

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**

**3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA**

# **DIZERTAČNÍ PRÁCE**

**2014**

**MUDr. Jiří Knot**

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Doktorandská dizertační práce

# **Léčba akutního infarktu myokardu** **v éře perkutánní koronární intervence**

Treatment of acute myocardial infarction in the era of percutaneous coronary intervention

MUDr. Jiří Knot

III. Interní – kardiologická klinika 3. LF UK a FNKV v Praze

Školitel: Prof. MUDr. Petr Widimský, DrSc.

Praha 2014

## **PROHLÁŠENÍ:**

Prohlašuji, že jsem disertační práci na téma „Léčba akutního infarktu myokardu v éře perkutánní koronární intervence“ vypracoval samostatně, a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze 2014

MUDr. Jiří Knot

## **IDENTIFIKAČNÍ ZÁZNAM:**

Knot Jiří. Léčba akutního infarktu myokardu v éře perkutánní koronární intervence. [Treatment of acute myocardial infarction in the era of percutaneous coronary intervention ]. V Praze, 2014. Počet stran: 73, počet příloh: 1. Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta, III. Interní klinika FNKV. Školitel: prof. MUDr. Petr Widimský, DrSc.

Klíčová slova: infarkt myokardu, perkutánní koronární intervence

Key words: Myocardial infarction, percutaneous coronary intervention

## PODĚKOVÁNÍ

Mé poděkování patří všem, kteří se spolupodíleli na vytvoření této doktorandské práce. V první řadě patří mé poděkování mému školiteli prof. MUDr. Petru Widimskému, DrSc., a to za cenné rady a odborné vedení po celou dobu mého doktorandského studia, ale i po celou dobu mého působení na III. Interní – kardiologické klinice. Díky jeho pomoci jsem mohl vycestovat do mnoha zemí Evropy a poznat systém péče o pacienty s infarktem myokardu v těchto zemích. Během zahraničních pobytů jsem se seznámil a navázal kontakty s významnými evropskými osobnostmi z oboru kardiologie. Děkuji také za možnost zapojovat se do výzkumných projektů probíhajících v Kardiocentru 3. LF UK a FNKV, jejichž výsledky jsou publikovány v renomovaných světových časopisech.

Dále patří mé poděkování doc. MUDr. Zuzaně Mořovské, PhD., za její pomoc, cenné rady a odborné konzultace.

Děkuji také všem mým kolegům za pomoc při sběru dat, jejich zpracování a prezentaci.

Tato práce by nemohla vzniknout bez podpory, pomoci a velké trpělivosti mé ženy Nadi a dcer Silvinky a Nikolky.

## SEZNAM ZKRATEK

AIM	Akutní infarkt myokardu
PCI	Perkutánní koronární intervence
STEMI	Akutní infarkt myokardu s elevacemi ST úseků
NSTEMI	Akutní infarkt myokardu bez elevací ST úseků
AKS	Akutní koronární syndrom
STDMI	Akutní infarkt myokardu s depresemi ST úseků
LBBB	Blokáda levého raménka Tawarova
RBBB	Blokáda pravého raménka Tawarova
TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction
ZZS	Zdravotnická záchranná služba
ČR	Česká republika
NL	Holandsko
DK	Dánsko
SW	Švédsko
AT	Rakousko
DRG	Diagnosis Related Groups system

## OBSAH

<b>PODĚKOVÁNÍ</b> .....	<b>1</b>
<b>SEZNAM ZKRATEK</b> .....	<b>2</b>
<b>PŘEDMLUVA</b> .....	<b>5</b>
<b>1.0 OBECNÁ ČÁST</b>	
1.1 Úvod.....	7
1.2 Epidemiologie koronárních intervencí v České republice.....	9
1.3 Historie léčby akutního infarktu myokardu.....	11
1.4 Patogeneze akutního infarktu myokardu.....	12
1.5 Definice akutního infarktu myokardu.....	15
1.6 Předběžná diagnóza při prvním vyšetření pacienta.....	15
1.7 Sledované časové intervaly při léčbě pacientů s akutním infarktem myokardu.....	16
1.8 Volba reperfuční terapie u pacientů se STEMI.....	18
1.9 Studie prováděné v České republice.....	21
1.10 Reperfuční terapie u pacientů s NSTE-AKS.....	27
<b>2.0 PŮVODNÍ PRÁCE: Jak dosáhnout nastavení efektivní národní sítě center poskytujících primární koronární angioplastiku</b>	
2.1 Úvod.....	32
2.2 Průzkum z pěti Evropských zemí	
2.2.1 Česká republika.....	33
2.2.2 Holandsko.....	36
2.2.3 Švédsko.....	38
2.2.4 Dánsko.....	41
2.1.5 Rakousko.....	43
<b>2.3 Závěrečná doporučení</b>	
2.3.1 Veřejné informativní kampaně.....	44
2.3.2 Zdravotnická záchranná služba.....	45
2.3.3 Mezinemocniční sítě a infrastruktura.....	45
2.3.4 Transport a jednotlivá zpoždění.....	46

2.3.5	Organizace a personál katetrizačních sálů.....	46
2.3.6	Finanční aspekty.....	47
2.3.7	Koronarografie po provedené trombolýze.....	47
2.3.8	Vysoce rizikový NSTEMI-AKS.....	47
2.3.9	Politická podpora.....	48
2.3.10	Registry, kontrola kvality péče.....	48
2.4	Závěr.....	48
<b>3.0</b>	<b>PŮVODNÍ PRÁCE: Srovnání výstupu u pacientů s akutním infarktem myokardu s depresemi a elevacemi ST úseků léčených emergentní PCI: data z multicentrického registru.</b>	
3.1	Úvod.....	49
3.2	Cíl.....	50
3.3	Metodika.....	50
3.4	Statistická analýza.....	52
3.5	Výsledky.....	52
3.6	Diskuze.....	57
3.7	Závěr.....	60
<b>4.0</b>	<b>SOUHRN.....</b>	<b>61</b>
<b>5.0</b>	<b>SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....</b>	<b>65</b>
<b>6.0</b>	<b>PUBLIKACE VZTAHUJÍCÍ SE K TÉMATU DIZERTAČNÍ PRÁCE.....</b>	<b>72</b>



## PŘEDMLUVA

Akutní infarkt myokardu představuje jednu z akutních forem ischemické choroby srdeční. I přes velké pokroky v prevenci a terapii kardiovaskulárních onemocnění v posledních letech, zůstává infarkt myokardu jednou z hlavních příčin úmrtnosti v Evropě i po celém světě. Neméně důležitým faktem je, že na léčbu pacientů s kardiovaskulárními onemocněními je každoročně vynaloženo 110 biliónů euro – 10% celkových nákladů na zdravotní péči v Evropské unii.

Při léčbě pacientů s akutním infarktem myokardu je velmi důležitým faktorem doba od vzniku ischemie myokardu do dosažení reperfúze. Časové zdržení při léčbě pacientů s akutním infarktem myokardu je jedním z nejdůležitějších činitelů ovlivňujících následnou morbiditu a mortalitu. Proto je snahou národních kardiologických společností po celém světě vytvoření dobře fungující sítě zdravotní péče při léčbě pacientů s akutním infarktem myokardu. Jedním z hlavních cílů těchto opatření je, aby čas do dosažení reperfúze byl co nejkratší.

Dalším velmi důležitým faktorem při terapii pacientů s akutním infarktem myokardu je forma použité reperfúzní terapie. V posledních letech došlo při léčbě pacientů s infarktem myokardu s elevacemi ST úseku k odklonu od užívání trombolytické terapie. Hlavní formou reperfúze se stala perkutánní koronární intervence (PCI). Stejně tak při léčbě pacientů s infarktem myokardu bez elevací ST úseků se do popředí dostává časné invazivní terapie, která využívá perkutánní koronární intervenci.

Tato dizertační práce se věnuje studiu léčby pacientů s akutním infarktem myokardu v éře perkutánní koronární intervence a to ve dvou fázích:

1. Zmapování systému péče o pacienty s akutním infarktem myokardu v pěti evropských zemích, které byly vybrány jako vzorové pro jejich vysokou kvalitu. Cílem této studie bylo vypracovat návod na optimální fungování všech složek zdravotnického systému, které se podílí na této péči, a to zejména pro země, které nedosahují cílů, které byly stanoveny v mezinárodním programu Stent For Life.
2. Srovnání výstupů pacientů s akutním infarktem myokardu s depresemi a elevacemi ST úseků léčených emergentní perkutánní koronární intervencí.

## 1.0 OBECNÁ ČÁST

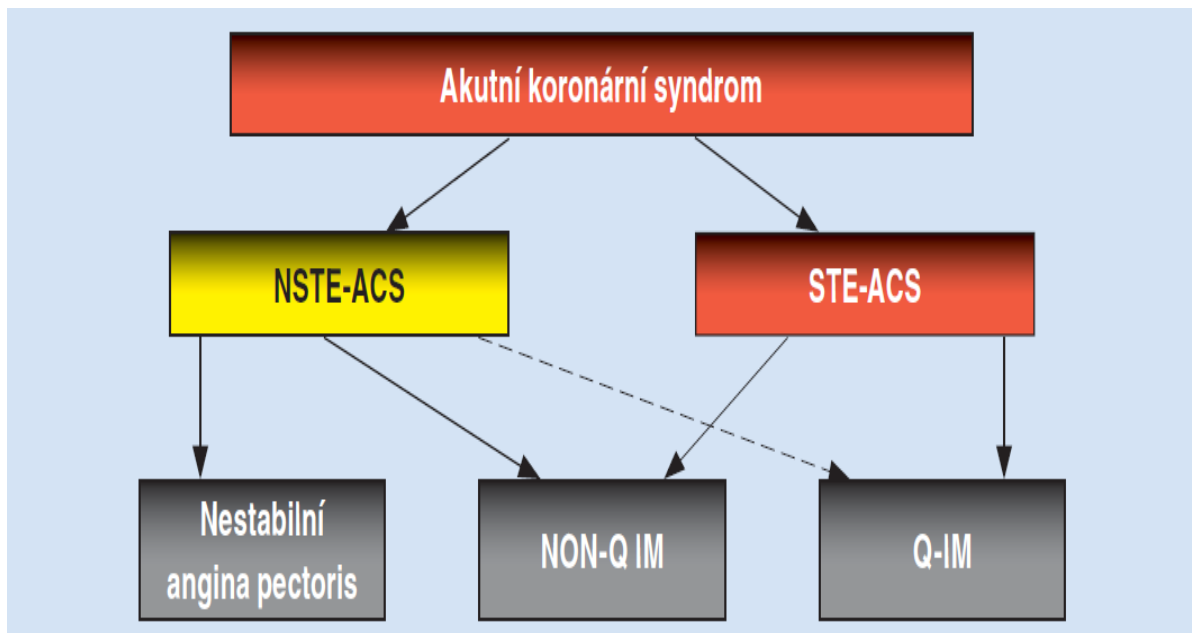
### 1.1 Úvod

Kardiovaskulární onemocnění jsou hlavní příčinou úmrtnosti v industrializovaných zemích. Předpokládá se, že v rozvojových zemích se stanou hlavní příčinou mortality v roce 2020 (Murray C. J. et al., 1997).

Ischemická choroba srdeční představuje nejčastěji se vyskytující kardiovaskulární onemocnění a je spojena s vysokou morbiditou a mortalitou. Jedná se o akutní nebo chronické onemocnění, které vzniká na podkladě ischemie srdečního svalu. Nejčastějším patofyziologickým podkladem ischemické choroby srdeční je ateroskleróza. K ischemii myokardu dochází ve stavu, kdy není zajištěn dostatečný přívod kyslíku pro myokard a nejsou odváděny zplodiny metabolismu z myokardu v důsledku jeho hypoperfúze. Mezi klinické projevy chronické formy ischemické choroby srdeční patří němá ischemie myokardu, stabilní angina pectoris, ischemie myokardu projevující se srdečním selháním či arytmiemi. Mezi akutní formy ischemické choroby srdeční řadíme nestabilní anginu pectoris, infarkt myokardu a náhlou srdeční smrt (Hamm C. W. et al., 2011).

Akutní infarkt myokardu s a bez elevací ST úseků spolu s nestabilní anginou pectoris tvoří jednotku se společným patofyziologickým podkladem zvanou akutní koronární syndrom (AKS) (**obrázek č. 1**). K jeho vzniku dochází nejčastěji na podkladě ruptury / eroze aterosklerotického plátu s následným obnažením subendoteliálních struktur. Výsledkem je aktivace trombocytů s nasedající nástěnnou či okludující trombózou a vazokonstrikcí. To vše vede k akutnímu vzniku

hypoperfúze myokardu se závažnými klinickými následky. Právě akutní formy ischemické choroby srdeční vyžadují rychlou a intenzivní intervenci, která významnou mírou ovlivní následnou morbiditu a mortalitu pacientů.



**Obrázek č. 1:** Dělení akutního koronárního syndromu. NSTE-ACS: non-ST-elevace akutní koronární syndrom, STE-ACS: ST-elevace akutní koronární syndrom, non-Q IM: non-Q infarkt myokardu, Q-IM: Q infarkt myokardu.

## 1.2 Epidemiologie koronárních intervencí v České republice

Od 1. ledna 2004 byl v České republice zřízen Národní registr kardiovaskulárních intervencí. Registr shromažďuje data o všech kardiovaskulárních zákrocích v České republice a o pacientech, kteří se jim podrobili. Registr je také klíčový k hodnocení vývoje nemocnosti a kvality poskytované péče v oblasti kardiovaskulárních intervencí.

Dle zprávy národního registru kardiovaskulárních intervencí (NRKI, 2010) bylo v roce 2010 v České republice provedeno celkem 21,258 PCI, z toho 5,454 (25.7%) z indikace non-ST-elevace akutního infarktu myokardu (NSTEMI) a 5,309 (25%) z indikace ST-elevace akutního infarktu myokardu (STEMI). Průměrný věk pacientů byl 65.6 let, zastoupení mužů činilo 15,127 (71.2%). Průměrný věk pacientů s NSTEMI byl 66.6 let, pacienti se STEMI byli mladší (63.4 let).

Nemocniční mortalita pacientů s NSTEMI byla 0.7%, u pacientů se STEMI 2.9%. Třicetidenní mortalita pacientů s NSTEMI činila 2%, se STEMI 5.1%. Roční mortalita pacientů po NSTEMI byla 4.9%, po STEMI 8.6%. Třicetidenní a roční mortalitu v závislosti na věku pacientů zobrazuje **tabulka č. 1**.

Třicetidenní mortalita				
Indikace	< 75 let		> 75 let	
	Počet zemřelých	Mortalita	Počet zemřelých	Mortalita
NSTEMI	50	1.5%	57	2.7%
STEMI	142	3.7%	129	8.5%
Roční mortalita				
Indikace	< 75 let		> 75 let	
	Počet zemřelých	Mortalita	Počet zemřelých	Mortalita
NSTEMI	147	4.4%	119	5.5%
STEMI	239	6.3%	216	14.2%

**Tabulka č. 1:** *Třicetidenní a roční mortalita pacientů se STEMI a NSTEMI dle věkových kategorií.*

### 1.3 Historie léčby akutního infarktu myokardu

V roce 1912 publikoval James Herrick práci v časopise JAMA s názvem: Certain clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries (Herrick J. B. et al., 1912). V této práci bylo popsáno, že akutní infarkt myokardu (AIM) je způsoben trombózou v koronárním řečišti. Tou dobou terapie infarktu spočívala v nutnosti absolutního klidu na lůžku. Průměrná doba hospitalizace pacientů s infarktem se pohybovala kolem šesti týdnů. Antikoagulační terapie byla pacientům podávána jako prevence tromboembolické nemoci. Prvotní práce zabývající se infarktem myokardu v českých zemích pochází od Herlese z roku 1931. Mortalita AIM byla velmi vysoká, do jednoho měsíce zemřelo až 40% nemocných, do jednoho roku až 60% pacientů. Pokrokem v léčbě bylo zavedení defibrilátorů v roce 1956 a zevní intravazální kardiostimulace v roce 1958.

První zmínka o léčbě pacientů s infarktem myokardu na koronárních jednotkách je z roku 1961 (Julina D. G., 1961). V práci byla zdůrazněna nutnost hospitalizace pacientů s infarktem myokardu na jednotkách vybavených EKG monitory, vyškoleným personálem, speciálními přístroji a léky. Zavedení koronárních jednotek se rozšířilo po celém světě a vedlo k redukci úmrtí na komorové arytmie a AV blokády. Došlo tím k významnému poklesu mortality z původních 30-40% na 15% (Braunwald E., 2012).

Na počátku 80. let DeWood a kolektiv publikovali práci o koronarografickém průkazu uzávěru věnčité tepny trombem v průběhu prvních 24 hodin od vzniku obtíží. Do 4 hodin od vzniku symptomů u pacientů s transmurálním infarktem byl obturující intrakoronární trombus prokázán u 87% nemocných, mezi 12. a 24. hodinou od vzniku obtíží byl trombus v koronární tepně nalezen u 65% pacientů (DeWood M. A. et al.,

1980). To vedlo k představě, že rozrušení intraluminálního trombu s obnovením koronární cirkulace by mohlo být novým terapeutickým postupem u pacientů s AIM. V 70. letech se proto stávají hlavní terapeutickou modalitou AIM trombolytika. Jejich osud byl zprvu nejistý. Předpokládalo se, že trombolitikum musí být podáváno katetrem přímo do koronární tepny. Teprve pozdější práce prokázaly, že systémové podání trombolytika má stejný efekt jako jeho intrakoronární aplikace (Lew A. S. et al., 1985, Varder V. J. et al., 1984). Efekt trombolytika – streptokinázy – při léčbě akutního infarktu myokardu byl prokázán v 80. letech ve velkých studiích GISSI (GISSI, 1986) a ISIS-2 (ISIS-2, 1988). Porovnání různých trombolitik přinesla studie GUSTO (The Gusto investigators, 1993).

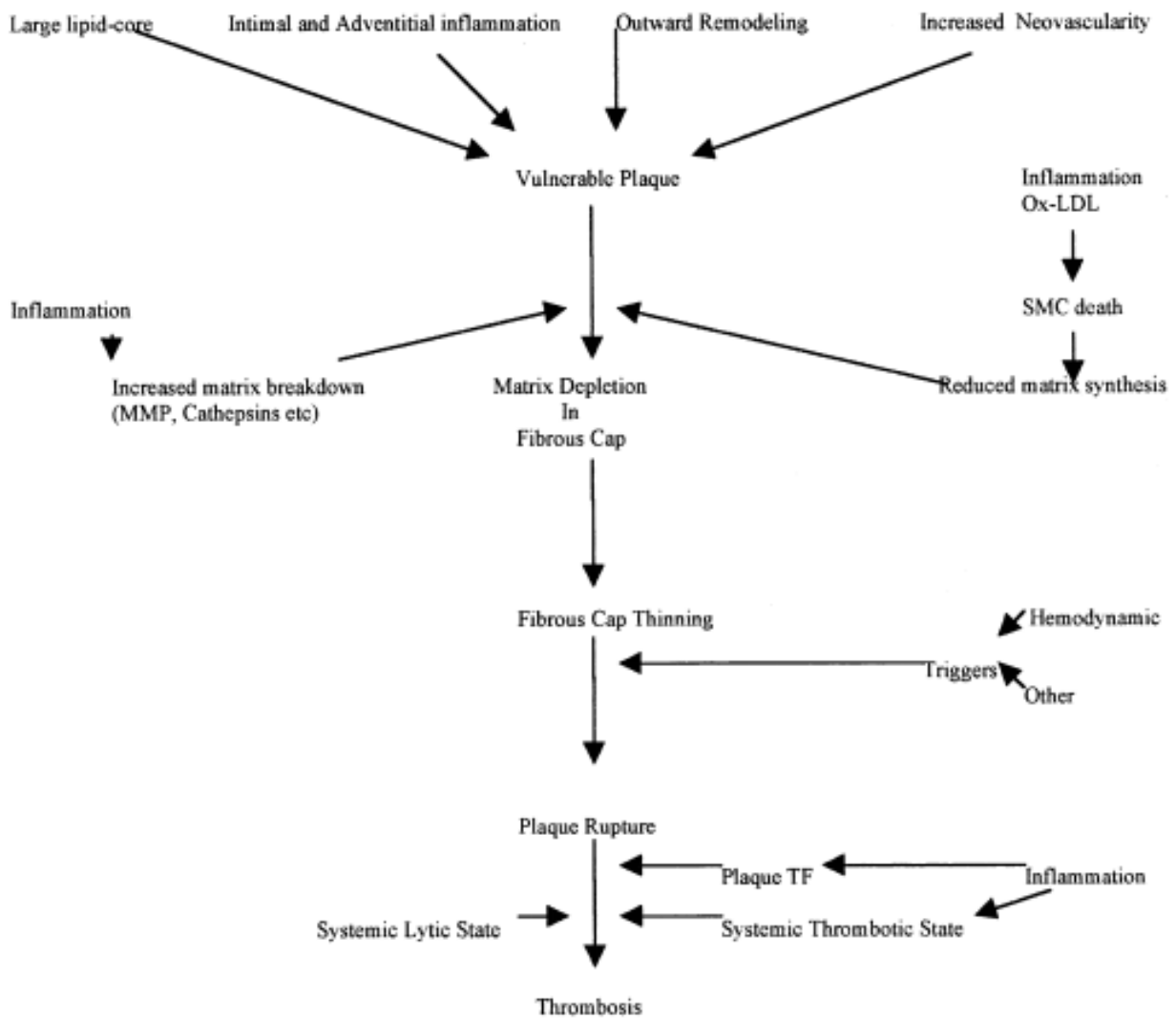
První koronární angioplastiku u člověka provedl A. Grüntzig v roce 1977 (Gruntzig A., 1978). Koronární stenty byly poprvé implantovány Puelem a Sigwartem v roce 1986. V roce 1993 byly publikovány první studie srovnávající primární PCI a trombolytickou léčbu. V letech 1997 až 1999 byly zveřejněny studie, které využívaly implantaci koronárních stentů.

#### **1.4 Patogeneze akutního infarktu myokardu**

Akutní infarkt myokardu je akutní ložisková ischemická nekróza srdečního svalu vzniklá na podkladě uzávěru či extrémního zúžení věnčité tepny. Ve většině případů bývá jeho příčinou ateroskleróza věnčitých tepen. Pouze ojediněle mohou být příčinou ischemie myokardu spazmy věnčitých tepen, arteritidy, traumata, disekce, embolie do věnčitých tepen, užívání kokainu, vrozené anomálie nebo komplikace spojené se srdeční katetrizací. Celý proces je spouštěn vlivem rizikových faktorů jako hypertenze, kouření, diabetes mellitus, hyperlipidémie, obezita, renální



insuficience a jiných. Dochází k rozvoji dysfunkce endotelu. Migrací krevních buněk do sub-endoteliálních prostor a jejich přeměnou na pěnové buňky vznikají aterosklerotické pláty. Plát, který má větší sklon k ruptuře, má velké lipidové jádro, tenkou povrchovou vazivovou vrstvu a je infiltrován zánětlivými buňkami, především makrofágy a neutrofilly. Aktivní ruptura plátu je způsobena produkcí proteolytických enzymů makrofágy. Pasivní ruptura plátu je způsobena fyzikálními silami, které působí na nejtenčí místo fibrotické čepičky plátu, nejčastěji v místě spojení plátu s přiléhající zdravou stěnou tepny. Při ruptuře nestabilního, vulnerabilního, aterosklerotického plátu dochází ke styku sub-endoteliálních struktur obsahujících tkáňový faktor a kolagen s krví. Začne se tvořit tzv. nástěnný trombus, který je bohatý na fibrin a na krevní destičky. Další aktivací koagulační kaskády dochází k progresi velikosti trombu s možnou distální embolizací jeho fragmentů (Davies M. J. et al., 1985, Falk E. et al., 1995, Falk E. et al., 2006, Davies M. J. et al., 1995). Nárůst trombu v místě poškození endotelu koronární tepny může vést k rychlým změnám v závažnosti stenózy koronární arterie s následným subtotálním či úplným cévním uzávěrem. Trombus může způsobit kompletní okluzi epikardiální části věnčité tepny v případě akutního infarktu myokardu s elevacemi ST úseků (Rittersma S. Z. et al., 2005). Částečný nebo intermitentní uzávěr koronární tepny vede k rozvoji akutního infarktu myokardu bez elevací ST úseků (Brilakis E. S. et al., 2003). Kompletní nekróza myocytu nastává za dvě až čtyři hodiny nebo později, v závislosti na kolaterální cirkulaci, trvajícím či intermitentním okluzi tepny, citlivosti myocytu na ischemii, pre-conditioningu a individuálních nárocích myocytu na kyslík a živiny (Thygesen K. et al., 2007).



**Obrázek č. 2:** Model zobrazující potencionální patofyziologický mechanismus vzniku vulnerabilního plátu, jeho ruptury a následné trombózy.<sup>21</sup> MMP: matrix metaloproteinázy, SMC: hladké svalové buňky, TF: tkáňový faktor.

## 1.5 Definice akutního infarktu myokardu

Akutní infarkt myokardu je definován jako typický vzestup a/nebo pokles markerů myokardiální nekrózy (preferenčně srdečních troponinů T nebo I) s minimálně jednou hodnotou nad 99. percentil horní referenční meze spojený s minimálně jednou z následujících podmínek (Thygesen K. et al., 2012):

- a.) klinické symptomy ischemie
- b.) nově vzniklé změny na EKG (změny ST-segmentu, vln T, blok raménka Tawarova)
- c.) vývoj patologických kmitů Q
- d.) průkaz ztráty viabilního myokardu či nové regionální poruchy kinetiky zobrazovacími metodami
- e.) nález trombózy při koronarografii nebo při pitvě

## 1.6 Předběžná diagnóza při prvním vyšetření pacienta

Tradiční klasifikace pacientů s akutním infarktem myokardu je založená na vstupní EKG křivce. Pacienty rozdělujeme do dvou skupin: akutní infarkt myokardu s elevacemi ST úseků a bez elevací ST úseků. Toto dělení pochází z dob trombolytické terapie. Tato klasifikace má i v současné době vliv při rozhodování o typu a rychlosti poskytnutí reperfuční terapie.

**Akutní infarkt myokardu s elevacemi ST úseků/raménkovou blokádou:** klinický obraz infarktu myokardu provázený elevacemi ST úseků (nebo nově vzniklou raménkovou blokádou, nebo blokádou nejasného stáří) na EKG, které obvykle znamenají kompletní uzávěr

epikardiální části věnčité tepny. Bez léčby se obvykle vyvine do Q - infarktu, pokud vyjímečně nedojde ke spontánní reperfúzi.

**Akutní infarkt myokardu bez elevací ST úseků/raménkové blokády:** klinický obraz infarktu myokardu provázený nejčastěji depresiemi ST úseků, změnami vln T nebo jinými nespecifickými repolarizačními změnami. Vzniká na podkladě přechodného či intermitentního uzávěru věnčité tepny.

Je nutné poznamenat, že EKG při akutním infarktu myokardu může být bez patologických změn. Nicméně tato situace je velmi vzácná.

### **1.7 Sledované časové intervaly při léčbě pacientů s akutním infarktem myokardu**

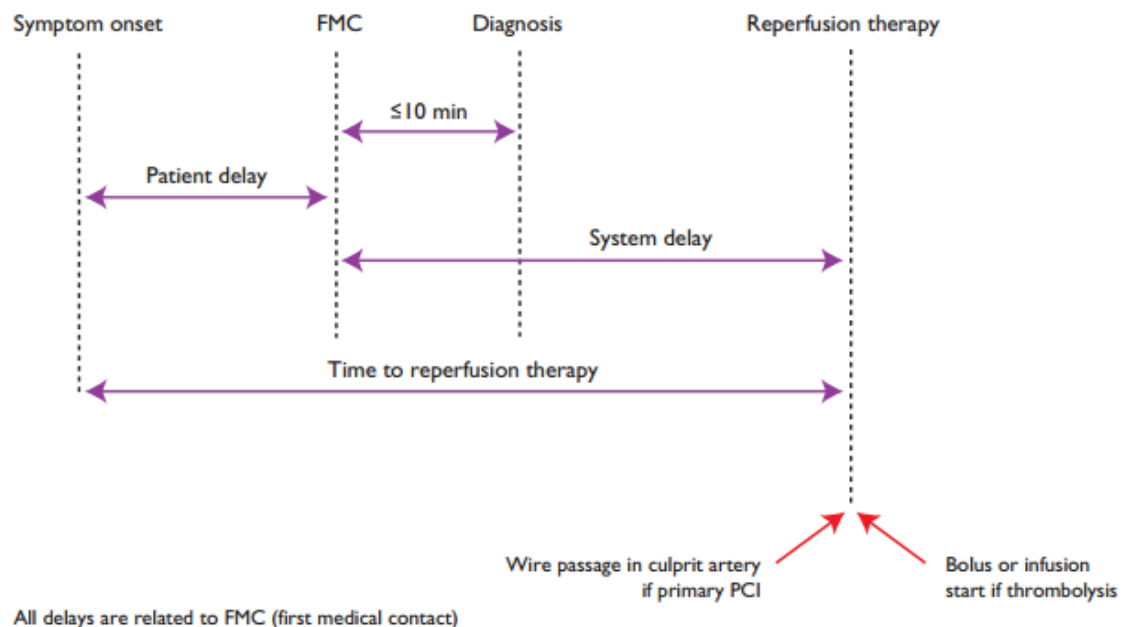
V předhospitalizační fázi jsou důležité následující časové intervaly:

a.) Doba „*bolest - telefon*“: tedy doba mezi vznikem obtíží a prvním kontaktem pacienta se zdravotnickým systémem. Tato doba by v ideálním případě měla být maximálně deset minut. Zkrácení tohoto zpoždění lze dosáhnout edukací pacientů o symptomech, které provázejí AIM.

b.) Doba „*první kontakt se zdravotnickým personálem - diagnóza*“: doba do získání prvního EKG. V mnoha zemích je sledována a považována za indikátor kvality péče. Toto časové zdržení by nemělo přesáhnout 10 min. Zdravotnická záchranná služba by měla k pacientovi s příznaky možného infarktu vždy vyslat vůz s lékařem vybavený 12-svodovým EKG a resuscitačními pomůckami, včetně defibrilátoru a zevní kardiostimulace.

c) Doba „první kontakt se zdravotnickým personálem – reperfuční terapie“: takzvané systémové zdržení. Je považováno za indikátor kvality péče a prediktor výsledků (Terkelsen C. J. et al., 2010). V případě, že reperfuční terapií je perkutánní koronární intervence, zpoždění (doba od prvního kontaktu se zdravotnickým systémem a zavedením balonku do infarktové tepny) by nemělo přesáhnout 90 minut. U vysoce rizikových pacientů s akutním infarktem přední stěny a časně příchozích pacientů (tj. do dvou hodin) by dokonce toto zpoždění nemělo přesáhnout 60 minut. V případě trombolytické terapie je cílem zredukovat zpoždění (první kontakt se zdravotnickým systémem – zahájení trombolýzy) na 30 minut.

V nemocnicích disponujících katetrizační laboratoří se hodnotí čas „dveře – balón“. Toto zdržení reflektuje organizaci péče v nemocničním zařízení a neměla by přesáhnout 60 minut. **Obrázek č. 3** zobrazuje jednotlivá časová zdržení a ideální časové intervaly pro intervenci.



**Obrázek č. 3:** Jednotlivá zpoždění a ideální časové intervaly při léčbě pacientů s infarktem myokardu s elevacemi ST úseků.<sup>2</sup>

## 1.8 Volba reperfuční terapie u pacientů se STEMI:

V roce 1993 byly publikovány velké randomizované studie, které se zabývaly srovnáním koronární angioplastiky (PCI) a podáváním strombolinů u pacientů s akutním infarktem myokardu (Zijlstra F. et al., 1993, Grines C. L. et al., 1993, Gibbons R. J. et al., 1993). Všechny prokázaly superioritu okamžité angioplastiky nad podáváním fibrinolýzy. Ke stejnému výsledku došli i autoři meta-analýzy 23 randomizovaných studií, zabývajících se srovnáním primární angioplastiky a intravenózní trombolýzy u pacientů se STEMI. Při užití primární angioplastiky ve srovnání s trombolýzou došlo k redukci celkové mortality (7% vs. 9%,  $p = 0.0002$ ), nefatálního infarktu myokardu (3% vs. 7%,  $p < 0.0001$ ), mozkové příhody (1% vs. 2%,  $p = 0.0004$ ) a kombinovaného endpointu úmrtí/nefatální infarkt/mozková příhoda (8% vs. 14%,  $p < 0.0001$ ) (Keeley E. C. et al., 2003).

Dalším velkým pokrokem byla publikace multicentrických randomizovaných studií, které srovnávaly podání trombolýzy pacientům s akutním infarktem myokardu v periferní nemocnici s transportem pacientů do PCI centra k provedení urgentní PCI.

Andersen a kolektiv zařadili celkem 1,572 pacientů s AIM s elevací ST úseků do studie *DANAMI – 2*. Pacienti byli náhodně přiřazeni k podání trombolýzy nebo k transportu do kardiocentra k provedení primární PCI. Transport musel být proveden do tří hodin, 96% pacientů bylo transportováno v průběhu 2 hodin. Primárním sledovaným parametrem byla kombinace úmrtí/re-infarkt/cévní mozková příhoda. Klinické výsledky 30. den od randomizace ukazuje **tabulka č. 2**. Superiorita angioplastiky nad fibrinolýzou byla způsobena snížením

relativního rizika re-infarktů, rozdíl ve výskytu úmrtí a mozkových příhod mezi sledovanými rameny nebyl staticky významný. Autoři studie konstatovali, že transport pacientů k primární PCI je výhodnější než podání trombolýzy, pokud transport proběhne v průběhu dvou hodin (Andersen H. R. et al., 2003).

Porovnání trombolytické léčby s transportem k primární PCI u vysoce rizikových pacientů s AIM s elevacemi ST úseků provedl Grines et al. ve studii s názvem *AIR-PAMI*. K zařazení do studie bylo nutné, aby pacienti měli STEMI/LBBB do 12 hodin od vzniku symptomů a dále jeden z následujících rizikových faktorů: věk nad 70 let, srdeční frekvenci nad 110/minutu, systolický krevní tlak pod 100 mmHg, Killipovu třídu II/III. Studie byla ukončena předčasně pro nízký nábor pacientů. Do skupiny pacientů indikovaných k primární PCI bylo zařazeno 71 pacientů, trombolýza byla podána 67 pacientům. Primární sledovaný parametr byla kombinace úmrtí/re-infarkt/mozková příhoda. Pacienti zařazení k transportu do intervenčního centra měli kratší dobu hospitalizace ( $6.1 \pm 4.3$  vs.  $7.5 \pm 4.3$  dnů,  $p = 0.015$ ). 30. den od randomizace byla pozorována 38% redukce výskytu primárního sledovaného parametru u pacientů transportovaných k primární PCI. Vzhledem k malému počtu subjektů ve studii nedosáhl rozdíl významnosti (8.4% vs. 13.6%, odds ratio 0.571, 95% confidence interval 0.191 – 1.709,  $p = 0.331$ ) (Grines C. L. et al., 2002).

Outcome	Referral Hospitals		Invasive-Treatment Centers		All Hospitals	
	Fibrinolysis Group (N=562)	Angioplasty Group (N=567)	Fibrinolysis Group (N=220)	Angioplasty Group (N=223)	Fibrinolysis Group (N=782)	Angioplasty Group (N=790)
	na. (%)	na. (%)	na. (%)	na. (%)	na. (%)	na. (%)
Death	48 (8.5)	37 (6.5)	13 (5.9)	15 (6.7)	61 (7.8)	52 (6.6)
		0.20		0.72		0.35
Reinfarction	35 (6.2)	11 (1.9)	14 (6.4)	2 (0.9)	49 (6.3)	13 (1.6)
		<0.001		0.002		<0.001
Disabling stroke	11 (2.0)	9 (1.6)	5 (2.3)	0	16 (2.0)	9 (1.1)
		0.64		0.02		0.15
Composite end point	80 (14.2)	48 (8.5)	27 (12.3)	15 (6.7)	107 (13.7)	63 (8.0)
		0.002		0.05		<0.001

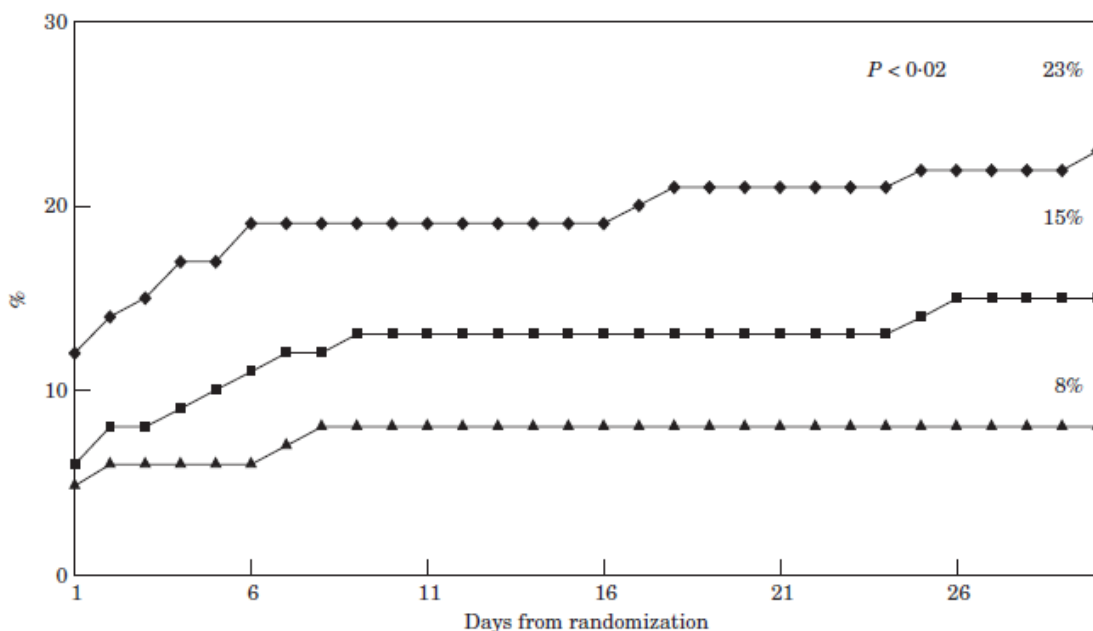
**Table 3. Clinical Outcome at 30 Days.**

**Tabulka č. 2: Klinické výsledky 30. den od randomizace.<sup>28</sup>**



## 1.9 Studie prováděné v České republice

V roce 1997 byla v České republice zahájena studie *PRAGUE – 1*. Byla to první multicentrická randomizovaná studie, která prokázala bezpečnost transportu pacientů k primární PCI. V průběhu let 1997 – 1999 bylo do studie zařazeno 300 pacientů s STE-AKS do šesti hodin od vzniku obtíží. Transport musel být uskutečněn do 30 minut od randomizace, doba transportu do intervenčního centra nesměla překročit 60 minut. Studie měla tři léčebné strategie: A. trombolýza v lokální nemocnici, B. zahájení podávání trombololytika v lokální nemocnici s transportem k PCI a C. transport k primární PCI. Třicetidenní kombinovaný sledovaný parametr (úmrtí/re-infarkt/cévní mozková příhoda) byl méně častý ve skupině C (8%) při srovnání se skupinou B (15%) a A (23%),  $p < 0.02$ , **obrázek č. 4**. Incidence re-infarktů byla nejnižší ve skupině transportované k PCI (C 1% vs. B 7% vs. A 10%,  $p < 0.03$ ) (Widimsky P. et al., 2000).



**Obrázek č. 4:** Třicetidenní kombinovaný sledovaný parametr (úmrtí/re-infarkt/cévní mozková příhoda). ♦ skupina A, ■ skupina B, ▲ skupina C.<sup>30</sup>

Do studie *Prague - 2* bylo randomizováno 850 pacientů s STE-AKS do 12 hodin od vzniku obtíží v nemocnici bez katetizační laboratoře. Pacienti byli randomizováni k podání trombolytika v lokální nemocnici či k okamžitému transportu do PCI centra. Primárním sledovaným parametrem byla třicetidenní úmrtnost. Sekundárním kombinovaným sledovaným parametrem bylo úmrtí/re-infarkt/cévní mozková příhoda a třicetidenní mortalita pacientů léčených v průběhu 0-3 hodin a 3-12 hodin po začátku obtíží. Nejdelší vzdálenost transportu pacientů byla 120km, transport musel být zahájen do 30 minut po randomizaci.

Primární sledovaný parametr byl pozorován u 10% pacientů léčených trombolýzou a u 6.8% pacientů léčených primární PCI ( $p = 0.12$ ). Nejvýznamnější pokles mortality byl zjištěn u pacientů s obtížemi trvajících více než 3 hodiny (PCI 6% vs. trombolýza 15.3%,  $p < 0.02$ ). U pacientů, kteří se dostavili do 3 hodin od vzniku obtíží, nebyl nalezen rozdíl v mortalitě při užití trombolýzy ve srovnání s transportem k primární PCI (7.4% vs. 7.3%) (Widimsky P. et al., 2003).

Efekt transportu pacientů k primární PCI nad lokálním podáním trombolýzy byl prokázán i při dlouhodobém sledování. Po pěti letech byl výskyt primárního sledovaného parametru nižší ve skupině léčené primární PCI, stejně jako výskyt úmrtí ze všech příčin, re-infarkt a revaskularizace (**obrázek č. 5**) (Widimsky P. et al., 2007).

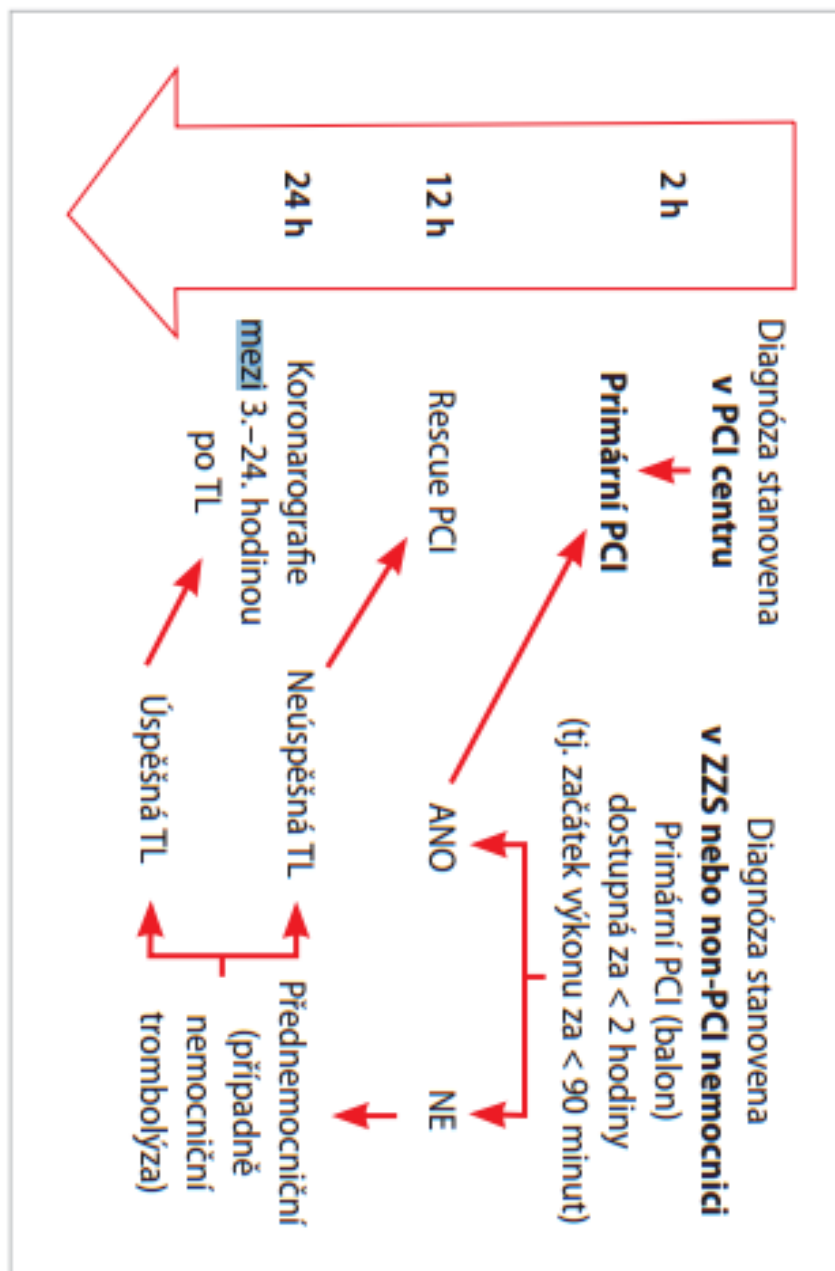
	TL group (n = 416)	PCI group (n = 428)	HR (95% CI)	P-value
Death from any cause/re-MI/stroke/revascularization (95% CI)	0.53 (0.47-0.59)	0.40 (0.34-0.46)	1.8 (1.38-2.33)	<0.001
Death from any cause/re-MI/stroke (95% CI)	0.54 (0.48-0.60)	0.47 (0.41-0.53)	1.35 (1.02-1.7)	0.04
Death from any cause (95% CI)	0.23 (0.19-0.27)	0.19 (0.15-0.23)	1.34 (0.99-1.82)	0.06
Recurrent infarction (95% CI)	0.19 (0.15-0.23)	0.12 (0.08-0.16)	1.72 (1.15-2.58)	0.009
Stroke (95% CI)	0.08 (0.04-0.12)	0.08 (0.04-0.12)	1.65 (0.84-2.23)	0.18
(Re-) PCI (95% CI)	0.38 (0.32-0.44)	0.22 (0.16-0.28)	2.12 (1.51-2.99)	<0.001
CABG (95% CI)	0.13 (0.07-0.19)	0.12 (0.06-0.18)	1.13 (0.75-1.71)	0.56

**Obrázek č. 5:** Kumulativní podíl pacientů s primárním sledovaným parametrem při pětiletém sledování.<sup>32</sup> TL: trombolýza, PCI: primární koronární intervence, HR: hazard ratio, CABG: aortokoronární bypass.

Studie Prague-1 a Prague-2 významnou měrou ovlivnily léčbu pacientů s akutním infarktem myokardu, a to nejen v České republice, ale i po celém světě. Česká republika byla první zemí, která v roce 2002 ve svých odborných doporučeních pro léčbu akutního infarktu myokardu s elevacemi ST úseků uváděla primární PCI jako preferovanou léčebnou strategii.

V roce 2003 byla provedena meta-analýza randomizovaných studií srovnávajících dvě výše uvedené léčebné strategie pacientů s STE-AKS. Do šesti studií zařazených do analýzy bylo randomizováno celkem 3,750 pacientů, čas transportu byl vždy kratší než 3 hodiny. Primární kombinovaný sledovaný parametr (mortalita/re-infarkt/mozková příhoda) byl významně snížen ve skupině primární PCI ve srovnání s lokální trombolýzou (RR 0.58,  $p < 0.001$ ) (Andersen H. R. et al., 2003).

Současná guidelines Evropské kardiologické společnosti pro léčbu akutního infarktu myokardu s elevacemi ST úseků uvádí, že primární PCI – definovaná jako emergentní perkutánní katetrová intervence, bez předchozí trombolytické léčby - je preferovanou reperfuční strategií u pacientů se STEMI, pokud může být provedena v doporučených časových intervalech ihned po stanovení diagnózy a zkušeným týmem (Steg P. G. et al., 2012). Rozhodovací schéma pro volbu reperfuční strategie u pacientů s STE-AKS je uvedeno na **obrázku č. 6**. Indikace k provedení primární PCI jsou uvedeny v **tabulce č. 3**.



**Obrázek č. 6:** Rozhodovací schéma pro volbu reperfuční strategie. zzs: zdravotnická záchranná služba.<sup>34</sup>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• STEMI &lt; 12 h od začátku příznaků (IA)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• STEMI 12–48 h od začátku příznaků, pokud jsou přítomny klinické a/nebo EKG známky pokračující ischemie (IIa C)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Čas „diagnostické EKG – první dilatace“ musí být vždy &lt; 120 min (IB)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Čas „první EKG – balon“ musí být &lt; 90 min u pacientů s EKG natočeným v prvních dvou hodinách od začátku příznaků, kteří mají velký IM a nízké riziko krvácení (IB)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• STEMI s rozvojem srdečního selhání či šoku (IB)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• STEMI s kontraindikací k trombolýze (IB)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• STEMI 12–24 h od začátku příznaků, příznaky již odezněly (IIb B)</li> </ul>

**Tabulka č. 3:** *Indikace k primární PCI dle doporučených postupů České kardiologické společnosti z roku 2009.*

## **1.10 Reperfúzní terapie u pacientů s non ST - elevace akutním koronárním syndromem (NSTE-AKS):**

Revaskularizace u pacientů s NSTE-AKS ulevuje od obtíží, zkracuje dobu hospitalizace a zlepšuje krátkodobou i dlouhodobou prognózu pacientů. Nicméně pojem NSTE-AKS zahrnuje velmi heterogenní soubor nemocných. Je tvořen skupinou pacientů s velmi malým rizikem až po nemocné s rizikem vysokým. Proto je u této skupiny pacientů s akutním koronárním syndromem nutné co nejdříve provést rizikovou stratifikaci.

Pro usnadnění rozhodnutí o časnosti invazivního vyšetření v klinické praxi byly vypracovány různé skórovací systémy. Mezi nejčastěji používané patří Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) (Fox K. A. et al., 2006) a TIMI (Antman E. M. et al., 2000) skórovací systém. Rizikové skóre GRACE poskytuje přesnější stratifikaci rizika jak při přijetí pacienta tak při jeho propuštění. Nevýhodou je jeho složitost s nutností využít počítač ke kalkulaci rizika pro daného pacienta. Skórovací systém TIMI, který využívá k odhadu rizika pouze 6 proměnných, je snadněji použitelný v praxi. Cenou za jeho jednoduchost je jeho nižší přesnost (nevyužívá například rizikové faktory jako Killipova třída srdečního selhání, srdeční frekvence a krevní tlak). **Tabulka č. 4** zobrazuje nemocniční a šestiměsíční mortalitu v závislosti na rizikové kategorii pacienta dle skórovacího systému GRACE.

Kategorie rizika	GRACE skóre	Nemocniční úmrtnost (%)
Nízké	≤ 108	< 1
Střední	109 – 140	1 – 3
Vysoké	> 140	> 3
Kategorie rizika	GRACE skóre	Úmrtnost propuštění až 6 měsíců (%)
Nízké	≤ 88	< 3
Střední	89 – 118	3 – 8
Vysoké	> 118	> 8

**Tabulka č. 4:** *Nemocniční a šestiměsíční odhad úmrtnosti pacientů s NSTEMI-AKS v závislosti na rizikové kategorii.*<sup>35</sup>

V závislosti na riziku daného pacienta stanovují guidelines Evropské kardiologické společnosti pro léčbu NSTEMI-AKS (Hamm C. W. et al., 2011) následující kategorie časování invazivní strategie:

#### **Invazivní postup (< 72 hodin)**

- **Urgentně** invazivní postup (< 120 minut)
- **Časně** invazivní postup (< 24 hodin)

#### **Primární konzervativní postup**

**Urgentně invazivní strategie** je indikovaná u pacientů s velmi vysokým rizikem. Tito pacienti jsou charakterizováni některým z níže uvedených symptomů:

- a.) Refrakterní angina pectoris (včetně rozvíjejícího se AIM bez elevací ST úseků)
- b.) Rekurentní angina pectoris navzdory antianginózní terapii, spojená s depresi ST úseků (2mm) nebo negativními vlnami T



- c.) Klinické symptomy srdečního selhání nebo hemodynamické nestability (kardogenní šok)
- d.) Život ohrožující arytmie (fibrilace komor nebo komorová tachykardie)

*Časně invazivní strategie* je indikována u pacientů, kteří dosáhnou > 140 bodů při užití GRACE skórovacího systému nebo je u nich přítomen minimálně jeden vysoce rizikový faktor (viz. **tabulka č. 5**).

*Invazivní strategie* (koronarografie následovaná ev. revaskularizací do 72 hodin) by měla být indikována u pacientů s nižším rizikem, kteří jsou již zcela stabilní, bez recidivy obtíží.

*Primárně konzervativní postup* (žádná nebo elektivní koronarografie) může být zvolen u pacientů, kteří splňují všechny následující kritéria:

- a. Bez recidivy bolestí na hrudi
- b. Bez známek srdečního selhání
- c. Bez ischemických změn na vstupním a druhém EKG (provedeno za 6 - 9 hodin)
- d. Bez elevace troponinu (vstupní a kontrolní za 6 – 9 hodin)
- e. Bez průkazu zátěžové ischemie

Primární
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Typický vzestup/pokles srdečních troponinů</li> <li>- Změny ST-T úseků a vln T</li> </ul>
Sekundární
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diabetes mellitus</li> <li>- Renální insuficience (clearance kreatininu &lt; 60ml/min/1.73m2)</li> <li>- Dysfunkce levé komory srdeční (EF &lt; 40%)</li> <li>- Časná poinfarktová angina pectoris</li> <li>- Recentní PCI</li> <li>- Předchozí CABG</li> <li>- Střední až vysoké riziko dle GRACE skórovacího systému</li> </ul>

**Tabulka č. 5:** *Primární a sekundární faktory určující vysoké riziko pro pacienty s NSTEMI-ACS.*<sup>2</sup>

Meta-analýza sedmi randomizovaných klinických studií srovnávajících rutinně invazivní a selektivně invazivní strategii prokázala při užití rutinně invazivního přístupu snížení primárního kombinovaného ukazatele úmrtí/IM a pokles IM. Trend k nižšímu počtu úmrtí byl nesignifikantní (Mehta S. R. et al., 2005). Většina studií zahrnutá do meta-analýzy neodpovídala současné úrovni invazivní léčby pro velmi nízké procento implantovaných stentů.

Jiná meta-analýza sedmi studií prokázala při dvouletém sledování snížení rizika úmrtí a nefatálního IM při užití časně invazivní strategie ve srovnání s konzervativní léčbou (Bavry A. A. et al., 2006).

Meta-analýza osmi randomizovaných klinických studií z roku 2008 prokázala signifikantní snížení výskytu úmrtí, AIM a re-hospitalizace v průběhu jednoho roku při užití invazivní strategie léčby. Největší benefit

z léčby měli pacienti s pozitivními biomarkery (O'Donoghue M. et al., 2008).

Načasování koronarografie a následné revaskularizace u pacientů s NSTE-AKS bylo extenzivně studováno. Srovnáním časné invazivní strategie s odloženě invazivní strategií se zabývalo mnoho randomizovaných studií, kdy pouze Timing of Intervention in Patients with Acute Coronary Syndromes (TIMACS) měla adekvátně velký soubor pacientů. Studie prokázala při užití časné invazivního přístupu 38% redukci počtu úmrtí, IM a cévní mozkové příhody u velmi vysoce rizikových pacientů (Mehta S. R. et al., 2009).

Z výše uvedených faktů vyplývá skutečnost, že invazivní přístup u pacientů s NSTE-AKS dominuje nad konzervativním postupem. U velmi vysoce rizikových pacientů musí být koronarografie a následná revaskularizace provedena do 120 min. U vysoce rizikových pacientů (zejména těch s ST-T změnami na EKG a pozitivitou markerů myokardiální nekrózy, preferenčně troponinů) přináší časné invazivní strategie léčby zlepšení jak kvality života, tak prognózy pacientů.

## 2 PŮVODNÍ PRÁCE

### 2.1 Úvod

Primární PCI a trombolýza představují dvě alternativy reperfuční terapie pacientů s AIM. Primární PCI je metoda, která při srovnání s trombolýzou vede ke snížení počtu úmrtí, re-infarktů a cévních mozkových příhod. Tato metoda je spojena s vyšším stupněm časné mechanické reperfuze, s možností současně léčit příslušnou stenózu koronární tepny a s nižším počtem krvácivých komplikací.

Mezi jednotlivými evropskými zeměmi existuje značný rozdíl ve využití reperfuční strategie při léčbě pacientů s AIM. V některých zemích je standardně využívána primární PCI. Naopak v jiných zemích, zejména ve východní Evropě, převládá při léčbě pacientů s AIM trombolytická léčba.

K ověření skutečné situace při léčbě pacientů s AIM proběhl pod záštitou The European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions mezi lety 2007-2008 průzkum v 51 evropských národních kardiologických společnostech. Byla shromažďována data z národních STEMI a PCI registrů, epidemiologická data o AIM, léčebné strategii, počtech PCI a primárních PCI centrech v jednotlivých zemích.

Výsledkem tohoto průzkumu bylo zjištění, že v zemích, ve kterých je primární PCI dominantní reperfuční strategií, je signifikantně vyšší celkový počet reperfundovaných pacientů s AIM. Ukázalo se, že snížení mortality spojené s primární PCI je v reálné praxi daleko vyšší než je uváděno v randomizovaných klinických studiích. Obecně tento průzkum poukazyval na to, že vyšší kvalita péče o pacienty s AIM je v zemích, které využívají primární PCI při léčbě většiny pacientů s AIM, tzn. v zemích severní, západní a centrální Evropy (Widimsky P. et al., 2010).

Ke zlepšení situace v některých evropských zemích byl zahájen projekt “Stent for Life”. Tento projekt má 3 cíle: 1. Zvýšit počet užití primární PCI tak, aby více než 70% pacientů bylo léčeno touto reperfuční modalitou. 2. Dosáhnout počty primárních PCI více než 600 / milion obyvatel. 3. Zajistit dostupnost všech center poskytujících primární PCI 24 hodin denně, 7 dnů v týdnu, 365 dnů v roce (Widimsky P. et al., 2009).

Součástí projektu “Stent for Life” bylo vytvoření manuálu s návodem, který by pomohl se zlepšením kvality péče v zemích s nedostatečnou implementací primární PCI.

## **2.2 Průzkum z pěti evropských zemí**

Tato práce popisuje každodenní praxi v pěti evropských zemích (České republice, Nizozemí, Švédsku, Dánsku a Rakousku). Zaměřuje se na organizační charakteristiky ve výše uvedených zemích, ve kterých je primární PCI široce implementována při léčbě pacientů s AIM. Důraz byl kladen na triage pacientů, přednemocniční management a organizaci spolupracujících nemocnic. Práce má sloužit jako inspirace pro země, které se snaží dosáhnout cílů stanovených v projektu “Stent for Life”.

### **2.2.1 Česká republika (ČR):**

ČR je rozdělena na 14 regionů a v současné době disponuje 22 PCI centry poskytujícími 24/7 servis (**obrázek č. 7**). Nejčastěji používanou reperfuční terapií v ČR je primární PCI (92%). Trombolýza je použita raritně (do 1%) a to u zcela vyjimečných případů: a.) pacient s AIM do 12 hodin od vzniku obtíží, který odmítá invazivní vyšetření b.) pacient, u kterého není možné zajistit žádný z tepených přístupů a c.) logistické problémy (např. sněhová kalamita s nemožností transportu pacienta do PCI centra). Zhruba 7% pacientů není poskytnuta žádná reperfuční terapie,

nejčastěji z důvodu pozdního příchodu (> 12-24 hodin), kdy je pacient již bez obtíží a nemá známky pokračující ischemie.

Zdravotní péče je v ČR hrazena ze systému veřejného pojištění, které je ze zákona povinné s možností volby jedné z mnoha pojišťoven.

Ke kontaktování zdravotnického systému existují dvě čísla: 155 a 122, obě dostupné v režimu 24/7. Dispatcher, který je speciálně trénovaný k řešení emergentních situací, poskytuje rady po telefonu a současně aktivuje zdravotnickou záchrannou službu. K pacientům s podezřením na AIM je vždy vyslán i lékař, který je v některých regionech ČR součástí posádky vozu Zdravotnické záchranné služby (ZZS), v jiných částech země, hlavně ve velkých městech, byl vytvořen systém “rendezvous”. Každý vůz ZZS je vybaven 12-svodovým EKG, defibrilátorem, ventilátorem a léky, které jsou nutné k léčbě pacientů s AIM. Ihned po příjezdu k pacientovi je zaznamenáno EKG. V případě STEMI je podána medikace (Heparin, kyselina Acetylsalicylová, inhibitor receptoru P2Y12). Současně dochází k telefonickému kontaktu nejbližšího PCI centra (vzdálenost nepřekračuje 100km, transportní doba 90 minut), jehož personál připraví v mezidobí vše potřebné. Pacient je transportován přímo na katetrizační sál (primární transport). V případě, že se pacient dostaví sám do nemocnice, která nemá možnost poskytnout PCI, je tento pacient (přímo z ambulance lokální nemocnice, bez zbytečného zdržování) transportován ZZS do nejbližšího PCI centra (sekundární transport).

Po výkonu jsou pacienti hospitalizováni na koronárních jednotkách PCI center. Zůstávají zde 1-2 dny, následně se vracejí do lokálních nemocnic (terciální transport). Důvodem je limitovaná lůžková kapacita PCI centra a zájem lokálních nemocnic léčit vlastní pacienty.

Pro výpočet platby za zdravotní výkony a materiál využívá ČR Internation Refined Diagnosis Related Groups (DRG) system. Každá diagnóza a výkon mají svůj kód s odpovídající platbou. PCI centrum

dostane fixní částku za diagnózu AIM a za PCI proceduru (bez ohledu na množství použitého materiálu), lokální nemocnice obdrží platbu za následující péči o pacienta s AIM. Neexistují limity pro počty primárních PCI, veškeré procedury jsou propláceny pojišťovny. Aby dané PCI centrum získalo smlouvu s pojišťovnou, musí poskytovat servis 24/7 – všechna centra v ČR.



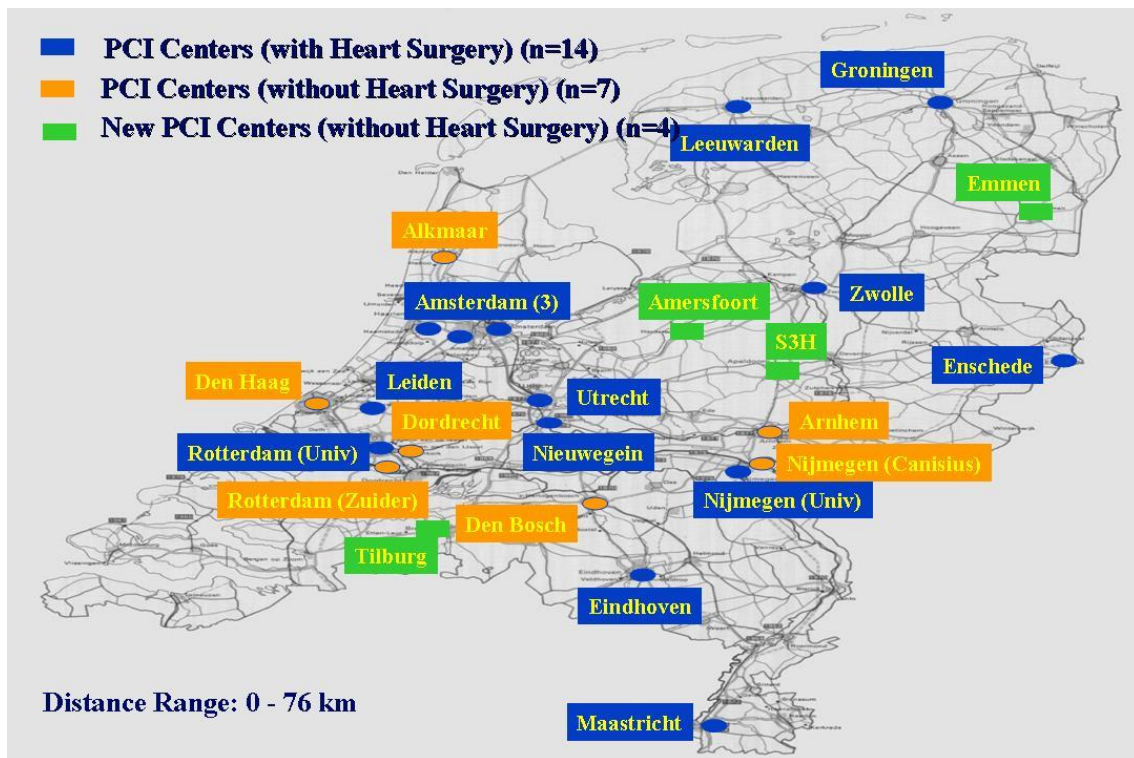
**Obrázek č. 7:** *Distribuce primárních PCI center ve 14 regionech v České republice.*

### 2.2.2 Holandsko

Holansko (NL) se rozkádá na ploše 41,526 km<sup>2</sup>, jeho populace čítá 16,491,852 obyvatel. Pro tuto populaci slouží 21 primárních PCI center s 24/7 provozem, 4 další jsou v přípravě (**obrázek č. 8**). PCI centrum je dostupné pro každého občana NL do 1 hodiny. Trombolytická léčba je využívána pouze u minimálního procenta pacientů, hlavně na ostrovech patřících NL. ZZS musí být u pacienta do 15 minut od její aktivace. Před deseti lety uspořádala Dutch Heart Foundation ve spolupráci s Holandskou kardiologickou společností a ministerstvem zdravotnictví kampaň, která informovala pacienty o příznacích AIM, kardiopulmonální resuscitaci a organizaci péče o tyto pacienty. To přispělo ke zkrácení zpoždění způsobeného pacientem.

Posádku ZZS tvoří řidič a trénovaná sestra, lékaři nejsou přítomni. Diagnostika a léčba je vedena dle vypracovaných protokolů (celkem 170) pro jednotlivá onemocnění. Vozy ZZS jsou vybaveny 12-svodovým EKG, se software umožňujícím automatickou diagnostiku AIM. V Amsterdamu je EKG odesíláno z vozů ZZS do PCI center, kde je diagnóza verifikována. ZZS informuje PCI centrum (systém on-call, musí být dostupni do 30 minut od výzvy). Náležitost pacienta do určitého PCI centra je založena na poštovním směrovacím čísle dle místa zásahu. Během transportu je podána medikace (Heparin 5000IU, kyselina Acetylsalicylová 500mg, nasycovací dávka thienopyridinů), pacient je následně transportován přímo do katetrizační laboratoře.





**Obrázek č. 8:** Rozmístění primárních PCI center v Holandsku.

Každý obyvatel NL je ze zákona pojištěný, PCI centrum obdrží platbu za primární PCI a za hospitalizaci na koronární jednotce, lokální nemocnice za následnou rehabilitaci.

V NL existuje registr PCI. U každého pacienta je zaznamenána anamnéza a typ reperfuční terapie. Tato databáze slouží ke kontrole kvality péče a je monitorována vládou.

V průběhu konverze léčby od trombolýzy k primární PCI byl největší problém přesvědčit lékaře z lokálních nemocnic, aby odesílali pacienty s AIM do PCI center. Předsudky spojené s nutností transportu byly překonány po zveřejnění výsledků léčby spojené s primární PCI, která vedla ke snížení krátkodobé i dlouhodobé mortality.

### 2.2.3 Švédsko

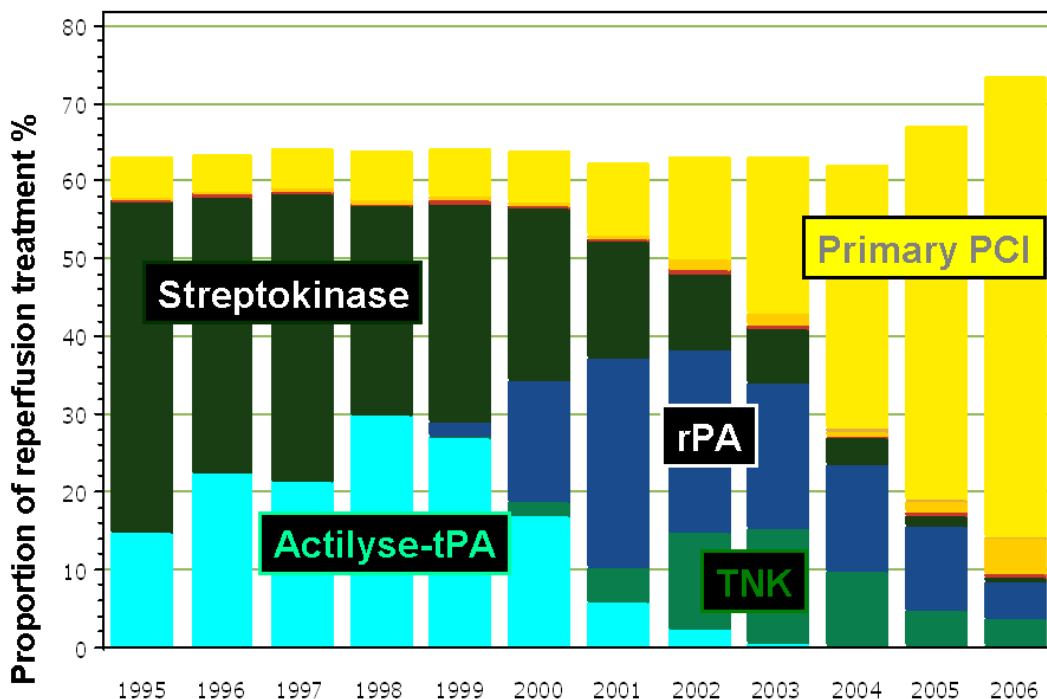
Švédsko (SW) je co do rozlohy třetí největší zemí Evropské unie (449,964 km<sup>2</sup>) s populací 9.234,209 obyvatel. Celková hustota obydlí ve SW je nízká s její převahou na jihu země, 85% obyvatel žije ve velkých městech. Nejčastější reperfuční terapií AIM je primární PCI. K tomu slouží 29 primárních PCI center, většina s provozem 24/7 (**obrázek č. 9**). V severní části SW je velmi nízká hustota obydlí. Doba transportu pacientů z těchto oblastí do PCI center by přesahovala doporučené limity, proto zde zůstává trombolýza nejčastěji užívanou reperfuční terapií (v celém SW 6.2% všech STEMI v roce 2008). Letecká ZZS je využita při transportu pacientů, kteří žijí na ostrovech v Baltickém moři.

Vývoj léčby AIM ve SW je znázorněn na **obrázku č. 10**. V rámci procesu přechodu na novou léčebnou strategii byli pozváni lékaři z lokálních nemocnic a vedení ZZS do PCI center, kde byl prodiskutován každý krok péče o pacienty s AIM. Dobré výsledky primární PCI napomohly jejímu rozšíření.

Ve SW je veškerá zdravotnická činnost monitorována a evidována. The Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admission (RISK-HIA), (Stenstrand U. et al., 2006) uchovává data o všech AKS ve SW. Analýzy z tohoto registru jsou každoročně předkládány vládě, která podle jejich výsledků upravuje přerozdělování peněz ve zdravotnictví. Současně slouží ke kontrole a zlepšování kvality péče. Každá nemocnice je hodnocena v devíti různých kategoriích při péči o pacienty s AIM. Jedním z kritérií je druh reperfuční terapie, jiným časové zdržení do obnovy perfúze a mortalita. Nemocnice s nízkým skóre musí podniknout kroky ke zlepšení kvality péče. V opačném případě obdrží nemocnice od vlády méně finančních prostředků.



Obrázek 9: Rozložení primárních PCI center ve Švédsku.



**Obrázek č. 10:** Vývoj reperfuční léčby pacientů s AIM ve Švédsku v letech 1995-2006.

Až 80% pacientů je přiváženo do nemocnice ZZS. Toto vysoké procento je dosaženo díky informačním kampaním, které poskytují pacientům informace, jak se chovat v případě vzniku bolestí na hrudi, vč. nutnosti transportu do nemocnice cestou ZZS. Tyto informační akce jsou pořádaný minimálně jednou ročně.

Vozy ZZS jsou vybaveny 12-svodovým EKG s možností přenosu dat do PCI center k jejich vyhodnocení a rozhodnutí o dalším postupu. Z vozu ZZS jsou přenášeny nejen EKG křivky, ale i hodnoty krevního tlaku, srdeční frekvence, saturace periferní krve a dechová frekvence. Díky tomu je personál PCI centra předem informován o hemodynamickém stavu pacienta a může uskutečnit nutná opatření před jeho příjezdem. Během

transportu je podána medikace a vyplněn “reperfusion check list”, jehož součástí je zhodnocení rizika krvácení. Pacienti jsou transportováni přímo na katetrizační sál. Na koronárních jednotkách PCI center pacienti zůstávají po dobu 24 hodin, následně jsou transportováni do příslušných lokálních nemocnic.

Ve SW neexistují zdravotní pojišťovny. Zdravotní péče je hrazena z daňového systému. Pacienti platí pouze osm Euro za jeden den strávený v nemocnici. Nemocnice dostávají od vlády obnos peněz na jeden rok, se kterým musí velmi efektivně hospodařit, aby se na konci roku nedostali do negativních čísel.

#### **2.2.4 Dánsko**

Dánsko (DK) je skandinávskou zemí na severu Evropy s rozlohou 43,098km<sup>2</sup> a populací 5,511,451. Primární PCI jako reperfuční terapie pacientů s AIM byla do klinické praxe zavedena po zveřejnění výsledků studie DANAMI – 2. Během této studie došlo k materiálovému i personálnímu vybavení složek zdravotní péče tak, aby se transport pacientů do PCI center stal rychlým, efektivním a bezpečným.

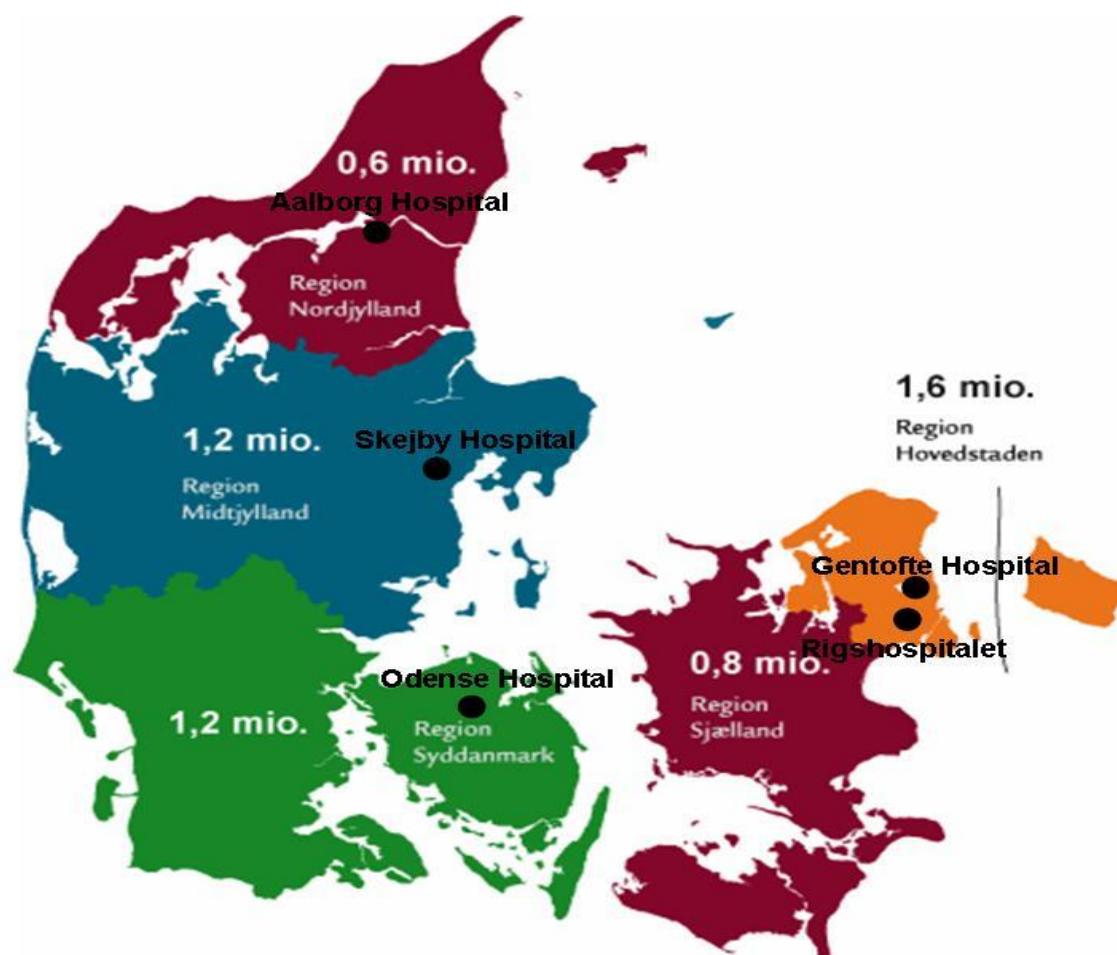
V současné době existuje v DK pět center poskytujících primární PCI 24/7 (**obrázek č. 11**), doba transportu nepřesahuje stodvacet minut. Pro minoritní část populace žijící na ostrovech je využívána letecká ZZS.

Všechny vozy ZZS jsou vybaveny 12-svodovým EKG, které je přes mobilní síť odesláno do PCI centra, kde je vyhodnoceno sloužícím kardiologem a je potvrzena diagnóza. Pacientům je ve voze podána medikace a jsou transportováni přímo do katetrizační laboratoře. Do spádových nemocnic jsou odesíláni druhý den ráno.

Pacienti s nekomplikovaným NSTEMI-AKS jsou hospitalizováni v lokálních nemocnicích, koronarografie je jim provedena do 72 hodin.

Pacienti s NSTEMI se srdečním selháním, život ohrožujícími arytmiemi, rekurentní nebo refrakterní anginou pectoris jsou stejně jako STEMI transportováni přímo do PCI centra.

Stejně jako v ČR je i v DK používán k proplácení zdravotnické péče DRG systém. Péče je hrazena z národního zdravotního pojištění, do kterého jsou finanční prostředky přesouvány z prostředků získaných z daní.



Obrázek č. 11: Rozvrstvení PCI center v Dánsku.

### 2.2.5 Rakousko

Rakousko (AT) se rozkládá ve střední části Evropy a z velké části je tvořeno hornatou krajinou východních Alp (až 75% celkové plochy). Na tomto území žije 8,316,487 obyvatel, zejména ve velkých městech na jihu a západu země.

V AT je 23 center poskytujících primární PCI v režimu 24/7, trombolýza je používána pouze na malé části populace žijící v nepřístupných horských oblastech. Dostupnost a kvalita péče je každoročně kontrolována a diskutována na setkáních lékařů PCI center a spolupracujících nemocnic, které nemají možnost vlastní PCI. Zkrácení časových intervalů bylo dosaženo zlepšením organizace sekundárních transportů, nejdelší zdržení jsou způsobena samotnými pacienty. I na to je myšleno a v pravidelných intervalech jsou Národní kardiologickou společností pořádány informativní kampaně v novinách a televizi.

Mezi roky 2002-2003/2004 byl ve Vídni zaveden nový model péče o pacienty s AIM. Primární PCI poskytuje 24 hodin denně, 7 dnů v týdnu a 365 dnů v roce Všeobecná univerzitní nemocnice. Další PCI centrum zahajuje svoji službu od 16:00 do 07:30 hodin, v průběhu týdne se postupně střídají všechny vídeňské nemocnice. Systém péče je dále monitorován formou registru AKS. Vývoj reperfuční léčby před a po zavedení vídeňského modelu ukazuje **tabulka č. 6**.

EKG je zaznamenáno ihned po prvním kontaktu s pacientem. Lékař, který je na místě, potvrdí diagnózu, podá medikaci a aktivuje tým katetrizační laboratoře. Pacient je následně transportován přímo na katetrizační sál. V případě nedostupnosti primární PCI je ve voze ZZS zahájeno podávání trombolýzy. V horských oblastech je volba reperfuční terapie závislá na odhadované době transportu a dostupnosti letecké ZZS. U pacientů, kteří jsou vyšetřeni velmi krátce po začátku obtíží je ihned

zahájena přednemocniční trombolýza, následná koronarografie je provedena do 24 hodin.

<b>Rok</b>	<b>Vídeň 2002</b>	<b>Vídeň 2003/2004</b>
<b>Bez reperfúze</b>	34%	13.4%
<b>Reperfúze (PCI+TL)</b>	66%	86.6%
<b>Primární PCI</b>	16%	60%
<b>Trombolytická léčba</b>	50% (in-hospital)	26.7%

**Tabulka č. 6:** *Vývoj reperfúzní léčby před a po implementaci nového doporučení z recentních doporučení pro léčbu AIM v Rakousku.*<sup>44</sup>

### **2.3 Závěrečná doporučení:**

Praktické zkušenosti popsané ve výše uvedených pěti zemích jsou velmi podobné zkušenostem z jiných evropských zemí (Slovensko, Norsko, Polsko, Německo, Švýcarsko), ve kterých se primární PCI stala dominantním způsobem léčby pacientů s AIM. Výběr právě těchto pěti zemí byl ovlivněn jejich významným přispěním k ovlivnění léčby AIM formou pionýrských randomizovaných studií (NL, ČR, DK) a excelentně vedených registrů (SW, AT). Na základě zkušeností z těchto zemí vyplývají níže uvedená doporučení:

#### **2.3.1 Veřejné informativní kampaně**

Ze zkušeností (zejména z Holandska) se ukazuje, že znalosti široké veřejnosti o AIM a o tom, že čas je při jeho léčbě klíčovým faktorem, znalost kontaktních telefonických čísel, forem léčby vč. primární PCI a



základů kardiopulmonální resuscitace je nejdůležitější položkou v průběhu léčby pacientů s AIM.

### **2.3.2 Zdravotnická záchranná služba**

Ukázalo se, že dobře trénovaná zdravotní sestra nebo paramedik může dosáhnout stejných výsledků jako lékař při triage a transportu pacientů s AIM. Je správné, že v některých zemích je speciální vyškolení nelékařských zdravotnických pracovníků považováno za důležitější než nutná přítomnost lékaře ve voze ZZS. Všechny vozy musí být vybaveny pomůckami pro kardiopulmonální resuscitaci, nezbytnou medikací a 12-svodovým EKG. Rozhodnutí o přenosech EKG do PCI centra musí být provedeno lokálně. V zemích, ve kterých je lékař přítomen ve vozu ZZS, je přenos EKG zbytečný a navíc způsobuje časové zdržení. Vyhodnocování EKG v PCI centrech nesmí způsobit zdržení transportu pacienta s AIM. Pozemní převoz je téměř vždy rychlejší, letecký transport pacientů by měl zůstat vyhrazený pouze pro ostrovní obyvatele a horské nedostupné oblasti.

### **2.3.3 Mezinemocniční síť a infrastruktura**

K efektivnímu začlenění primární PCI je nutné zajistit úzkou spolupráci ZZS, lokálních nemocnic bez možnosti poskytovat PCI a PCI center. Jedno PCI centrum by mělo pokrýt potřeby zhruba pro populaci 0.5 milionu pacientů (0.3 – 1 milion). Toto regionální rozložení přináší optimální zátěž pro PCI centrum. Pokud slouží PCI centrum pro oblasti s větším počtem pacientů, může docházet k jeho přetížení a snížení dostupnosti primární PCI pro pacienty. Spolupráce v daném regionu by měla být jasně řízená, včetně každoročních setkání vedoucích pracovníků s tvorbou specifických protokolů péče. V rámci dobrých vztahů při

spolupráci musí být pacienti odesílání zpět do domovské nemocnice k další péči. Všechna PCI centra by měla poskytovat servis formou 24/7, v opačném případě by se neměla účastnit péče o pacienty s AKS. V lokálních nemocnicích by měl být 24 hodin denně dostupný kardiolog, který by byl schopný poskytnout odpovídající péči pacientům s AIM.

### **2.3.4 Transport a jednotlivá zpoždění**

Primární transport (první kontakt s pacientem cestou ZZS – katetrizační sál) by měl být vždy směřován přímo na katetrizační sál PCI centra, bez zastávky v nejbližší lokální nemocnici, na urgentním příjmu či koronární jednotce. To může být splněno v případě, že tým katetrizačního sálu je o příjezdu pacienta informován v dostatečném časovém předstihu. To znamená, že ihned po stanovení diagnózy je kontaktován sál intervenční kardiologie se sdělením odhadnutého času transportu. V případě dodržení těchto pravidel může být splněn časový limit 90-ti minut uvedený v doporučeních pro většinu pacientů. V případě, že je pacient nejdříve vyšetřen v lokální nemocnici, dochází obvykle ke zpoždění cca 30-60 min., při transportu pacienta na koronární jednotku a terpve následně na katetrizační sál vzniká zpoždění kolem 20-40 min.

### **2.3.5 Organizace a personál katetrizačních sálů**

V době mimo hlavní pracovní dobu (noční služby a víkendy) existuje velká variabilita v personálním obsazení katetrizačních sálů. Jako ekonomicky nejvýhodnější se jeví varianta, kdy lékař je doma a přijíždí na vyžádání do 30 minut od hovoru. Druhým členem týmu je sestra, která je 24 hodin denně přítomná na intervenčním sále. Ev. další člen týmu je přivolán z jednotky koronární péče v případě potřeby. Podmínkou by měla

být trvalá přítomnost sestry na katetrizačním sále. Ta po dobu transportu pacienta a do příjezdu intervenčního kardiologa připraví vše nutné k nekomplikovanému provedení primární PCI.

### **2.3.6 Finanční aspekty**

Proplácení zdravotní péče pojišťovnamí není většinou problémem v zemích, které využívají DRG systém. V těchto zemích jsou nemocnice motivovány provádět primární PCI u všech pacientů s AIM. Také v zemích, ve kterých je zdravotnictví financováno vládou a kde lékaři přesvědčili politiky o přínosech primární PCI, byl systém úspěšně implementován (Švédsko). Odměna týmu katetrizačního sálu za práci přes čas musí být stanovena lokálně tak, aby byl každý člen týmu pro tuto práci motivován.

### **2.3.7 Koronarografie po provedené trombolýze**

Trombolýza zůstává alternativní reperfuční terapií v regionech s dlouhou dobou transportu k provedení PCI. U těchto pacientů by podávání trombolýzy mělo být zahájeno v před-nemocniční fázi. Nicméně i tito pacienti by měli být transportováni do PCI center pro případ, že by trombolýtická terapie byla neúspěšná. V opačném případě k provedení následné koronarografie do 24 hodin.

### **2.3.8 Vysocerizikový NSTEMI-AKS**

Doporučení Evropské kardiologické společnosti pro léčbu pacientů s NSTEMI-AKS indikují provedení emergentní koronarografie následované ev. intervencí v případě NSTEMI-AKS s rekurentní či refrakterní anginou

pektoris, pacientům s NSTEMI-AKS a srdečním selháním či závažnou arytmií. Tito pacienti by měli být transportováni do PCI centra stejnou logistikou jako STEMI.

### **2.3.9 Politická podpora**

K úspěšné implementaci programu primární PCI při léčbě AIM je nutná velmi úzká spolupráce mezi národními kardiologickými společnostmi, vládou zastoupenou ministerstvem financí, organizacemi financujícími zdravotní péči (zdravotní pojišťovny, veřejné zdravotní fondy), ZZS a nemocnicemi. Vytvoření “Národního kardiologického programu” či jinak nazvaného dokumentu popisujícího potřeby, požadavky a doporučení na národní úrovni může poskytnout podporu při rozvíjení PCI programu.

### **2.3.10 Registry, kontrola kvality péče**

Velmi důležitým prostředkem k monitorování incidence, léčby a jejich výsledků jsou registry AKS. Výstupy z těchto dat přispívají k dalšímu zlepšování péče a současně slouží ke kontrole její kvality.

## **2.4 Závěr:**

Ukázalo se, že léčit velkou většinu pacientů se STEMI formou primární PCI lze v mnoha evropských zemích, které mají různý hrubý domácí produkt a různý systém zdravotní péče. Zkušenosti z Vídně poukazují na to, že pokud existuje vůle a snaha o začlenění primární PCI jako metody číslo jedna při léčbě pacientů s AIM, lze změn dosáhnout v průběhu méně než dvou let.

### **3.0 PŮVODNÍ PRÁCE: Srovnání výstupu u pacientů s akutním infarktem myokardu s depresemi a elevacemi ST úseků léčených emergentní PCI: data z multicentrického registru.**

#### **3.1 Úvod**

Akutní infarkt myokardu s elevacemi a depresemi (STDMI) ST - úseků mají společnou patogenezu: ruptura vulnerabilního plátu následovaná tvorbou intraluminálního trombu. Trombus způsobuje zhoršený průtok krve koronární tepnou. Dle jeho aktuální velikosti může vést k intermitentnímu či kompletnímu uzávěru věnčité tepny, což má za následek přerušení dodávky kyslíku a živin pro myokard. Proces tvorby a odbourávání trombu vlastním fibrinolytickým systémem je dynamický proces, který se v čase vyvíjí. Proto i u pacienta s elevacemi ST úseků může dojít k částečné spontánní reperfúzi s obrazem depresí ST úseků, či dokonce k normalizaci EKG. To opět dokazuje, že se jedná o jeden patomechanismus a EKG obraz je pouze aktuálním projevem převládajícího děje, trombózy či fibrinolýzy.

Tradiční klasifikace pacientů s AIM, založená na vstupním EKG, má své důsledky pro guidelines a zejména pro klinickou praxi. Dle této klasifikace je určována a časována reperfúzní terapie. Odlišování STEMI od jiných typů AIM pochází z dob trombolytické éry.

V poslední době došlo k významnému rozšíření užívání primární PCI, což změnilo organizaci a typ reperfúzní terapie pacientů s AIM. Současná doporučení Evropské i České kardiologické společnosti pro léčbu STEMI považují primární PCI za preferovanou reperfúzní metodu u pacientů s AIM v případě, že může být provedena zkušeným týmem v doporučených časových intervalech po prvním kontaktu pacienta se zdravotnickým systémem. Primární PCI je upřednostňována nad trombolýzou i v případě nutnosti transportu pacienta do PCI centra, u

pacientů v šokovém stavu a pacientů s kontraindikací k trombolytické terapii.

Stejně tak se stává časně invazivní strategie metodou volby při léčbě pacientů s NSTEMI-AKS. Guidelines Evropské i České kardiologické společnosti uvádí, že management pacientů s NSTEMI-AKS s velmi vysokým rizikem je shodný s managementem pacientů se STEMI. Pacienti s NSTEMI-AKS s vysokým a středním rizikem profitují z velmi časně invazivní strategie. Ze sub-analýzy předchozích studií (Boden W. E et al., 2003, Popma J. J. et al., 2001), a meta-analýzy (Choudhry N. K. et al., 2005) se ukazuje, že největší benefit z časně invazivní léčby mají pacienti s elevací srdečních enzymů a změnami ST úseků, což jsou pacienti s STEMI.

### **3.2 Cíl**

Cílem této studie bylo analyzovat velkou skupinu pacientů s AIM, kteří mají rozdílné vstupní EKG s následným porovnáním jejich základních a angiografických charakteristik, zhodnotit nemocniční management a nemocniční mortalitu. Dále byla testována hypotéza, zda užití primární PCI u pacientů s STDMI povede ke zlepšení jejich prognózy.

### **3.3 Metodika**

Do tohoto retrospektivního, multicentrického registru bylo zařazeno 6,602 konsekutivních pacientů přijatých do 5-ti spolupracujících center (čtyři v České republice a jedno v Bulharsku, všechny univerzitní nemocnice poskytující primární PCI 24/7) pro AIM. Nábor se uskutečnil v průběhu tří let (s výjimkou Bulharska, kde nábor probíhal pouze 2 roky). Všechna centra se při léčbě pacientů řídila doporučeními České kardiologické společnosti.

Všichni pacienti zařazení do registru podstoupili časnou koronarografii. U pacientů se STEMI, s blokádou levého (LBBB) a pravého (RBBB) raménka Tawarova a s depresemi ST úseků byla koronarografie s ev. následnou revaskularizací provedena ihned po příjezdu do nemocnice. U všech ostatních pacientů s AIM byla koronarografie provedena do 24 hodin od přijetí. Všichni pacienti byli starší 18-ti let.

Na základě vstupních EKG byli pacienti zařazení do jedné z pěti skupin: AIM s elevacemi ST (n = 3,446, 52.2%), AIM s depresemi ST (n = 907, 13.7%), AIM s LBBB (n = 241, 3.7%), AIM s RBBB (n = 338, 5.1%), AIM s jiným vstupním EKG (n = 1,670, 25.3%). STEMI bylo definováno jako nové elevace ST úseků v bodu J v minimálně dvou sousedících svodech o  $\geq 0.2$  mV u mužů a  $\geq 0.15$  mV u žen ve svodech V2-3 a/nebo o  $\geq 0.1$  mV v ostatních svodech. STDMI byl definován jako nové horizontální či descendentní deprese ST  $\geq 0.05$  mV ve dvou sousedních svodech nebo přechodné elevace ST trvající do dvaceti minut. Do poslední skupiny byli zařazení pacienti s ostatními vstupními EKG, kromě STEMI, STDMI, LBBB a RBBB.

Pacienti zařazení do registru byli přijati pro AIM splňující kritéria jeho poslední re-definice. (Thygesen K. et al., 2012) Pro potvrzení diagnózy AIM museli pacienti splňovat následující kritéria: klinické symptomy ischemie, nové EKG změny a typický vzestup a/nebo pokles srdečních enzymů (troponin I a/nebo T a/nebo kreatinkinasa-MB).

Mezi základní charakteristiky, které byly zaznamenávány a následně analyzovány patřil: věk, pohlaví, anamnéza diabetu mellitu, předchozího infarktu myokardu, Killipova klasifikace srdečního selhání při přijetí, typ vstupního EKG (včetně informace o stáří raménkové blokády). Všechny koronární angiografie byly analyzovány s ohledem na počet nemocných tepen, infarktových tepen, průtoku infarktovou tepnou dle Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) klasifikace před a po PCI.

Všem pacientům bylo před propuštěním provedeno echokardiografické vyšetření s určením ejekční frakce levé komory srdeční. Byly zkoumány revaskularizační strategie provedené u těchto pacientů za hospitalizace. Pacienti byli sledováni do doby převozu do lokální nemocnice nebo do propuštění/úmrť. Smrt byla definována jako úmrtí z jakékoliv příčiny během hospitalizace. Následně byla zkoumána nemocniční mortalita.

### **3.4 Statistická analýza**

U pacientů byly porovnávány demografické údaje, anamnéza sledovaných chorob a rizikových faktorů, lokalizace infarktů pomocí infarktové tepny, TIMI průtok před a po PCI, úspěch reperfúze a nemocniční mortalita. Statistické srovnání skupin bylo pro kategorické proměnné provedeno pomocí Chi-square a Fisherova exaktního testování, data jsou vyjádřena v procentech.

Kontinuální proměnné jsou vyjádřeny jako střední hodnoty  $\pm$  standardní odchylky, hodnoceno pomocí Studentova t – testu.

Hodnota p byla považována za statisticky významnou v případě, že její hodnota byla  $< 0.05$ .

K hodnocení mortality byla provedena logistická regrese, do které byly zařazeny následující faktory: věk, pohlaví, předchozí diabetes a infarkt myokardu, Killipova třída při přijetí  $> I$  a hodnota ejekční frakce před propuštěním.

### **3.5 Výsledky**

V průběhu náborové periody bylo do registru zařazeno 6,602 pacientů, z toho 3,446 pacientů se STEMI a 907 s STDMI. Střední věk ve skupině STEMI byl 64.5 let, ve skupině STDMI 69.5 ( $p < 0.001$ ). Ve



skupině STEMI bylo více pacientů mladších 75-ti let než ve skupině STDMI (74.5% vs. 63.6%,  $p < 0.001$ ).

Pacienti se STDMI měli častěji anamnézu předchozího infarktu (STDMI 29.3% vs. 13.8%,  $p < 0.001$ ) a diabetu mellitu (36.8% vs. 24.1%,  $p < 0.001$ ). Zastoupení pohlaví se mezi skupinami nelišilo ( $p = 0.055$ ). Kardiogenní šok byl častější u pacientů se STEMI. Killipova třída srdečního selhání IV při přijetí se vyskytovala u STEMI v 6.7%, u STDMI 4.4% ( $p < 0.001$ ). Akutní srdeční selhání dle Killipa  $> I$  (chrůpky na plicích, srdeční cval nebo plicní edém) se vyskytovalo u pacientů s STDMI v 29.5% případů vs. 27.4% pacientů se STEMI ( $p < 0.001$ ). Základní charakteristika souboru je uvedena v **tabulace č. 7**.

	STEMI	STDMI	Hodnota p
Věk v letech $\pm$ SD	64.5 $\pm$ 12.4	69.5 $\pm$ 10.7	<b>&lt;0,001</b>
< 75let (%)	74.5	63.6	<b>&lt;0,001</b>
Ženské pohlaví (%)	31.3	34.6	0.055
Předchozí infarkt myokardu (%)	13.8	29.3	<b>&lt;0.001</b>
Diabetes mellitus (%)	24.1	36.8	<b>&lt;0.001</b>
Killipova třída $> I$ (%)	27.4	29.5	<b>&lt;0.001</b>
Killipova třída IV (%)	6.7	4.4	<b>&lt;0.001</b>

**Tabulka č. 7:** Základní charakteristika souboru.

Pacienti se STEMI měli méně pokročilý stupeň koronární aterosklerózy. Nemoc tří a dvou tepen byla častější ve skupině STDMI (73% vs. 58.2%,  $p < 0.001$ ). Stejně tak byla častější v této skupině nemoc kmene levé věnčité tepny. Ramus cirkumflexus levé věnčité tepny byl nejčastější infarktovou tepnou ve skupině STDMI. Téměř jedna třetina pacientů ve skupině STDMI měla před PCI průtok TIMI 0. Kompletní uzávěr infarktové tepny byl častější ve skupině STEMI. Angiografické charakteristiky a výsledky PCI jsou uvedeny v **tabulce č. 8**.

Při užití logistické regresní analýzy byl jako nezávislý rizikový faktor pro mortalitu určen věk (OR 1.03, 95% CI: 1.05 – 1.049,  $p < 0.001$ ). S každým rokem stoupalo riziko 1.03-krát. Stejně tak byla Killipova třída  $> I$  shledána jako silný prediktor mortality (OR 2.54, 95% CI: 1.754 – 3.685,  $p < 0.001$ ). Nižší riziko úmrtí bylo spojeno s vyšší ejekční frakcí (OR 0.982, 95% CI: 0.967 – 0.997,  $p < 0.024$ ).

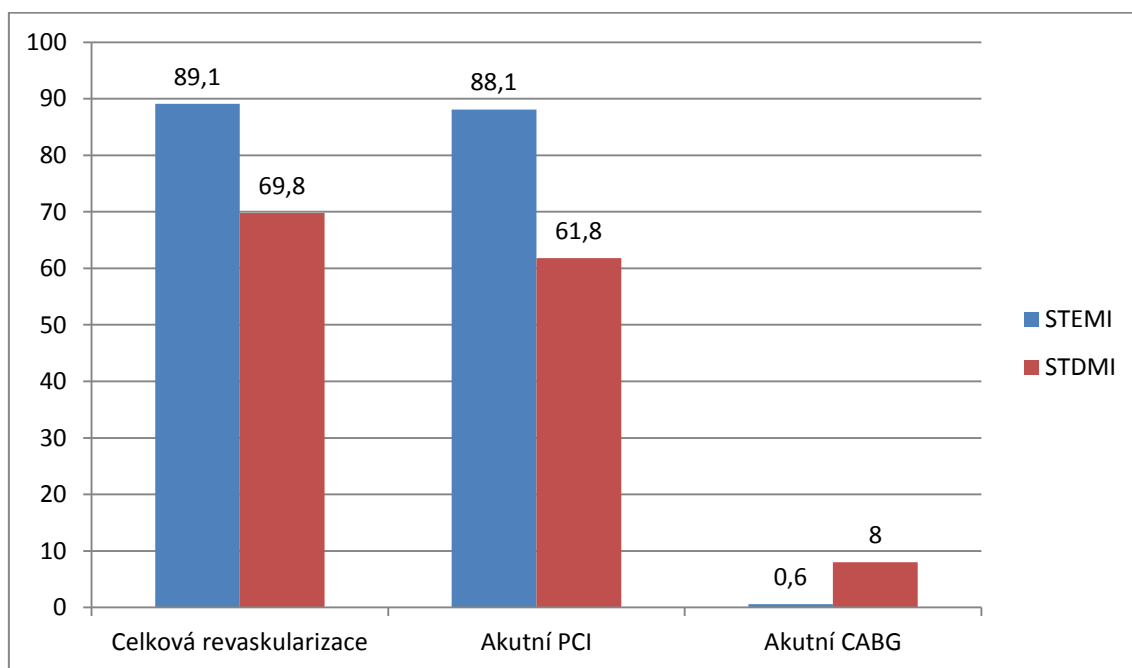
Nejrizikovější skupinu představovali pacienti, kteří měli na vstupních EKG raménkovou blokádu (levého nebo pravého raménka  $\pm$  levého předního/zadního hemibloku). Mortalita těchto pacientů byla více než dvojnásobná při srovnání se skupinou STDMI (RR 2.03, 95% CI: 1.46 – 2.83,  $p < 0.001$ ) nebo STEMI (RR 2.36, 95% CI: 1.83 – 3.04,  $p < 0.001$ ).

Pacienti v poslední skupině, kteří měli jiný typ EKG (bez změn úseku ST a bez raménkové blokády), představovali nejméně rizikovou skupinu. Srdeční selhání u těchto pacientů bylo vzácné, nemocniční mortalita činila 2.9%.

	STEMI	STDMI	Hodnota p
Počet postižených tepen (%)			<b>&lt;0.001</b>
1 – tepny	37.3	17.2	
2 – tepny	28.2	19.9	
3 – tepny	30.0	53.1	
Infarktová tepna (%)			<b>&lt;0.001</b>
Kmen levé věnčité tepny	1.1	6.0	
RIA	45.0	31.5	
LCx	14.0	37.5	
Pravá věnčitá tepna	39.1	21.2	
CABG	0.8	3.8	
Pre – PCI TIMI průtok (%)			
TIMI průtok 0	57.2	27.3	<b>&lt;0.001</b>
TIMI průtok 1	8.8	7.7	
TIMI průtok 2	18.5	24.5	
TIMI průtok 3	15.5	40.6	
Post PCI TIMI průtok (%)			
TIMI průtok 3	90.8	94.5	<b>&lt;0.012</b>
LVEF in %, mean±SD	46.3±12.0	50.1±13.5	<b>&lt;0.001</b>

**Tabulka č. 8:** *Angiografické charakteristiky a procedurální výsledky.* RIA: *ramus interventricularis anterior*, LCx: *ramus cirkumflexus*, CABG: aortokoronární bypass, LVEF: ejekční frakce levé komory srdeční.

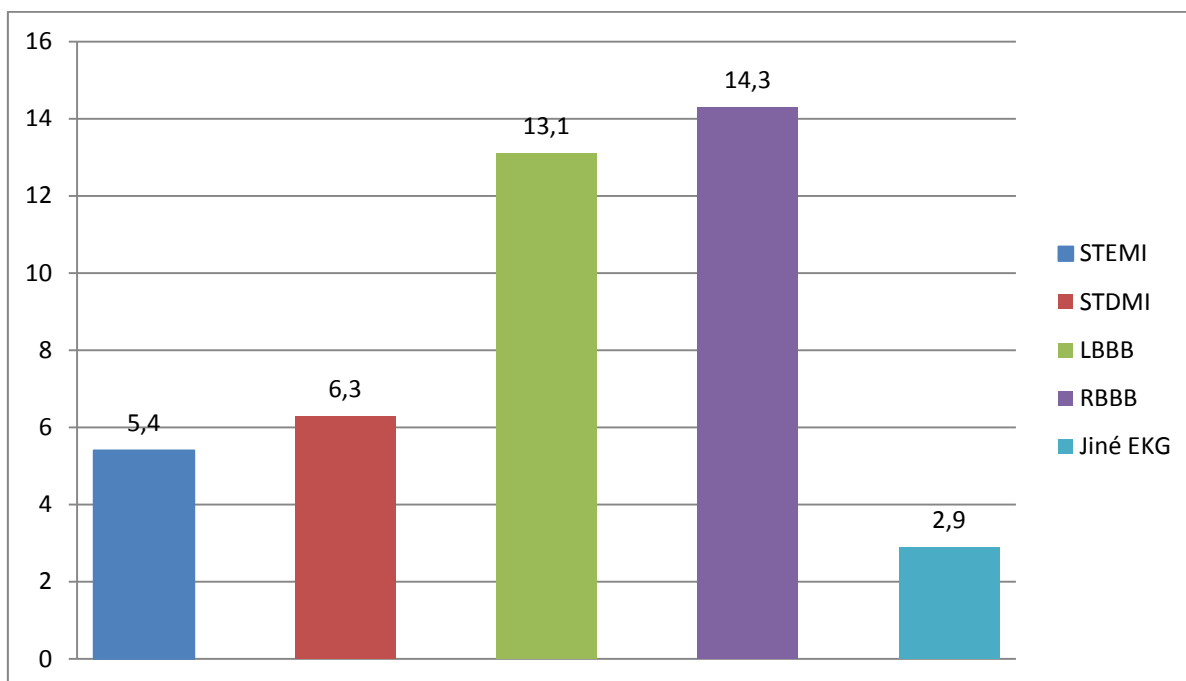
Emergentní PCI byla provedena u 88.1% pacientů se STEMI a 61.8% pacientů s STDMI. Úspěšnost PCI byla vyšší ve skupině STDMI (94.5% vs. 90.8%,  $p < 0.012$ ).



**Obrázek č. 12:** Sloupcový graf zobrazující typ revaskularizační terapie použitý u pacientů se STEMI a STDMI. Hodnoty jsou uvedeny v procentech,  $p < 0.001$ . CABG: aortokoronární bypass.

I přes vyšší ejekční frakci před dimisí ve skupině STDMI, nebyl mezi skupinami nalezen významný rozdíl v nemocniční mortalitě (STEMI 5.4% vs. STDMI 6.3,  $p = 0.330$ ). Stejně tak nebyl nalezen rozdíl v mortalitě mezi STEMI a STDMI pacienty, kteří byli léčeni emergentní PCI (5.3% vs. 6.78%,  $p = 0.274$ ). Naopak, mezi pacienty s STDMI léčenými

konzervativně nebo PCI byl velký rozdíl v nemocniční mortalitě (PCI 6.78% vs. bez revaskularizace 13.19%,  $p = 0.032$ ).



**Obrázek č. 13:** Sloupcový graf znázorňující nemocniční mortalitu jednotlivých skupin v závislosti na vstupním EKG. Hodnoty jsou uvedeny v procentech,  $p < 0.001$ ).

### 3.6 Diskuze

Současná doporučení léčby AIM jsou založena na charakteru vstupní EKG křivky. Na druhou stranu, EKG změny mohou být ovlivněny raménkovou blokádou, změnami po předchozím infarktu, kardiostimulací, jontovými dysbalancemi a jinými vlivy. Stejně tak může finální podobu EKG ovlivnit druh infarktové tepny a lokalizace cévního uzávěru. Například akutní uzávěr ramus cirkumflexus levé věnčité tepny nemusí

způsobit elevace ST úseků. Naopak často jsou přítomny pouze ST deprese – tzv. skrytý STEMI.

V našem registru byla nejčastější infarktovou tepnou ve skupině STDMI právě ramus cirkumflexus. Navíc, téměř jedna třetina pacientů ve skupině STDMI měla před PCI průtok TIMI 0. Právě pacienti s AIM v tomto povodí jsou velmi často pod-diagnostikováni a podstupují koronární angiografii velmi pozdě nebo vůbec. Na základě těchto skutečností se zvyšuje snaha najít podobnosti a rozdílnosti mezi STEMI a STDMI ohledně jejich rizikových faktorů, prognózy, mortality a revaskularizační terapie.

Stejně jako v našem registru, i v již dříve publikovaných pracích byly základní charakteristiky pacientů obou zkoumaných skupin zcela rozdílné. Pacienti se STEMI byli mladší, měli méně často předchozí AIM a/nebo diabetes mellitus. Stejně tak byl vyšší výskyt kardiogenního šoku u pacientů se STEMI.

Rosengren et al. (Rosengren A. et al., 2005) zkoumal, zda mají různé rizikové faktory souvislost se vznikem AKS s elevacemi či bez elevací ST úseků. Výsledkem jeho pozorování uskutečněného na více než 10,000 pacientech bylo, že různé rizikové faktory jsou odpovědné za vznik různých typů AKS. Kouření souviselo častěji se vznikem STEMI, zatím co obezita a vysoký krevní tlak byl častější u pacientů s AIM bez elevací ST úseků.

Výsledky našeho registru potvrzují data z registru Opera (Montalescot G. et al., 2007). Hlavním cílem tohoto národního registru bylo zjistit nemocniční management, nemocniční mortalitu a kardiovaskulární výsledky za jeden rok od AKS. Autoři popisují, že STEMI a NSTEMI mají srovnatelnou nemocniční (4.6% vs. 4.3%) a roční (9% vs. 11.6%) mortalitu.

Cox et al. (Cox D. A. et al., 2006) prokázal ve studii The Comparative early and late outcomes after primary PCI in ST-segment elevation and non-ST-segment elevation acute myocardial infarction from the CADILAC trial, že pacienti s NSTEMI měli tendenci k nižší mortalitě než STEMI (0.4% vs. 2.2%,  $p = 0.06$ ). Stejně tak roční mortalita byla mezi STEMI a NSTEMI srovnatelná (3.4% vs. 4.4%,  $p = 0.43$ ). V práci Savanitta et al. (Savonitto S. et al., 1999) nebyl nalezen rozdíl ve třicetidenní mortalitě mezi STEMI a STDMI (5.1% vs. 5.1%).

Granger et al. (Granger C.B. et al., 2003) vyvinul jednoduchý model ke zhodnocení rizika nemocniční mortality u pacientů s AKS. Killipova třída byla nejsilnějším prediktorem, který dvojnásobně zvyšoval riziko úmrtí s každým vzestupem Killipovy třídy o jeden stupeň. Velmi podobnou sílu měl i věk, kdy každé zvýšení věku o deset let zvyšovalo riziko 1.7-krát. Stejných závěrů bylo dosaženo i při analýze našeho souboru.

Při léčbě pacientů s AKS hraje velmi důležitou roli čas. Chan et al. (Chan M.Y. et al., 2009) zkoumal u pacientů se STEMI a NSTEMI vliv načasování revaskularizace na mortalitu. Při srovnání pozdní či žádné revaskularizace s časnou, došlo při užití časné revaskularizace ke stejnému snížení dlouhodobé mortality u STEMI jako u NSTEMI ( $p = 0.22$ ).

Srovnáním časné a pozdní intervence u pacientů s NSTEMI-AKS se zabývala studie TIMACS (Mehta S.R. et al., 2009). Časná intervence vedla ke snížení kombinovaného parametru úmrtí/infarkt myokardu/refrakterní ischemie a byla superiorní u velmi rizikových faktorů.

Naše studie ukazuje pozitivní vývoj v implementaci invazivní terapie při léčbě AIM. Revaskularizační terapie byla poskytnuta 89.1% pacientů se STEMI a 69.8% s STDMI. Reperfúze formou emergentní PCI byla využita u 88.1% STEMI a 61.8% STDMI. Naproti tomu v registru GRACE, uskutečněném mezi roky 1999 – 2000, byla primární PCI relativně raritní

metodou reperfuze u pacientů se STEMI. Trombolýza byla použita u více než 75% reperfundovaných pacientů, navíc reperfuze byla poskytnuta pouze 62% pacientů se STEMI. Nemocniční mortalita činila u STEMI 7% a u NSTEMI 6% ( $p = 0.0459$ ).

### **3.7 Závěr**

Výsledky naší studie prokazují, že AIM s depresemi ST úseků představuje stejně závažnou klinickou jednotku jako AIM s elevacemi ST úseků. Pacienti s STDMI v naší studii měli srovnatelnou nemocniční mortalitu a více se přibližovali stran léčebné strategie a výstupů k pacientům se STEMI než k pacientům bez změn ST úseků na vstupním EKG. Mezi pacienty s STDMI léčenými konzervativně nebo PCI byl velký rozdíl v nemocniční mortalitě. V dnešní “post-trombolytické” éře by měla být emergentní koronarografie s ev. následnou intervencí provedena u všech vysoce rizikových pacientů ze skupiny NSTEMI-AKS s pozitivním troponinem a změnami ST úseků na EKG – tzn. u pacientů s STDMI.



## 4.0 SOUHRN

I přes velké pokroky v prevenci a terapii kardiovaskulárních onemocnění zůstává ischemická choroba srdeční hlavní příčinou mortality a morbidit v civilizovaných zemích.

Cílovou populací naší práce se stala akutní forma ischemické choroby srdeční – akutní koronární syndrom, kam se již tradičně řadí akutní infarkt myokardu spolu s nestabilní anginou pectoris.

Při léčbě pacientů s touto diagnózou hraje velmi významnou roli čas. Doba od vzniku obtíží do dosažení reperfúze je hlavním prognostickým faktorem: čas = myokard.

K dosažení co nejkratších časových intervalů je nutné, aby docházelo k optimální interakci všech složek, které mohou mít na zpoždění při léčbě akutního infarktu myokardu vliv. Z provedeného výzkumu v pěti evropských zemích, které byly vybrány jako vzorové, bylo vyvozeno několik zásadních poznatků. Při jejich aplikaci v zemích zejména východní Evropy, kde není péče o pacienty s infarktem myokardu optimální, může dojít ke zlepšení stávající situace. Změny, které mohou vést ke zlepšení úrovně léčby pacientů s infarktem myokardu musí začít dobrou informovaností pacientů o příznacích tohoto onemocnění, zřízením dobře fungující zdravotnické záchranné služby, organizací mezinemocniční péče s transportem pacientů do PCI center, které poskytují servis 24 hodin denně, 7 dnů v týdnu. Tato aktivita musí být podporována politicky včetně finanční podpory. Ke zlepšování kvality péče je nutné vést registry, jejichž analýzy mohou opět pomoci zefektivnit péči o pacienty s akutními kardiovaskulárními onemocněními.

V současnosti představuje EKG hlavní rozhodovací prostředek při volbě reperfuční terapie pacientů s AIM. Současná guidelines stále doporučují urgentní koronarografii s následnou intervencí u pacientů se STEMI. Tato klasifikace pochází ještě z dob, kdy hlavní reperfuční terapií AIM představovala trombolýza. V posledních letech došlo ke značnému rozšíření perkutánních koronárních intervencí. Urgentní intervenční léčba je dle platných doporučení indikována i u pacientů s NSTEMI, kteří mají refrakterní anginu pectoris, srdeční selhávání či život ohrožující arytmie. Naší cílovou skupinou se stali pacienti s NSTEMI, kteří mají na vstupním EKG deprese ST úseků a pozitivní troponin. Na základě výsledků naší studie můžeme konstatovat, že AIM s depresemi ST úseků představuje stejně závažnou klinickou jednotku jako AIM s elevacemi ST úseků, která profituje z časně koronární intervence stejně jako pacienti se STEMI.

## 4.1 SUMMARY

Despite great advances in the prevention and treatment of cardiovascular diseases, coronary artery disease remains the leading cause of mortality and morbidity in civilized countries.

The target population of our work has become acute coronary artery disease – acute coronary syndrome, where traditionally ranks acute myocardial infarction along with unstable angina pectoris.

When treating patients with this diagnosis, the time plays a very important role. The time from onset of symptoms to reperfusion achievement is a major prognostic factor: time = myocardium.

To achieve the shortest possible time intervals, it is necessary for there to be optimum interaction of all components which may have effect on a delay in the treatment of acute myocardial infarction. From the executed research in five European countries, which were selected as sample, several major findings were concluded. During their application, particularly in the countries of Eastern Europe, where the care of patients with myocardial infarction is not optimal, it may improve the current situation. The changes, which may lead to the improvement in the level of treatment of patients with myocardial infarction, have to begin with a good awareness of patients about the symptoms of this disease, by establishing a well-functioning Emergency Medical Service, by organizing an inter-hospital care with transportation of patients to PCI centers, that provide service 24 hours a day, 7 days a week. This activity has to be supported by politicians including financial support. To improve the quality of care it is necessary to keep registers whose analysis can again help to

increase the efficiency of care of patients with acute cardiovascular diseases.

Currently, ECG represents the main decision-making tool when selecting reperfusion therapy of patients with acute myocardial infarction. The current guidelines still recommend urgent coronary catheterization with subsequent intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction. This classification comes from the time when the main myocardial infarction reperfusion therapy was represented by thrombolysis. In recent years there has been a significant expansion of percutaneous coronary interventions. The urgent intervention treatment is, according to the current guidelines, indicated even for patients with NSTEMI-acute coronary syndrome, who have refractory angina pectoris, heart failure or life-threatening arrhythmia. Our target group includes patients with NSTEMI-acute coronary syndrome, who have at the initial ECG depression of ST segments and positive troponin. Based on the results of our study we can state that acute myocardial infarction with depression of ST segments represents a serious clinical entity as well as infarctions with elevation of ST segments, which benefits from early coronary intervention as well.

## 5.0 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global burden of disease study. *Lancet*. 1997;349:1498-1504
2. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D, Guidelines ESCCfP. Esc guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent st-segment elevation: The task force for the management of acute coronary syndromes (acs) in patients presenting without persistent st-segment elevation of the european society of cardiology (esc). *European heart journal*. 2011;32:2999-3054
3. Registr intervencí. [Http://www.Ksrzis.Cz/dokumenty/nrki-narodni-registr-kardiovaskularnich-intervenci\\_30\\_113\\_1.Html](http://www.Ksrzis.Cz/dokumenty/nrki-narodni-registr-kardiovaskularnich-intervenci_30_113_1.Html). 2010
4. Herrick JB. Certain clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. *JAMA*. 1912;59:2015.2020
5. Julian DG. Treatment of cardiac arrest in acute myocardial ischemia and infarction. *Lancet*. 1961:840-844
6. Braunwald E. The treatment of acute myocardial infarction: The past, the present and the future. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2012;1:9-12
7. DeWood MA, Spores J, Notske R, Mouser LT, Burroughs R, Golden MS, Lang HT. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 1980;303:897-902
8. Lew AS, Laramee P, Cercek B, Rodriguez L, Ganz W. Thrombolytic therapy with intracoronary or intravenous streptokinase during acute myocardial infarction. *Zeitschrift fur Kardiologie*. 1985;74 Suppl 6:129-134
9. Marder VJ, Francis CW. Thrombolytic therapy for acute transmural myocardial infarction. Intracoronary versus intravenous. *The American journal of medicine*. 1984;77:921-928
10. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo italiano per lo studio della streptochinasi nell'infarto miocardico (gissi). *Lancet*. 1986;1:397-402
11. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: Isis-2. Isis-2 (second international study of infarct survival) collaborative group. *Lancet*. 1988;2:349-360

12. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The gusto investigators. *The New England journal of medicine*. 1993;329:673-682
13. Gruntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet*. 1978;1:263
14. Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring--the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina. *British heart journal*. 1985;53:363-373
15. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation*. 1995;92:657-671
16. Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47:C7-12
17. Davies MJ. Acute coronary thrombosis--the role of plaque disruption and its initiation and prevention. *European heart journal*. 1995;16 Suppl L:3-7
18. Rittersma SZ, van der Wal AC, Koch KT, Piek JJ, Henriques JP, Mulder KJ, Ploegmakers JP, Meesterman M, de Winter RJ. Plaque instability frequently occurs days or weeks before occlusive coronary thrombosis: A pathological thrombectomy study in primary percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2005;111:1160-1165
19. Brilakis ES, Reeder GS, Gersh BJ. Modern management of acute myocardial infarction. *Current problems in cardiology*. 2003;28:7-127
20. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Joint Jaffe AS, Apple FS, Galvani M, Katus HA, Newby LK, Ravkilde J, Chaitman B, Clemmensen PM, Dellborg M, Hod H, Porela P, Underwood R, Bax JJ, Beller GA, Bonow R, Van der Wall EE, Bassand JP, Wijns W, Ferguson TB, Steg PG, Uretsky BF, Williams DO, Armstrong PW, Antman EM, Fox KA, Hamm CW, Ohman EM, Simoons ML, Poole-Wilson PA, Gurfinkel EP, Lopez-Sendon JL, Pais P, Mendis S, Zhu JR, Wallentin LC, Fernandez-Aviles F, Fox KM, Parkhomenko AN, Priori SG, Tendera M, Voipio-Pulkki LM, Vahanian A, Camm AJ, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Morais J, Brener S, Harrington R, Morrow D, Lim M, Martinez-Rios MA, Steinhubl S, Levine GN, Gibler WB, Goff D, Tubaro M, Dudek D, Al-Attar N. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2007;116:2634-2653
21. Shah PK. Mechanisms of plaque vulnerability and rupture. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41:15S-22S

22. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, Joint ESCAAHAWHFTFFtUDoM. Third universal definition of myocardial infarction. *European heart journal*. 2012;33:2551-2567
23. Terkelsen CJ, Sorensen JT, Maeng M, Jensen LO, Tilsted HH, Trautner S, Vach W, Johnsen SP, Thuesen L, Lassen JF. System delay and mortality among patients with stemi treated with primary percutaneous coronary intervention. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2010;304:763-771
24. Zijlstra F, de Boer MJ, Hoorntje JC, Reiffers S, Reiber JH, Suryapranata H. A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1993;328:680-684
25. Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, Stone GW, O'Keefe J, Overlie P, Donohue B, Chelliah N, Timmis GC, et al. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. The primary angioplasty in myocardial infarction study group. *N Engl J Med*. 1993;328:673-679
26. Gibbons RJ, Holmes DR, Reeder GS, Bailey KR, Hopfenspirger MR, Gersh BJ. Immediate angioplasty compared with the administration of a thrombolytic agent followed by conservative treatment for myocardial infarction. The mayo coronary care unit and catheterization laboratory groups. *N Engl J Med*. 1993;328:685-691
27. 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
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, Investigators D-. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2003;349:733-742
29. Grines CL, Westerhausen DR, Jr., Grines LL, Hanlon JT, Logemann TL, Niemela M, Weaver WD, Graham M, Boura J, O'Neill WW, Balestrini C, Air PSG. A randomized trial of transfer for primary angioplasty versus on-site thrombolysis in patients with high-risk myocardial infarction: The air primary angioplasty in myocardial infarction study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39:1713-1719
30. Widimsky P, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, Bednar F, Suryapranata H. Multicentre randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs immediate thrombolysis vs combined

- strategy for patients with acute myocardial infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory. The prague study. *European heart journal*. 2000;21:823-831
31. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, Branny M, St'asek J, Formanek P. 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
  32. Widimsky P, Bilkova D, Penicka M, Novak M, Lanikova M, Porizka V, Groch L, Zelizko M, Budesinsky T, Aschermann M, Investigators PSG. Long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction presenting to hospitals without catheterization laboratory and randomized to immediate thrombolysis or interhospital transport for primary percutaneous coronary intervention. Five years' follow-up of the prague-2 trial. *European heart journal*. 2007;28:679-684
  33. Task Force on the management of ST-segment elevation myocardial infarction, Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van 't Hof A, Widimsky P, Zahger D. Esc guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with st-segment elevation. *European heart journal*. 2012;33:2569-2619
  34. Widimsky PHO, Kala P., Jirmar R. . Diagnostika a léčba akutního infarktu myokardu s elevací st. *Cor Vasa*. 2009;51
  35. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Anderson FA, Jr., Granger CB. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: Prospective multinational observational study (grace). *Bmj*. 2006;333:1091
  36. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, Mautner B, Corbalan R, Radley D, Braunwald E. The timi risk score for unstable angina/non-st elevation mi: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2000;284:835-842
  37. Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, Wallentin L, Boden WE, Spacek R, Widimsky P, McCullough PA, Hunt D, Braunwald E, Yusuf S. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: A collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2005;293:2908-2917



38. Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, Bhatt DL, Askari AT. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: A meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48:1319-1325
39. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, de Winter RJ, Fox KA, Lagerqvist B, McCullough PA, Murphy SA, Spacek R, Swahn E, Wallentin L, Windhausen F, Sabatine MS. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-st-segment elevation myocardial infarction: A meta-analysis. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2008;300:71-80
40. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand JP, Faxon DP, Afzal R, Chrolavicius S, Jolly SS, Widimsky P, Avezum A, Rupprecht HJ, Zhu J, Col J, Natarajan MK, Horsman C, Fox KA, Yusuf S, Investigators T. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine*. 2009;360:2165-2175
41. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, de Belder M, Knot J, Aaberge L, Andrikopoulos G, Baz JA, Betriu A, Claeys M, Danchin N, Djambazov S, Erne P, Hartikainen J, Huber K, Kala P, Klinecva M, Kristensen SD, Ludman P, Ferre JM, Merkely B, Milicic D, Morais J, Noc M, Opolski G, Ostojic M, Radovanovic D, De Servi S, Stenestrand U, Studencan M, Tubaro M, Vasiljevic Z, Weidinger F, Witkowski A, Zeymer U, European Association for Percutaneous Cardiovascular I. Reperfusion therapy for st elevation acute myocardial infarction in europe: Description of the current situation in 30 countries. *European heart journal*. 2010;31:943-957
42. Widimsky P, Fajadet J, Danchin N, Wijns W. "Stent 4 life" targeting pci at all who will benefit the most. A joint project between eapci, euro-pcr, eucomed and the esc working group on acute cardiac care. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2009;4:555, 557
43. Stenestrand U, Lindback J, Wallentin L, Registry R-H. Long-term outcome of primary percutaneous coronary intervention vs prehospital and in-hospital thrombolysis for patients with st-elevation myocardial infarction. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2006;296:1749-1756
44. Kalla K, Christ G, Karnik R, Malzer R, Norman G, Prachar H, Schreiber W, Unger G, Glogar HD, Kaff A, Laggner AN, Maurer G, Mlczoch J, Slany J, Weber HS, Huber K, Vienna SRG. Implementation of guidelines improves the standard of care: The

- viennese registry on reperfusion strategies in st-elevation myocardial infarction (vienna stemi registry). *Circulation*. 2006;113:2398-2405
45. Boden WE. "Routine invasive" versus "selective invasive" approaches to non-st-segment elevation acute coronary syndromes management in the post-stent/platelet inhibition era. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41:113S-122S
  46. Popma JJ, Suk J. Use of coronary revascularization in patients with unstable and non-st-segment elevation acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 2001;88:25K-29K
  47. Choudhry NK, Singh JM, Barolet A, Tomlinson GA, Detsky AS. How should patients with unstable angina and non-st-segment elevation myocardial infarction be managed? A meta-analysis of randomized trials. *The American journal of medicine*. 2005;118:465-474
  48. Myocardial infarction redefined--a consensus document of the joint european society of cardiology/american college of cardiology committee for the redefinition of myocardial infarction. *European heart journal*. 2000;21:1502-1513
  49. Rosengren A, Wallentin L, Simoons M, Gitt AK, Behar S, Battler A, Hasdai D. Cardiovascular risk factors and clinical presentation in acute coronary syndromes. *Heart*. 2005;91:1141-1147
  50. Montalescot G, Dallongeville J, Van Belle E, Rouanet S, Baulac C, Degrandart A, Vicaut E, Investigators O. Stemi and nstemi: Are they so different? 1 year outcomes in acute myocardial infarction as defined by the esc/acc definition (the opera registry). *European heart journal*. 2007;28:1409-1417
  51. Cox DA, Stone GW, Grines CL, Stuckey T, Zimetbaum PJ, Tchong JE, Turco M, Garcia E, Guagliumi G, Iwaoka RS, Mehran R, O'Neill WW, Lansky AJ, Griffin JJ, Investigators C. Comparative early and late outcomes after primary percutaneous coronary intervention in st-segment elevation and non-st-segment elevation acute myocardial infarction (from the cadillac trial). *The American journal of cardiology*. 2006;98:331-337
  52. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafriqi A, Cavallini C, Melandri G, Thompson TD, Vahanian A, Ohman EM, Califf RM, Van de Werf F, Topol EJ. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1999;281:707-713
  53. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, Van De Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Fox KA, Global Registry of Acute Coronary Events I. Predictors of

- hospital mortality in the global registry of acute coronary events. Archives of internal medicine. 2003;163:2345-2353
54. Chan MY, Sun JL, Newby LK, Shaw LK, Lin M, Peterson ED, Califf RM, Kong DF, Roe MT. Long-term mortality of patients undergoing cardiac catheterization for st-elevation and non-st-elevation myocardial infarction. Circulation. 2009;119:3110-3117

## 6.0 PUBLIKACE VZTAHUJÍCÍ SE K TÉMATU DIZERTAČNÍ PRÁCE

1. How to set up an effective national primary angioplasty network: lessons learned from five European countries. **Knot J**, Widimsky P, Wijns W, Stenestrand U, Kristensen SD, Van' T Hof A, Weidinger F, Janzon M, Nørgaard BL, Soerensen JT, van de Wetering H, Thygesen K, Bergsten PA, Digerfeldt C, Potgieter A, Tomer N, Fajadet J. EuroIntervention. 2009 Aug;5(3):299, 301-309. **IF 3.758**

2. The comparison of outcomes in ST-segment depression and ST-segment elevation myocardial infarction patients treated by emergent PCI: data from a multicentre registry. **Knot J.**, Kala P., Rokyta R., Stasek J., Kuzmanov B., Hlinomaz O., Belohlavek J., Rohac F., Petr R., Bilkova D., Djambazov S., Grigorov M., Widimsky P., Cardiovasc J Afr. 2012 Oct;23(9):495-500 **IF 0.793**

3. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, de Belder M, **Knot J**, Aaberge L, Andrikopoulos G, Baz JA, Betriu A, Claeys M, Danchin N, Djambazov S, Erne P, Hartikainen J, Huber K, Kala P, Klinecva M, Kristensen SD, Ludman P, Ferre JM, Merkely B, Milicic D, Morais J, Noc M, Opolski G, Ostojic M, Radovanovic D, De Servi S, Stenestrand U, Studencan M, Tubaro M, Vasiljevic Z, Weidinger F, Witkowski A, Zeymer U; European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions. Eur Heart J. 2010 Apr;31(8):943-57. **IF 14.723**

4. Primary angioplasty in acute myocardial infarction with right bundle branch block: should new onset right bundle branch block be added to future guidelines as an indication for reperfusion therapy? Widimsky P, Rohác F, Stásek J, Kala P, Rokyta R, Kuzmanov B, Jakl M, Poloczek M, Kanovsky J, Bernat I, Hlinomaz O, Belohlávek J, Král A, Mrázek V, Grigorov V, Djambazov S, Petr R, **Knot J**, Bílková D, Fischerová M, Vondrák K, Maly M, Lorencová A. Eur Heart J. 2012 Jan;33(1):86-95. **IF 14.723**

5. Age – related treatment strategy and long-term outcome in acute myocardial infarction patients in the PCI era. Kala P. Kanovsky J., Rokyta R., Smid M., Pospisil J., **Knot J.**, Rohac F., Poloczek M., Ondrus T., Holicka M., Spinar J., Jarkovsky J., Dusek L. BMC Cardiovascular Disorders 2012;25:12:31 **IF 1.5**

6. Léčba akutního infarktu myokardu s elevacemi úseku ST v Evropě. Widimský P., **Knot J.** Supplementum 1 Cor Vasa 2010, 52.

7. Četnost výskytu blokády pravého raménka Tawarova při akutním infarktu myokardu. Roháč F., **Knot J.**, Lorencová A., Widimský P. Supplementum 1 Cor Vasa 2010,52

8. Akutní koronární syndrom. **Knot J.** Pěnička M., Čurila K., Widimský P., Med. Pro Praxi 2007,4:153-155