

Intensywna terapia kardiologiczna

Znaczenie hipotermii terapeutycznej w leczeniu zawału serca z uniesieniem odcinka ST — stan wiedzy na rok 2013

Łukasz Kołtowski

Fundamentalna zasada hipotermii terapeutycznej polegająca na kontrolowanym schłodzeniu organizmu poniżej 35°C nie zmieniła się od początków jej stosowania. Jednak jej rola w leczeniu stanów nagłych stale ewoluuje. Pierwsze próby wykorzystania hipotermii w leczeniu chorób sercowo-naczyniowych wykonywane były w ośrodkach kardiologicznych w trakcie zabiegów chirurgii serca. Stosowana śródoperacyjnie pozwalała bezpiecznie przeprowadzić kilku-, kilkunastominutowy zabieg z wyłączeniem krążenia, redukując ryzyko powikłań neurologicznych i wtórnych niewydolności serca.

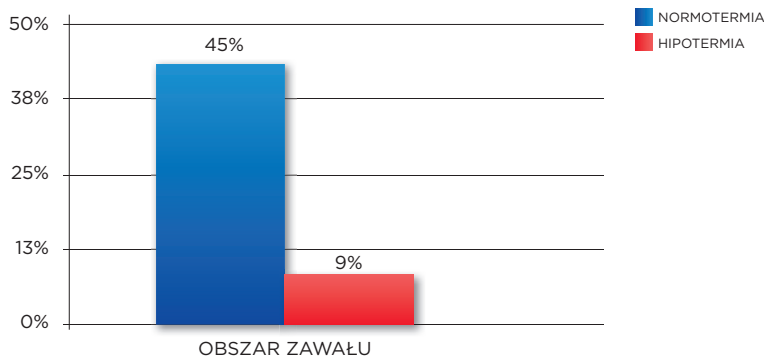
W nowoczesnej kardiologii hipotermia terapeutyczna znalazła swoje miejsce stosunkowo późno. Dopiero w roku 2012 została ujęta w wytycznych dotyczących leczenia zawału serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST elevation myocardial infarction*) jako metoda zalecana u chorych po nagłym zatrzymaniu krążenia (NZK) w celu prewencji wtórnego uszkodzenia neurolo-

gicznego (klasa zaleceń I, poziom dowodów B). Poprzez obniżenie temperatury kompartmentu centralnego wpływa na spowolnienie niekorzystnych reakcji metabolicznych związanych z niedokrwieniem oraz reperfuzją. Należą do nich: 1) hamowanie uszkodzających reakcji enzymatycznych, 2) supresja aktywności wolnych rodników, 3) ochrona ciągłości błon lipoproteinowych, 4) zmniejszenie zapotrzebowania na tlen w obszarach o zmniejszonej perfuzji, 5) redukcja kwasicy wewnątrzkomórkowej, 6) zahamowania biosyntezy, 7) uwalniania i wychwyty aktywujących neuroprzekazników.

Na podstawie dobrze udokumentowanej skuteczności klinicznej hipotermii terapeutycznej w prewencji uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) powstała hipoteza wskazująca na możliwe właściwości protekcyjne względem uszkodzenia poreperfuzyjnego miokardium obserwowanego w zawałe serca. Jej potwierdzeniem były pierwsze prace przeprowadzone na ma-

łych zwierzętach, które jednoznacznie pokazywały, że łagodne schłodzenie niedokrwionego mięśnia (o 2–5°C) pozwala na redukcję obszaru zawału i poprawę objętości minutowej. Wyniki zostały potwierdzone na modelach dużych zwierząt (świnia). Dae i wsp. przeprowadzili badania na modelu zawału przedniej ściany serca (okluzja gałęzi przedniej zstępującej) u 22 osobników. W grupie badanej hipotermia (34°C) została uzyskana wewnątrzczasyniowym cewnikiem umieszczonym w żyłę głównej dolnej. Na podstawie przeprowadzonej analizy histopatologicznej wykazano istotne zmniejszenie strefy zawału miokardium sięgające 80% ($9 \pm 6\%$ v. $45 \pm 8\%$; $p < 0,0001$). W celu oceny wpływu hipotermii na funkcję hemodynamiczną układu krążenia badacze dodatkowo monitorowali czynność serca, objętość wyrzutową i pojemność minutową (okres hipotermii, faza ogrzewania, 30 min po uzyskaniu normotermii). Obserwowano istotną fizjologiczną redukcję czynności serca w trakcie schładzania z kompensacyjnym wzrostem objętości wyrzutowej (pojemność minutowa pozostawała stała). Uzyskane wyniki potwierdziły skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo inicjowania hipotermii terapeutycznej u dużych ssaków z rozległym zawałem serca ściany przedniej (ryc. 1).

Badanie COOL MI było pierwszą próbą przeprowadzoną u człowieka, której celem była ocena skuteczności hipotermii terapeutycznej w redukcji objętości zawału serca. Do badania włączano pacjentów z zawałem serca ściany przedniej i dolnej o łącznym czasie trwania niedokrwienia poniżej 6 godzin,



Rycina 1. Wpływ hipotermii terapeutycznej na obszar zawału lewej komory serca (model zwierzęcy)

z wyłączeniem chorych we wstrząsie kardiogenym i przebyłym zawałem serca w ciągu ostatniego miesiąca. W wyniku randomizacji u połowy chorych poza przezskórną angioplastyką wieńcową (PCI, *percutaneous coronary intervention*) dodatkowo zastosowano wewnątrznaczyniową hipotermię terapeutyczną z wykorzystaniem cewnika 10 F umieszczonego w żyłę głównej dolnej (Reperietive, Radiant Medical). Zgodnie z protokołem chorzy w ramieniu badanym schładzani byli w trakcie wykonywania PCI z zamiarem utrzymania temperatury docelowej (32°C) łącznie przez 3 godziny. Ocena wielkości zawału serca została przeprowadzona w wykonanym po 30 dniach od PCI badaniu scyntygrafii perfuzyjnej mięśnia sercowego (SPECT, *single-photon emission computer tomography*). W obu badanych grupach nie obserwowano zwiększonej częstości dużych powikłań sercowo-naczyniowych (zgon, ponowny zawał serca, konieczność ponownej rewaskularyzacji, dużych krwawień). Ku rozczarowaniu badaczy średnia wielkość zawału serca oceniana po miesiącu od interwencji nie różniła się pomiędzy grupami (13,8% v. 14,1, p = 0,83). Rok po ogłoszeniu wyników badania COOL MI przedstawiono wyniki drugiej próby klinicznej oceniającej skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo hipotermii terapeutycznej w redukcji objętości martwicy miokardium u chorych ze STEMI – badanie ICE-IT. Wyjściowa charakterystyka kliniczna badanej grupy była zbliżona i obejmowała chorych z zawałem ściany przedniej i dolnej. Łącznie ocenie poddano 217 chorych (108 w grupie hipotermii i 109 w grupie kontrolnej). Ocena objętości zawału serca w 30. dniu po interwencji została przeprowadzona na podstawie badania SPECT. Znow jednak nie obserwowano istotnej przewagi w postaci redukcji strefy zawału w grupie leczonej hipotermią terapeutyczną (10,2% v. 13,2%, p = 0,14).

Szczegółowa analiza danych pochodzących z obu wyżej wymienionych badań dostarczyła cennych informacji mogących tłumaczyć różnice w wynikach u człowieka względem tych obserwowanych u zwierząt. W badaniu ICE-IT ponad 30% chorych w momencie uzyskania reperfuzji (inflacja balonu, bezpośrednia implantacja stentu) nie osiągnęła docelowej temperatury 35°C.

Dopiero wykonana analiza *post hoc* uwzględniająca wyłącznie pacjentów, którzy spełnili ten warunek, potwierdziła istotną redukcję wielkości uszkodzenia miokardium (9,3% v. 18,2%, p = 0,05). W badaniu ICE-IT temperaturę docelową również osiągnięto u niespełna 62% pacjentów. Redukcja wielkości zawału serca została osiągnięta u chorych leczonych w ośrodkach o wysokiej adherencji do protokołu badania (p = 0,017). Jak dowodzą wyniki obu badań, spełnienie warunku uzyskania hipotermii przed reperfuzją wieńcową niewątpliwie stanowi trudność logistyczną szczególnie w sytuacji, gdy procedura wykonywana jest pod presją czasu, ale odgrywa kluczową rolę w powodzeniu terapii.

Wnioski z badań COOL MI i ICE-IT stanowiły podstawę do zaprojektowania trzeciej próby klinicznej o nazwie RAPID MI-ICE. Założeniem podstawowym przyjętym przez badaczy było schłodzenie wszystkich chorych w badaniu do temperatury poniżej 35°C przed wykonaniem reperfuzji. Jednostką wykonującą badanie był szwedzki ośrodek akademicki o dużym doświadczeniu w prowadzeniu hipotermii terapeutycznej. Badaniem objęto 20 pacjentów, z których połowa została schłodzona z wykorzystaniem wysokiej wydajności wewnątrznaczyniowego urządzenia do hipotermii (InnerCool RTx, Philips). Ocena wielkości martwicy została przeprowadzona w 4. dobie po PCI metodą rezonansu jądrowo magnetycznego (NMR, *nuclear magnetic resonance*) – obrazy T2-zależne. Średnia temperatura w momencie reperfuzji osiągnęła 34,7°C, a próg poniżej 35°C uzyskano u wszystkich chorych w badaniu. Czas od pierwszego kontaktu medycznego do reperfuzji był dłuższy w grupie poddawanej hipotermii. Jednak różnica wyniosła 3 minuty, co jest opóźnieniem akceptowalnym. Analiza wielkości zawału w NMR pokazała istotną 38-procentową redukcję wielkości martwicy miokardium w grupie schładzanej. Obserwacja ta znalazła swoje odzwierciedlenie w redukcji o 43% stężenia troponiny. Wyniki badania RAPID MI-ICE (*Rapid Intravascular Cooling in MI as Adjunctive to PCI*) były optymistyczne dla dalszych prób wdrażania hipotermii u chorych ze STEMI i pozwoliły na przeprowadzenie największego jak dotąd w tym wskazaniu badania CHILL-MI (*Rapid*

Endovascular Catheter Core Cooling Combined with Cold Saline as an Adjunct to Percutaneous Coronary Intervention for the Treatment of Acute Myocardial Infarction). Jego wyniki zostały ogłoszone 30 października 2013 roku w trakcie konferencji *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics 2013* w San Francisco. Schemat i metodologia badania zostały zaczerpnięte z poprzednich modeli. Włączono chorych z dużym zawałem ściany przedniej i dolnej trwającym nie dłużej niż 6 godzin. Temperaturę poniżej 35°C w momencie reperfuzji osiągnięto o 77% pacjentów (92% < 35,4°C). Czas dodatkowego opóźnienia do PCI w grupie hipotermii wyniósł powyżej 9 minut. Wielkość zawału serca oceniana w NMR w 4. dobie po PCI była numerycznie mniejsza w grupie poddawanej hipotermii, jednak nie osiągnęła istotności statystycznej (względna redukcja strefy zawału: -13%, p = 0,15). Istotność wykazano w podgrupie chorych w bardzo wczesnym okresie zawału serca, poniżej 4 godzin bez względu na jego lokalizację (względna redukcja strefy zawału: -21%, p < 0,05). Dodatkowo w analizie 30-dniowej potwierdzono istotną redukcję zgonów i niewydolności serca w grupie badanej (3,2% v. 13,5%, p < 0,05).

Podsumowując, należy jasno podkreślić, że wszystkie przeprowadzone dotychczas badania kliniczne jednoznacznie wskazują na bezpieczeństwo stosowania hipotermii terapeutycznej u chorych ze STEMI. Obserwowane korzyści w wybranych podgrupach chorych potwierdzają potencjał metody w redukcji wielkości strefy martwicy miokardium związanej ze zjawiskiem reperfuzji w trakcie PCI. Mając na względzie brak realnych alternatyw mogących przyczynić się do poprawy reperfuzji i kardioprotekcji miocytów, hipotermia pozostaje ważną opcją terapeutyczną. Piramidalne znaczenie dla redukcji ryzyka zgonu i ciężkich powikłań ma szybki transport chorego ze STEMI do pracowni hemodynamiki, który optymalnie powinien się odbyć z pominięciem szpitalnej izby przyjęć lub szpitalnego oddziału ratunkowego. Dopiero takie podstępowanie w połączeniu z nowoczesnymi metodami protekcji serca, takimi jak hipotermia terapeutyczna, może być szansą na dalszą poprawę odległego rokowania chorych i ich jakości życia.