

NEPŘÍMÍ UKAZATELE REPERFUZE PŘI TROMBOLÝZE TKÁŇOVÝM AKTIVÁTOREM PLAZMINOGENU A STREPTOKINÁZOU

¹ Doc. RNDr. Miloš TICHÝ, CSc., doc. MUDr. Jaroslav GREGOR, CSc., doc. MUDr. Jaroslav MALÝ, CSc.,

prof. MUDr. Vladimír PIDRMAN, DrSc., MUDr. Rudolf REPÁK

¹ Vojenská lékařská akademie J. E. Purkyně, Hradec Králové

(rektor: plk. prof. MUDr. Josef Fusek, DrSc.)

II. interní klinika FN, Hradec Králové

(přednosta: prof. MUDr. Vladimír Pidrman, DrSc.)

Úvod

Použití intrakoronární nebo intravenózní infuze trombolytického agens v terapii akutního infarktu myokardu (dále AIM) má za cíl obnovit průtok v ischemické části myokardu a tím přispět ke zmenšení velikosti srdeční nekrózy a k zachování funkční schopnosti levé komory srdeční (1). Pro hodnocení úspěšnosti této terapie jsou z klinického hlediska potřebné neinvazivní metody. K nim patří především průkaz časného maxima aktivity kreatinkinázy. V posledních letech tento ukazatel kombinujeme se stanovením maximální hodnoty C-reaktivního proteinu (dále CRP_{max}). Tato hodnota je podle našich i literárních zkušeností podstatně nižší u úspěšně trombolizovaných nemocných než u nemocných, u kterých reperfuze nenastala (3).

Cílem naší práce bylo zhodnotit úspěšnost aktivizace, tj. trombolýzy za použití tkáňového aktivátoru plazminogenu (dále t-Pa), u skupiny nemocných AIM za pomoci nepřímých ukazatelů reperfuze, především CRP_{max} a doby dosažení CK_{max}.

Zkoumaný soubor a metodika

Zkoumaný soubor tvořilo 41 nemocných AIM, kteří byli přijati na jednotku intenzivní péče II. interní kliniky FN v Hradci Králové do 6 hodin po vzniku bolesti na hrudi. Devíti nemocným (9 mužů, průměrný věk 51,6 roků) bylo podáno 100 mg t-Pa (preparát Actilyse, Boehringer Ingelheim) do periferní žíly lineárním dávkovačem po dobu 1 hodiny. Srovnávacími soubory byly: 25 nemocných (24 mužů a 1 žena, průměrný věk 57,2 roků), kterým bylo podáno 1,5 milionu jednotek streptázy (Awelysin) během prvních 60 minut a 7 nemocných AIM (4 muži a 3 ženy, průměrný věk 61,8 roků) neléčených trombolýzou. Vzorky krve byly odebírány prvních 48 hodin v 3hodinových intervalech a další 3 dny po 12 hodinách. Ve vzorcích krve byla určována aktivita kreatinkinázy (dále CK), izoenzymu CK-MB, koncentrace CRP a koncentrace myoglobinu (4). Aktivita CK a CK-MB byla určována soupravami Boehringer Mannheim na analyzátoru Hitachi 704C. Koncentrace myoglobinu byla stanovena sety RIA z ÚVVR Praha. CRP byl stanoven metodou jednoduché radiální imunodifuze podle Manciniové za použití

antiséra ze soupravy Sevatest CRP ze Šarišských Michalan a standardy CRP-Standard Serum firmy Behring.

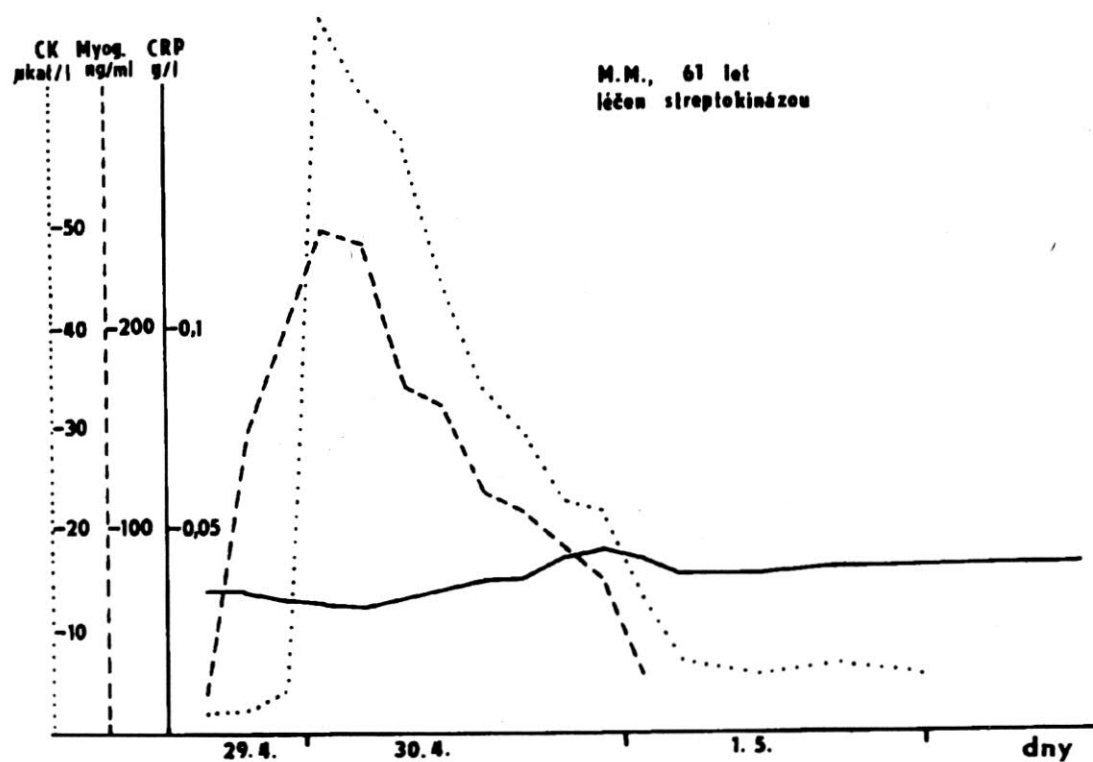
Výsledky

Nemocní byli rozděleni podle času, kdy dosáhla CK maximální hodnoty, do 3 skupin. Podle koronarografických studií a literárních údajů považujeme čas od začátku bolesti do dosažení maxima CK do 12 hodin za možný důkaz reperfuze. Čas mezi 12-18 hodinami je nejistý - mohlo a nemuselo dojít k reperfuzi, a čas nad 18 hodin by měl svědčit pro neúspěšnost trombolytické léčby. Dále jsme sledovali průběh hodnot CRP a určovali maximální dosaženou koncentraci CRP_{max}. CRP jsme rovněž považovali za nepřímé kritérium léčebné reperfuze. U nemocných, u kterých CRP_{max} bylo kolem 0,060 g/l, pravděpodobně došlo k reperfuzi. Na obr. 1 demonstrujeme výsledky nemocného léčeného streptokinázou, který měl maximum CK kolem 9 hodin od začátku léčby a nízké koncentrace CRP. Obojí svědčí pro úspěšnou léčbu. Na obr. 2 demonstrujeme nemocného AIM léčeného streptokinázou, u kterého nepřímí ukazatelé nesvědčí pro reperfuzi. Na obr. 3 jsou křivky nemocného léčeného t-Pa s časným vrcholem CK a nízkými hodnotami CRP_{max}. Všechny naše výsledky pak shrnuje tabulka 1:

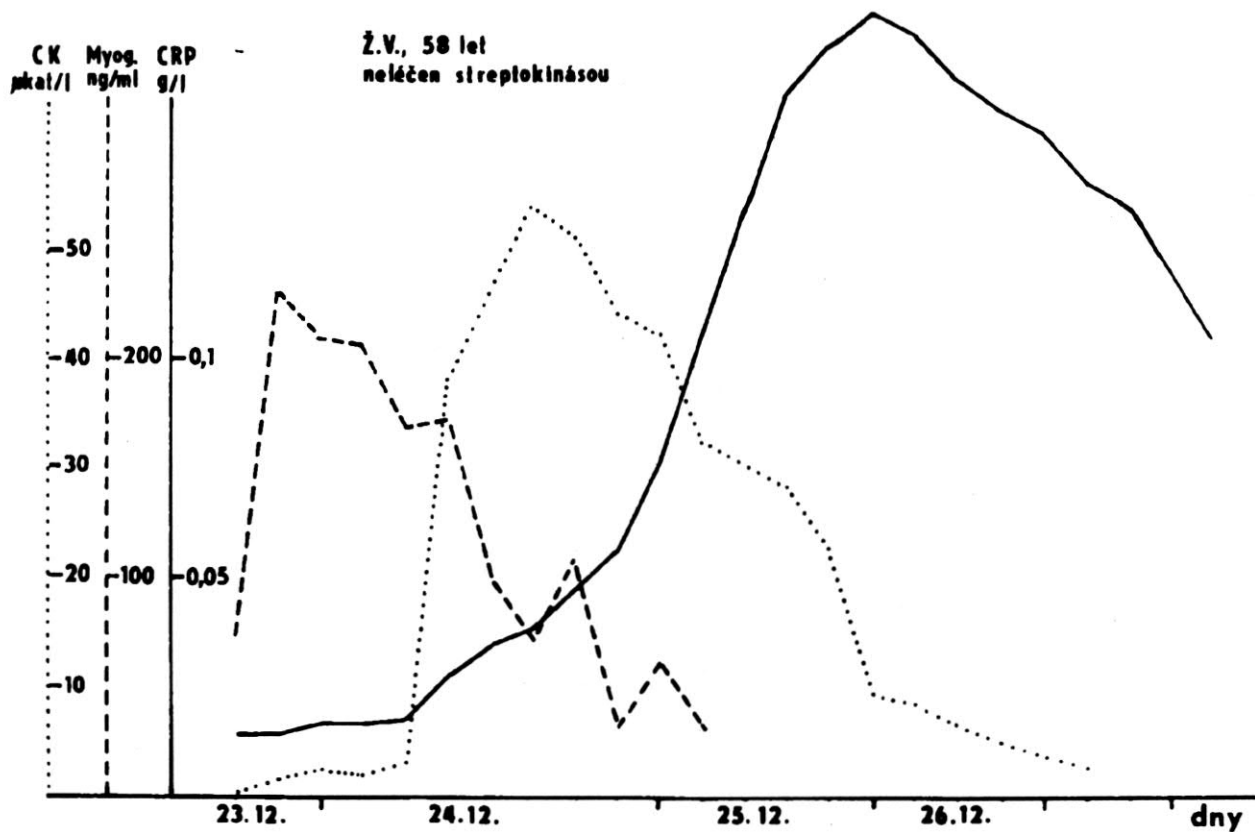
Přehled výsledků 41 nemocných AIM léčených a neléčených trombolýzou

Sledovaný ukazatel	AIM léčení STK ($\bar{x} \pm SD$)			AIM léčení t-Pa reperfuze	AIM neléčení trombolýzou
	+	reperfuze + -	-	+	
ACK $\mu\text{kat/l}$	36,3 $\pm$ 19,2	56,4 $\pm$ 38,0	33,0 $\pm$ 14,2	92,4 $\pm$ 49,5	53,6 $\pm$ 31,5
T max. hod.	9,2 $\pm$ 1,9	14,5 $\pm$ 1,5	23,4 $\pm$ 4,5	8,5 $\pm$ 1,9	21,1 $\pm$ 5,8
CRP max. g/l	0,062 $\pm$ 0,042	0,117 $\pm$ 0,046	0,104 $\pm$ 0,033	0,041 $\pm$ 0,026	0,109 $\pm$ 0,043
n	11	7	7	9	7

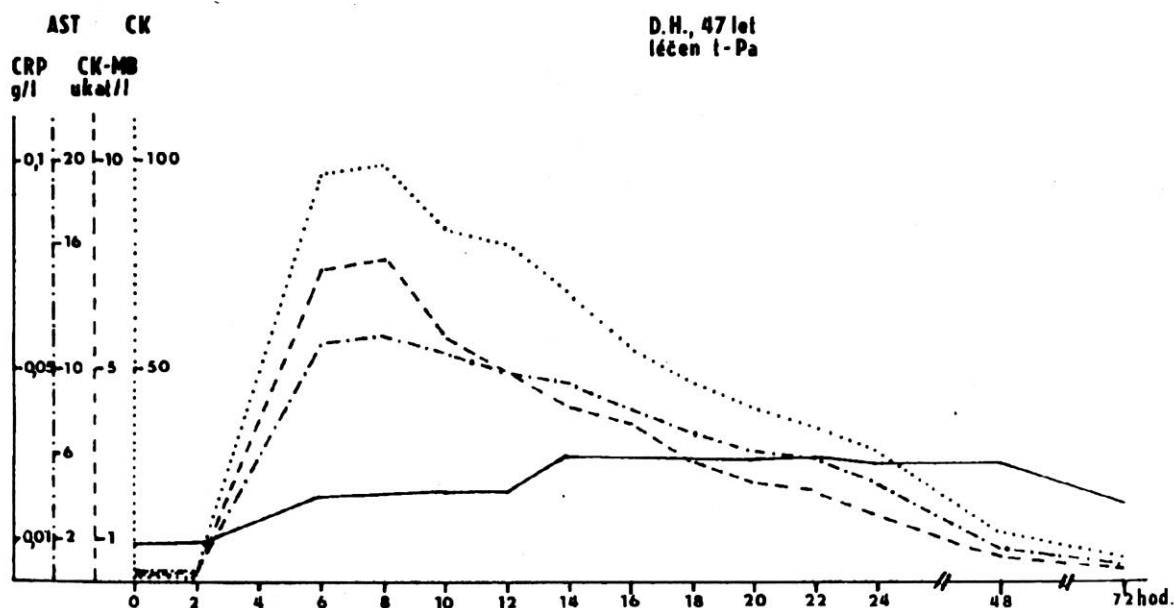
zkratky: AIM = akutní infarkt myokardu,
ACK = kumulovaná ztráta kreatinkinázy,
T_{max} = čas dosažení maxima kreatinkinázy,
STK = streptokináza,
CRP_{max} = maximální zjištěná koncentrace CRP



Obr. 1 M. M., muž, 61 let, dg. AIM, lěčen streptokinázou. Křivky kreatinkinázy (CK), myoglobinu (Myog) a CRP.



Obr. 2 Ž. V., muž 58 let, dg. AIM, nelěčen trombolýzou. Křivky kreatinkinázy (CK), myoglobinu (Myog) a CRP.



Obr. 3 D. H., muž 47 let, dg. AIM, léčen tkáňovým aktivátorem plazminogenu (t-Pa). Křivky kreatinkinázy (CK), izoenzymu CK-MB, aspartátaminotransferázy (AST) a CRP.

Diskuse

Trombolytická léčba je dnes již standardním léčebným postupem u AIM a o jejím příznivém účinku u tohoto onemocnění není pochyb (5). Stálým problémem zůstává ověření úspěchu léčby - dosažení reperfuze (2). Z neinvazivních biochemických metod se pro zjištění reperfuze používá především času dosažení maxima CK. Dalším velmi vhodným parametrem je zjištění maximální koncentrace CRP. CRP je typický protein akutní fáze, jehož koncentrace v séru je velmi nízká (do 10mg/l), ale prudce vzrůstá (až 2000krát) u akutního zánětu, u bakteriálních, mykotických a parazitárních onemocnění a při traumatickém poškození tkáně (6). V průběhu AIM dochází ke zvýšení koncentrace CRP u každého nemocného. Syntéza CRP je v játrech stimulována cytokiny, které vstupují do cirkulace z poškozené tkáně. Syntézu proteinů akutní fáze stimuluje především interleukin 6 (IL 6). Proteiny akutní fáze pak vykonávají důležité funkce v místě poškozené tkáně k její ochraně před destrukcí. Obnovení perfuze infarktového ložiska při úspěšné trombolýze snižuje uvolňování stimulů (cytokinů) pro zvýšenou syntézu CRP v játrech. U úspěšné reperfuze Pietila a spol. (3) prokázali hodnoty CRP jen kolem 20 % koncentrace zjištěné u nemocných AIM, u kterých reperfuze chyběla. Stejnou zkušenost jsme učinili i my. U úspěšně léčených nemocných AIM jsme prokázali výrazně nižší koncentrace CRP než u neléčených

trombolýzou nebo u léčených neúspěšně. V klinické praxi je v současnosti využíváno pět trombolytických látek: streptokináza, urokináza, tkáňový aktivátor plazminogenu, pro-urokináza a acylovaný komplex aktivátor plazminogen-streptokináza (I). Žádné ze současných trombolytik není ideální. V naší práci jsem se pokusil pomocí nepřímých ukazatelů reperfuze srovnat úspěšnost trombolytické léčby streptokinázou a t-Pa. Vezmeme-li jako kritérium úspěšnosti trombolýzy CRP_{max} , pak všech 9 nemocných léčených t-Pa mělo hodnoty nízké a bylo léčeno úspěšně. U 1 nemocného byl čas maxima CK 12 hodin a podle tohoto ukazatele spadá do skupiny nemocných, u kterých je reperfuze nejistá. Z 25 nemocných léčených streptokinázou bylo 11 léčených úspěšně, u 7 je reperfuze velmi pravděpodobná a u 7 nemocných soudě podle nepřímých ukazatelů CK_{max} a CRP_{max} k reperfuzi nedošlo. U malé (kontrolní skupiny) netrombolizovaných 7 nemocných nesvědčily hodnoty biochemických parametrů ani v jednom případě pro reperfuzi. Podle sledovaných nepřímých ukazatelů reperfuze byla léčba AIM akti-lyzou u malého souboru našich nemocných velmi úspěšná. Zatímco u trombolizovaných streptokinázou došlo k reperfuzi v 60-70 % pozorování, u nemocných léčených t-Pa to bylo více než v 90 % pozorování. Naše práce prokázala, že sledování hodnoty CRP_{max} je dalším významným nepřímým neinvazivním vyšetřením pro průkaz léčebné reperfuze u AIM, a dále prokázala vysokou účinnost t-Pa při léčbě AIM.

Souhrn

Cílem práce bylo posoudit vhodnost sériového stanovení CRP pro průkaz léčebné reperfuze a srovnat úspěšnost trombolytické léčby tkáňovým aktivátorem plazminogenu (t-Pa) a streptokinázou. Zkoumaný soubor tvořilo 41 nemocných akutním infarktem myokardu. Skupina 25 nemocných byla léčena streptokinázou, skupina 9 nemocných preparátem Actilyse-Boehringer Ingelheim a 7 nemocných nebylo trombolizováno. Vzorky krve byly odebírány prvních 48 hodin každé 3 hodiny a pak 3 dny v 12hodinových intervalech. V krvi byla určována aktivita CK, CK-MB, koncentrace CRP a myoglobinu. Za možný důkaz reperfuze byl považován čas dosažení maxima CK mezi 8-12 hodinami a maximální hodnota CRP kolem 0,060g/l. Čas maxima CK mezi 12-16 hodinami je pro průkaz reperfuze nejistý a vyšší hodnoty nepřímých ukazatelů pak reperfuzi prakticky vylučují. Práce prokázala, že CRP_{max} je dalším významným nepřímým parametrem pro průkaz reperfuze. Při hodnocení pomocí CRP_{max} a času dosažení CK_{max} byla léčba s t-Pa úspěšná u 90-100 % nemocných, při použití streptokinázy v 60-70 % a u netrombolizovaných nebyla reperfuze prokázána ani

v jednom pozorování. Byla tedy prokázána vysoká účinnost t-Pa při léčbě akutního infarktu myokardu.

Literatura

1. ASCHERMANN, M.: Trombolytická léčba akutního infarktu myokardu. *Remedia*, 3, 1993, č. 3, s. 161-163.
2. LAVIE, C. J. - GERSH, B. J. - CHESEBRO, J. H.: Reperfusion in Acute Myocardial Infarction. *Mayo Clin. Proc.*, 65, 1990, č. 4, s. 549-564.
3. PIETILA, K. et al.: Intravenous streptokinase treatment and serum C-reactive protein in patients with acute myocardial infarction. *Br. Heart J.*, 58, 1987, č. 3, s. 225-229.
4. RUZICH, R. S.: Cardiac enzymes. *Postgrad. Med.*, 92, 1992, č. 7, s. 85-92.
5. STEIN, B. - ROBERTS, R.: Current Status of Thrombolytic Therapy. *Texas Heart Institute Journal*, 18, 1991, č. 4, s. 250-262.
6. YOUNG, B. - GLEESON, M. - CRIPPS, A.: C-reactive protein: A critical review. *Pathology*, 23, 1991, č. 2, s. 118-124.

Klíčová slova: Akutní infarkt myokardu; Kreatinkináza; C-reaktivní protein; Reperfuze.

Do redakce došlo 14. 1. 1993