



Συνδυασμένη Φαρμακευτική και
Επεμβατική Αντιμετώπιση του Οξέος
Εμφράγματος του Μυοκαρδίου με
Ανάσπαση του ST – Ο Σύγχρονος Ρόλος
Ιατρικών Κέντρων Τριτοβάθμιας
Περίθαλψης με 24-ωρη Δυνατότητα
Πρωτογενούς Αγγειοπλαστικής

Γεώργιος Ι. Παπαϊωάννου, MD, MPH, FSCAI
Επεμβατικός Καρδιολόγος
Ιατρικό Κέντρο Αθηνών

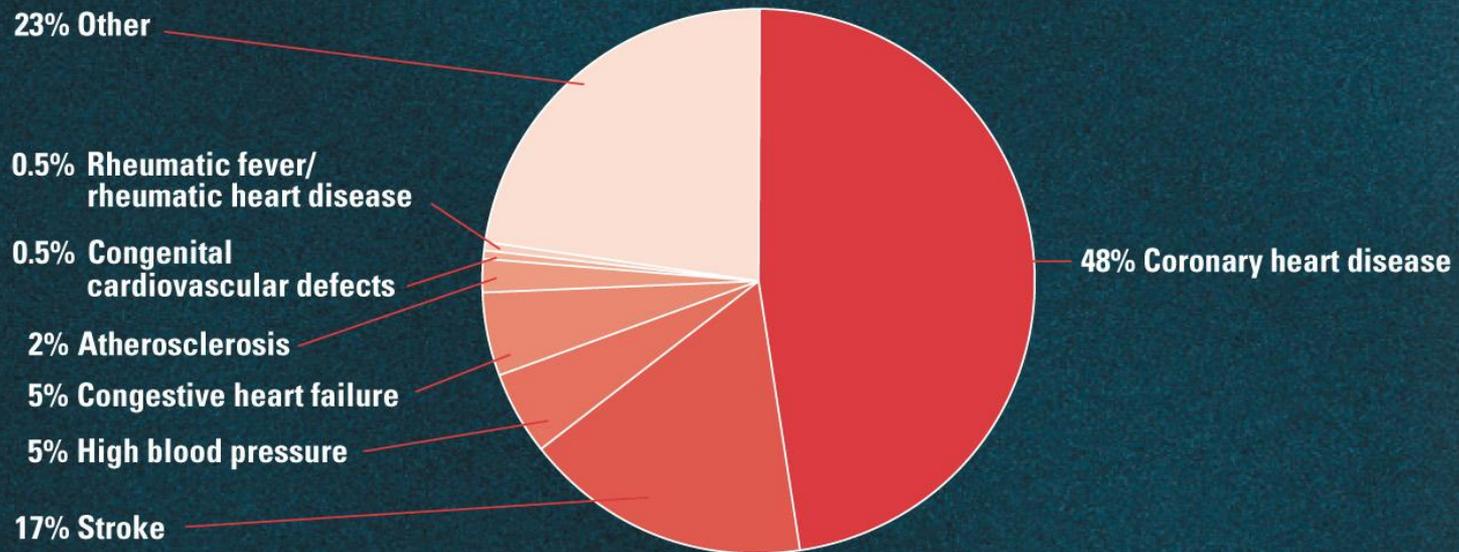
20-4-2005

Θεματολογία

- Παθοφυσιολογία του OEM
- Ο ρόλος της θρομβόλυσης στο OEM
- Η αγγειοπλαστική ως μέθοδος επαναιμάτωσης στο OEM
- Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα στη θεραπεία του OEM με θρομβόλυση ή αγγειοπλαστική
- Ο ρόλος της συνδασμένης φαρμακο-επεμβατικής θεραπείας στο OEM (Facilitated PCI)

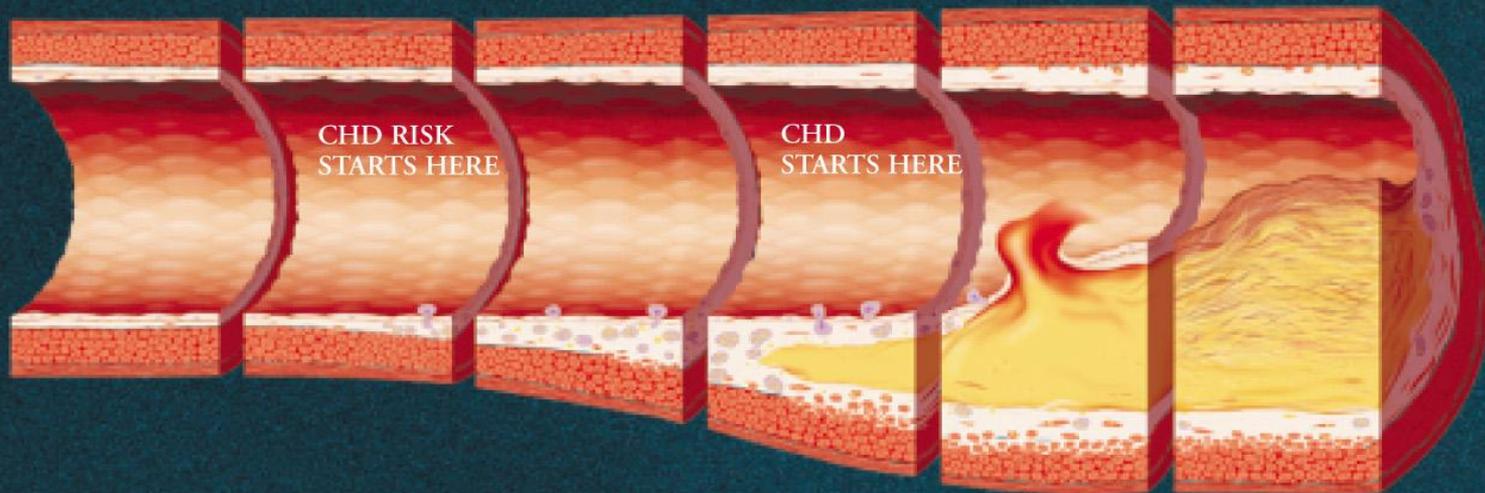
Coronary Heart Disease: Despite Advances, Still the #1 Killer

Percentage breakdown of deaths from cardiovascular diseases
United States: 1998 mortality, final data



American Heart Association. *2001 Heart and Stroke Facts: Statistical Update.*

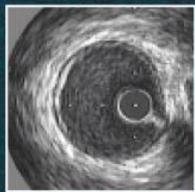
The Progression of Atherosclerosis



Healthy artery



Early stages of atherosclerosis



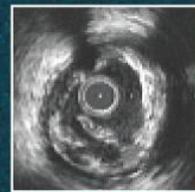
Inflammatory process



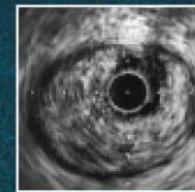
Early atherosclerotic lesions



Vulnerable plaque



Stable plaque



Intravascular ultrasound (IVUS) images compiled by the Cleveland Clinic Foundation.

The Progression of Atherosclerosis (cont'd)

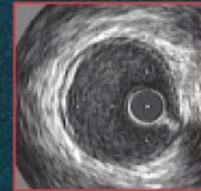
Healthy artery

The smooth endothelium serves as a permeable barrier and prevents adherence of platelets and the formation of thrombi.



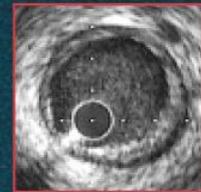
Early stages of atherosclerosis

Chronic endothelial injury allows circulating LDL-C to pass through the endothelium and enter the intima.



Inflammatory process

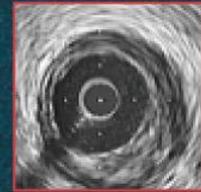
Oxidizing LDL-C within the intima initiates an inflammatory process; monocytes are recruited to the site of inflammation. They pass through the endothelium, enter the intima, and become macrophages. Macrophages engulf cholesterol-rich particles and become foam cells.



The Progression of Atherosclerosis (cont'd)

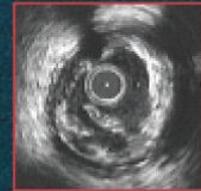
Early atherosclerotic lesions

As these foam cells accumulate, a fatty streak develops into an early atherosclerotic lesion. The atherosclerotic lesion remodels the external elastic membrane outward to accommodate the atheroma. There is often little or no encroachment on the lumen until 30% to 40% of the internal elastic membrane is occupied.



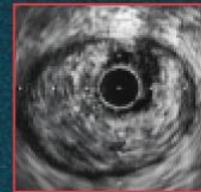
Vulnerable plaque

Vulnerable plaque (characterized by a lipid-rich core, a thin fibrous cap, and inflammation) is responsible for most acute clinical events, including unstable angina and acute MI.



Stable plaque

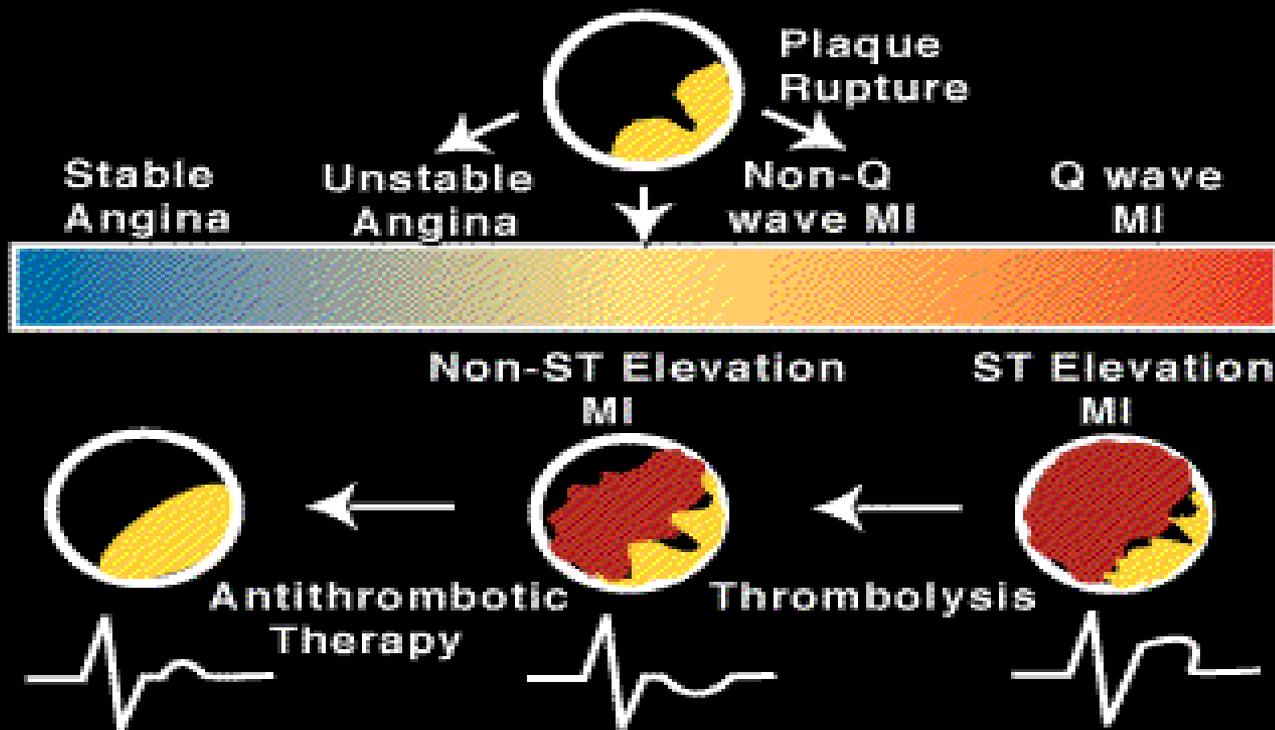
Plaque that heals following an acute event generally has a higher fibrotic composition and a thicker fibrous cap, making it less prone to future rupture.



Hurst's the Heart. Vol 1. 9th ed. New York, NY: McGraw-Hill Co; 1998:1139-1173.

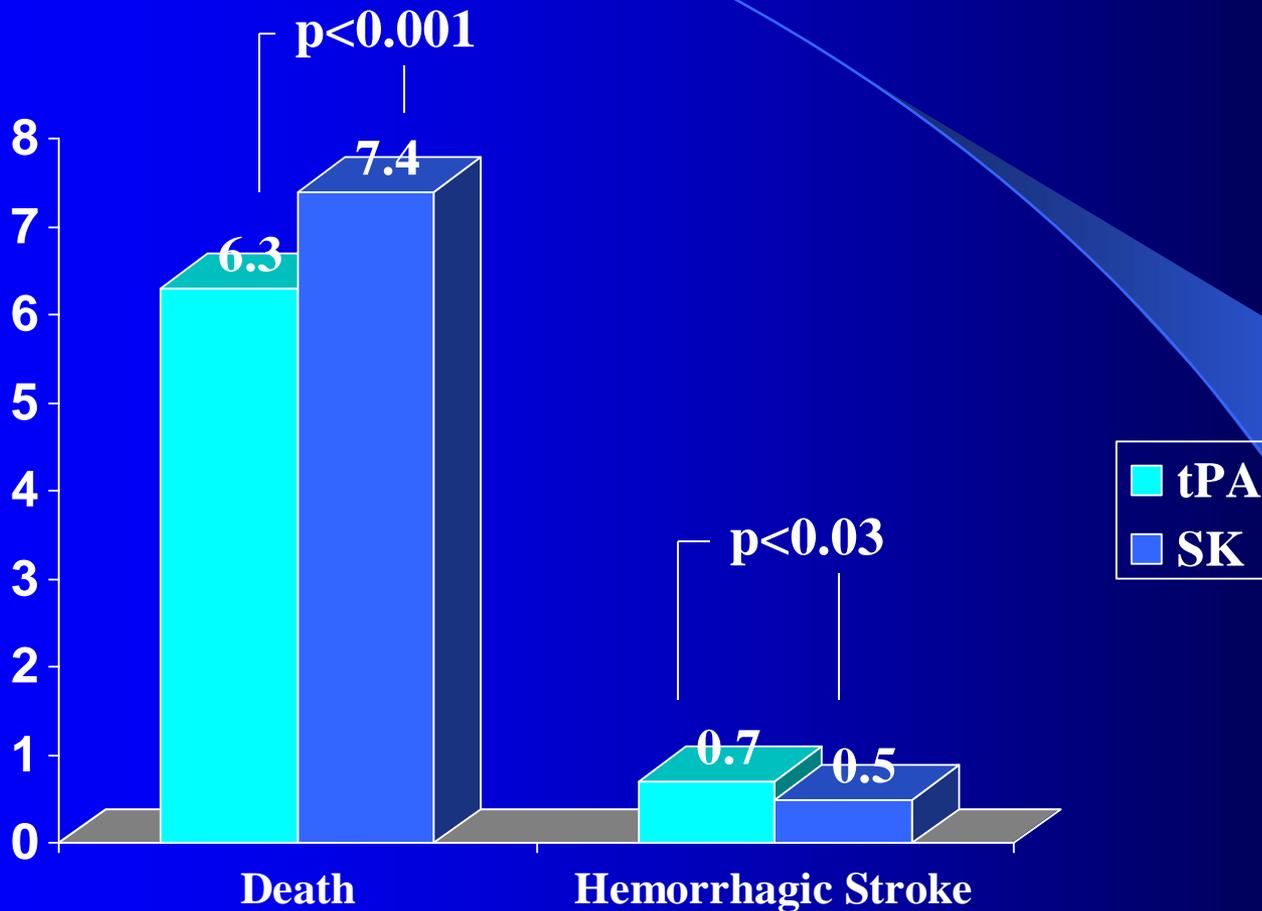
Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1987;316:1371-1375.

Παθοφυσιολογία ΟΕΜ



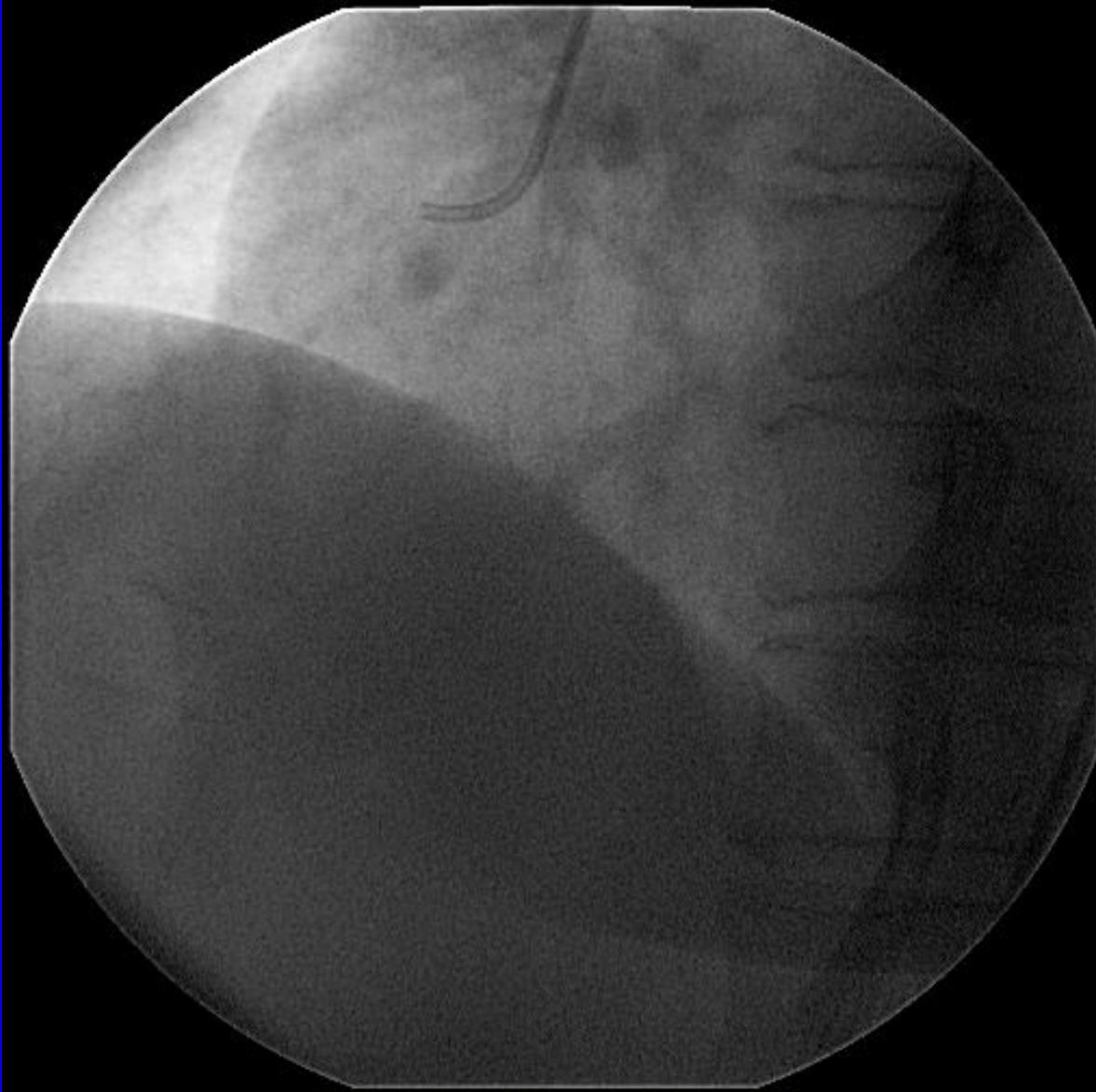
Cannon CP: J Thromb Thrombolysis 1995;2:205-218.

Η Θρομβόλυση στο ΟΕΜ



The GUSTO Trial Results. Clin Res. 1993;41:207-8.

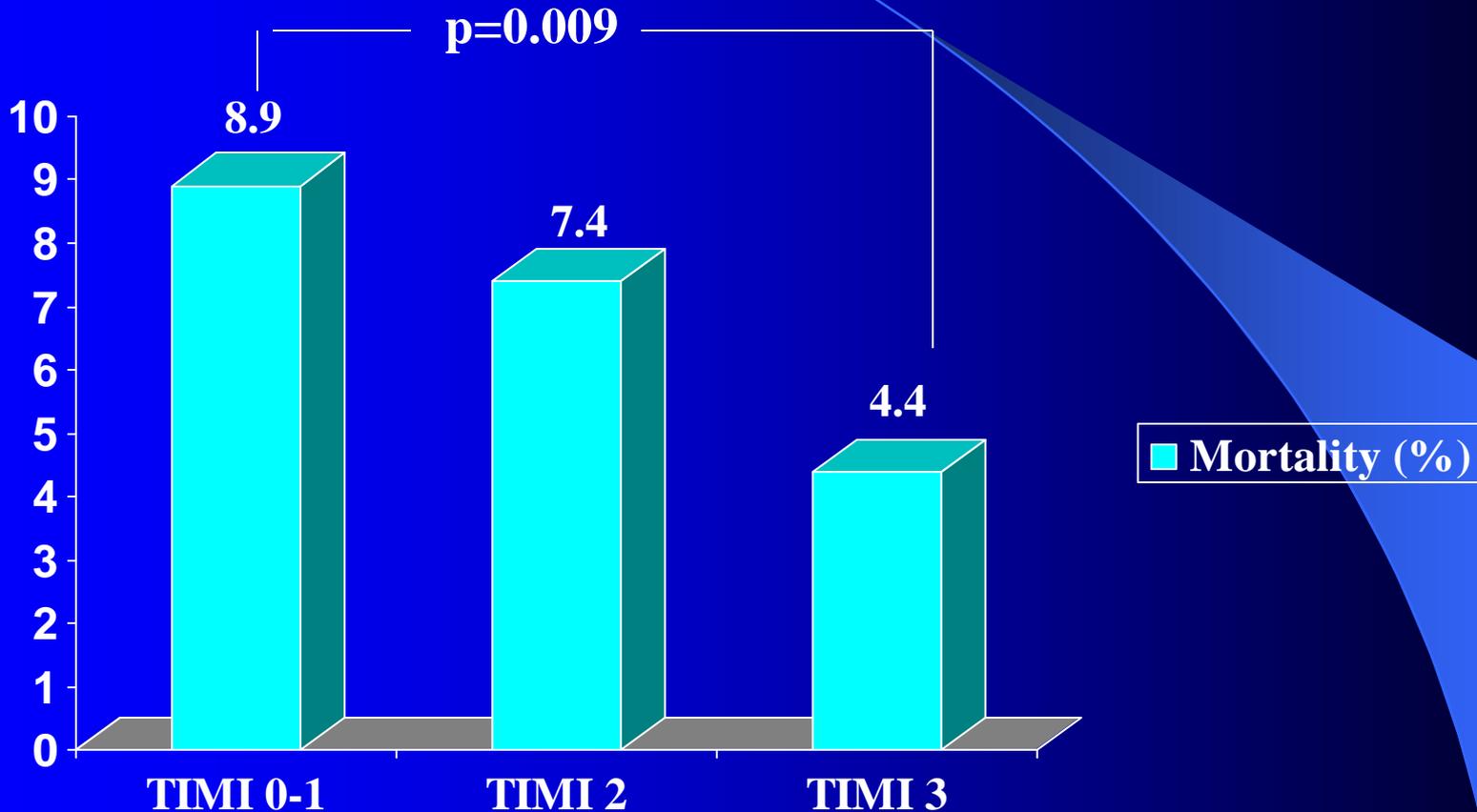
TIMI 3 Ροή σε OEM μετά από Θρομβόλυση



TIMI 3 Ροή σε OEM μετά από Stenting

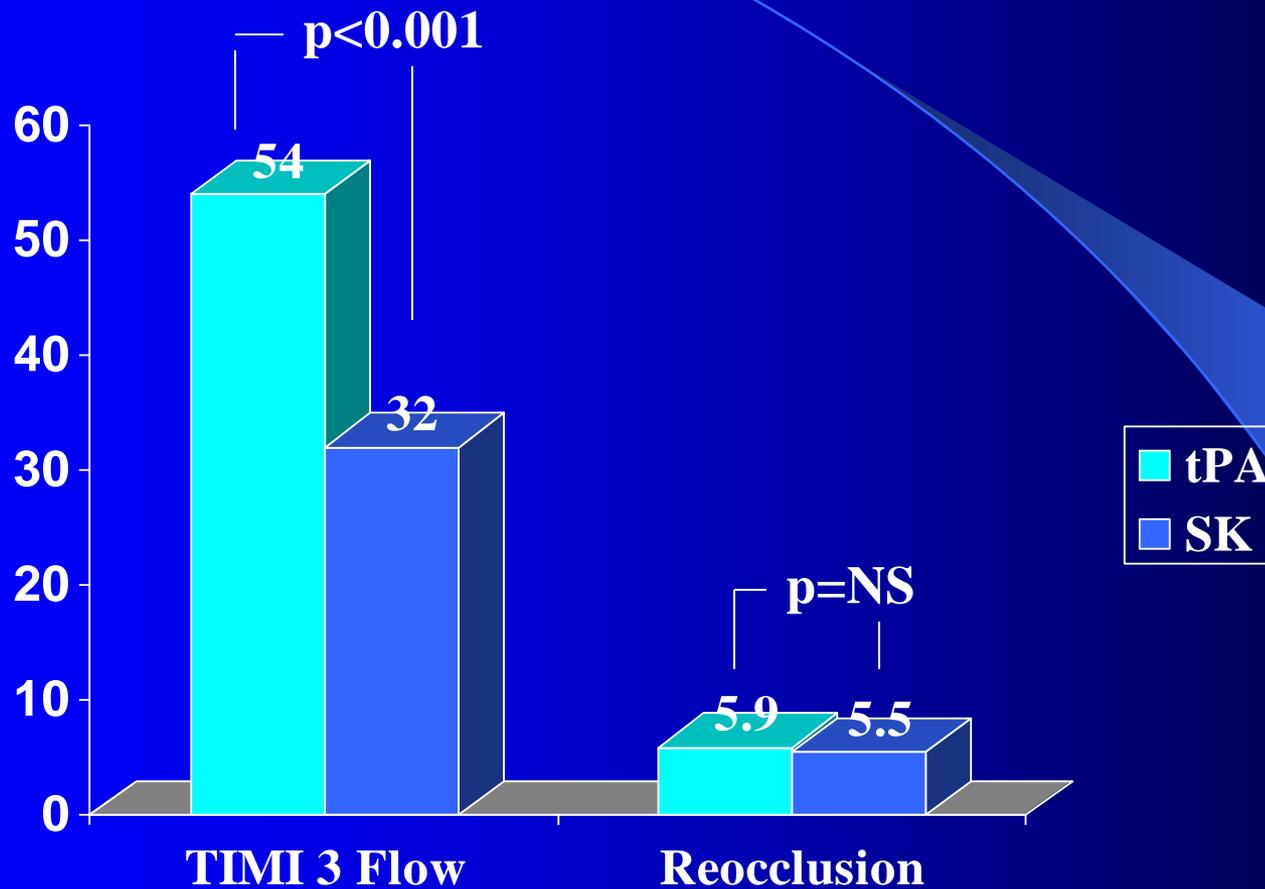


Σχέση TIMI Ροής (90 min) και Θνητότητας



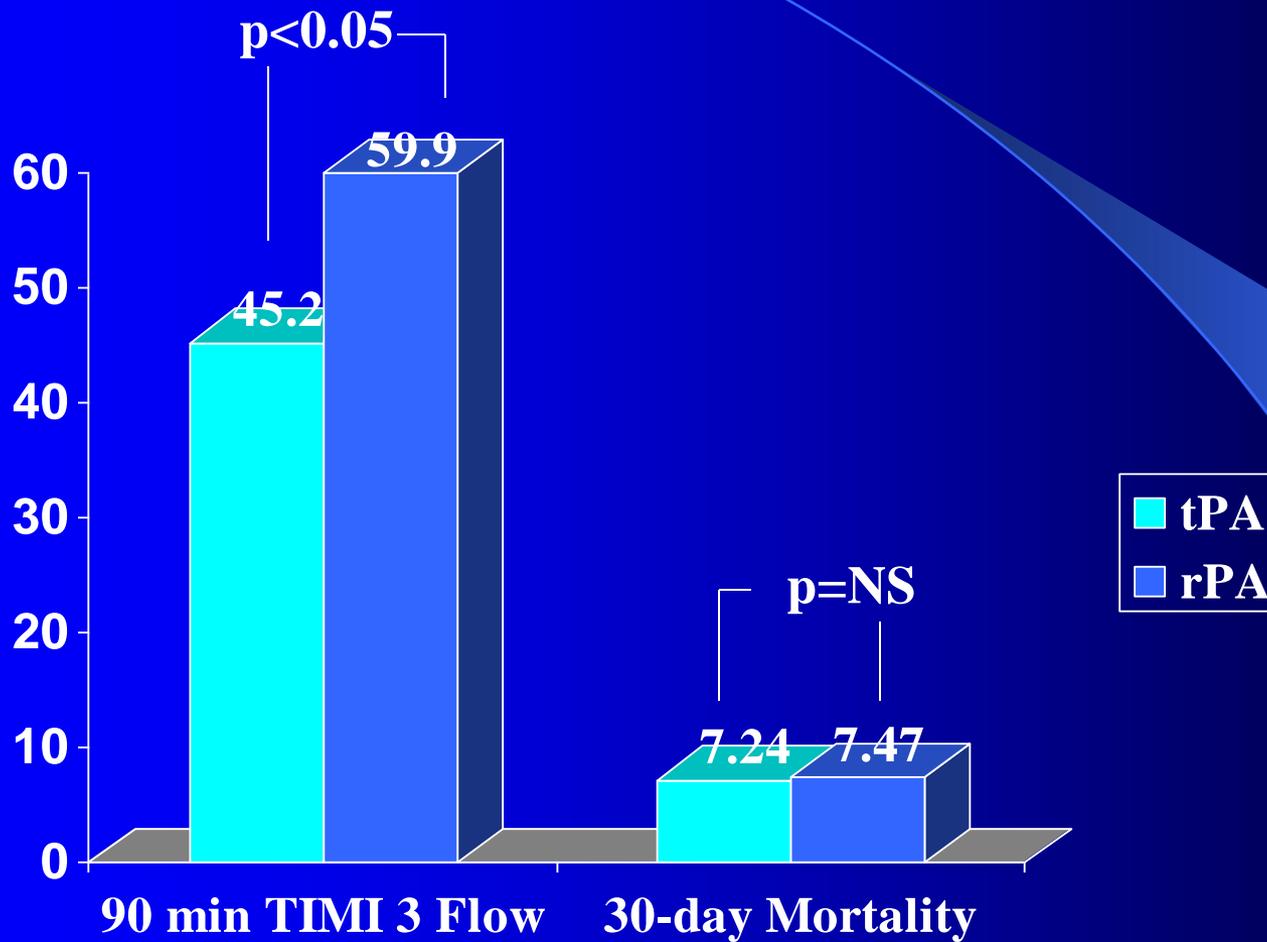
Simes, Circulation 1995.

Σύγκριση Ροής TIMI 3 μεταξύ tPA-SK



N Engl J Med 1993;329:1615-22.

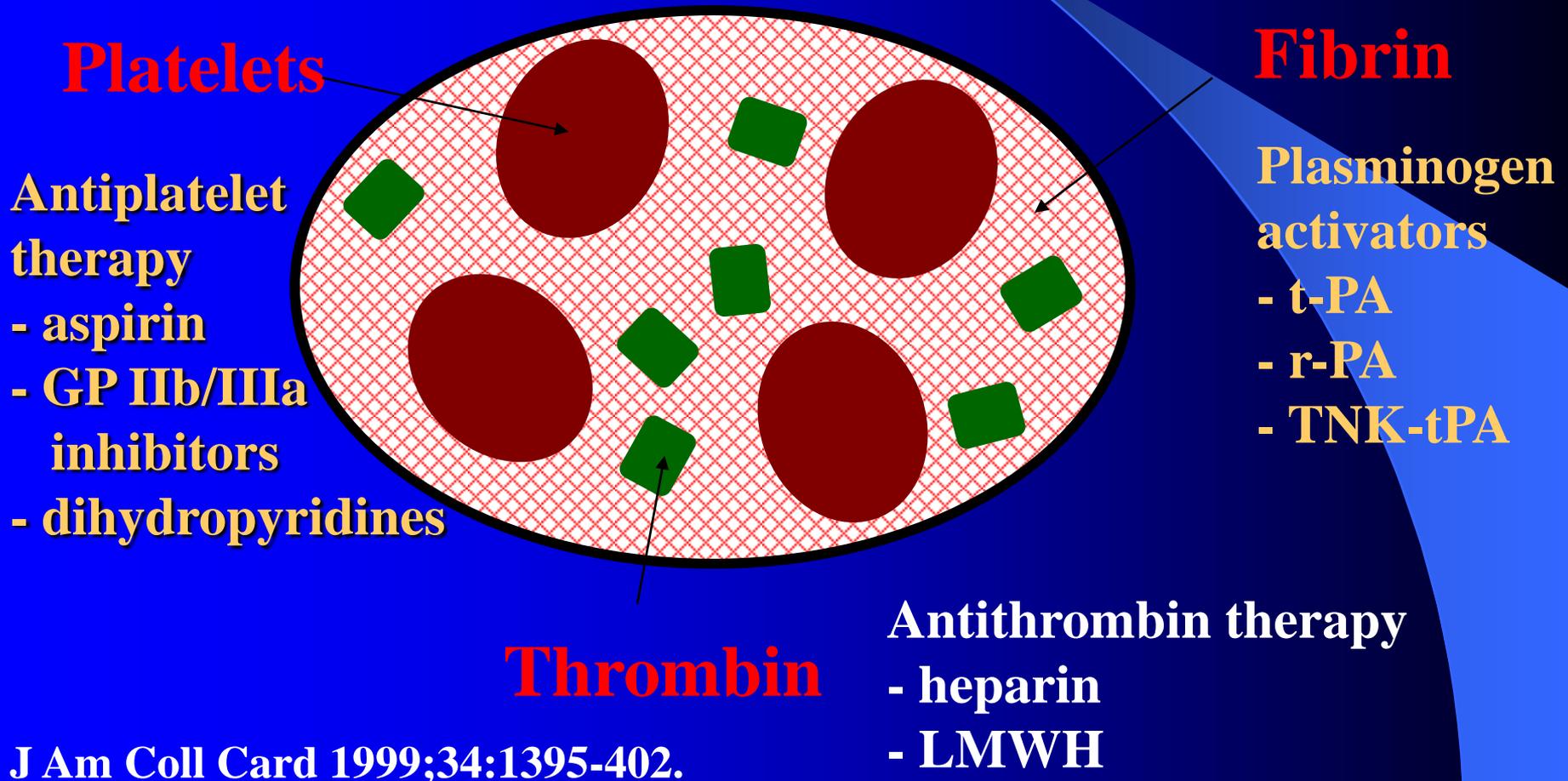
Σύγκριση tPA-rPA



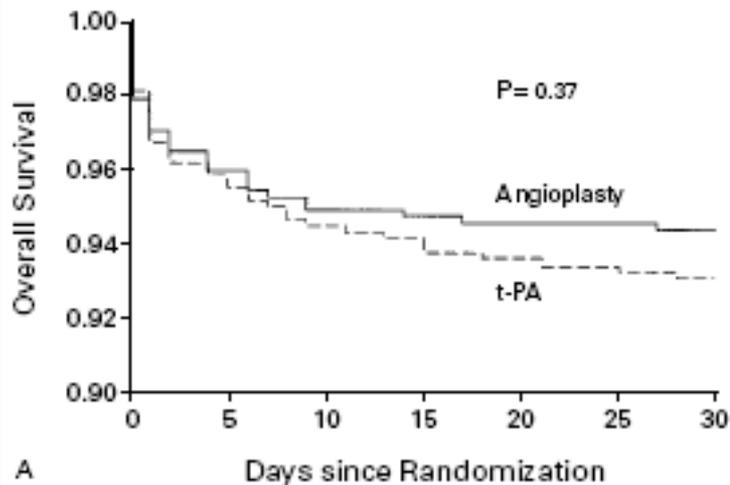
Circulation 1996;94:891-9 & N Engl J Med 1997;337:1118-23.

NOVEL CONCEPTS

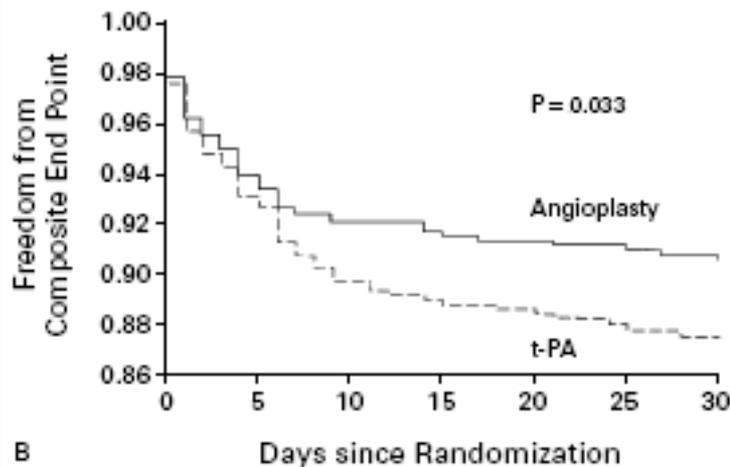
Overcoming Thrombolytic Resistance



Μελέτη GUSTO IIb: Αγγειοπλαστική vs Θρομβόλυση



A



B

Figure 1. Kaplan-Meier Curves for Survival (Panel A) and Freedom from the Composite End Point of Death, Reinfarction, and Disabling Stroke (Panel B) in the Study Patients within the 30 Days after Randomization, According to Treatment Group.

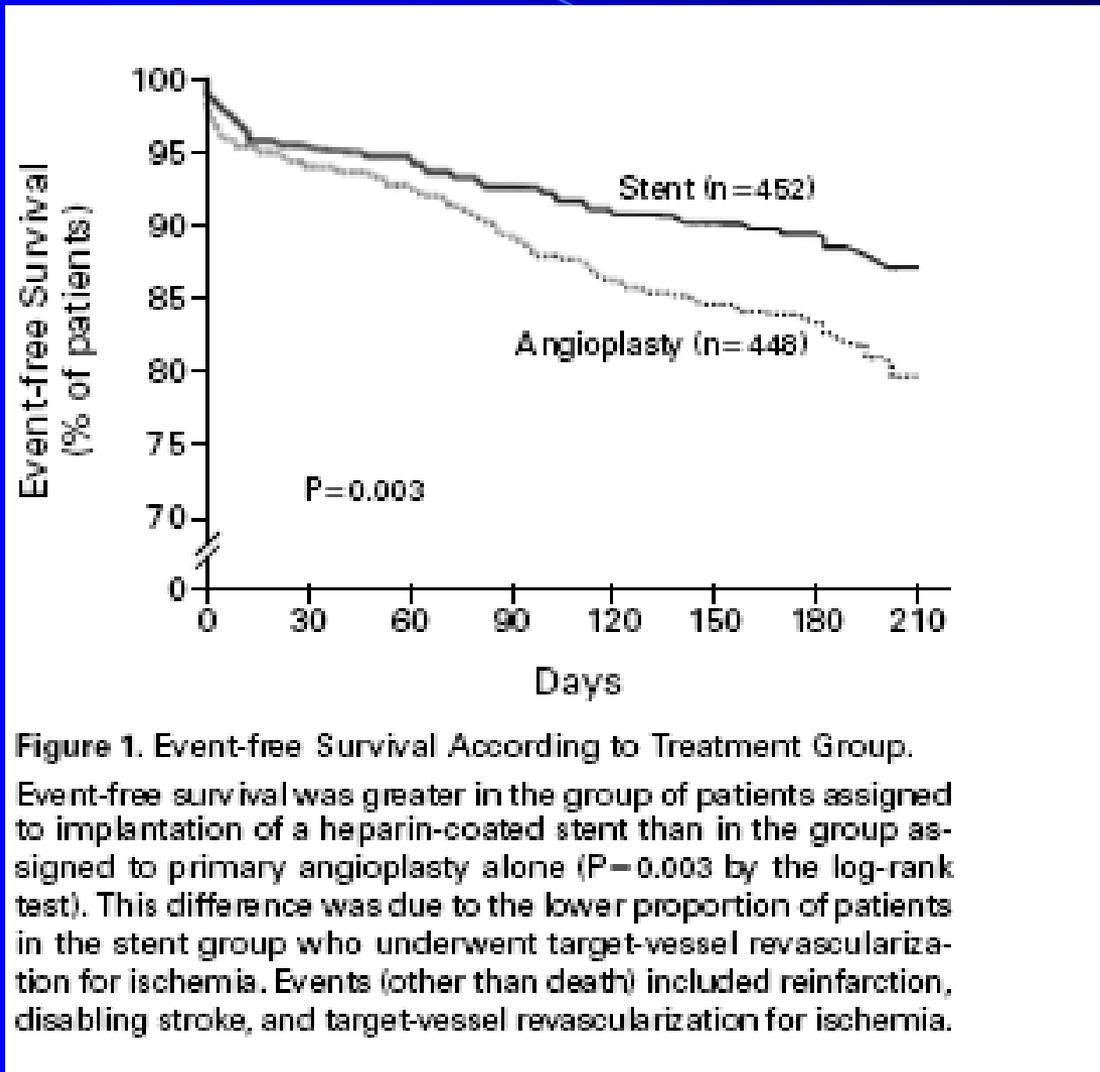
- NNT for avoiding 1 death=76
- NNT for avoiding 1 event (death/MI/CVA)=25

Μελέτη PAMI-1 STEMI

Outcomes Groups	In-hospital PTCA	In-hospital t-PA	2 yrs PTCA	2 yrs t-PA
Death %	2.3*	7.2	6.2	9.5
Recurrent MI %	2.8*	7.2	10.8	16.0
Recurrent Ischemia %	11.3*	28.7	25.6	32.0

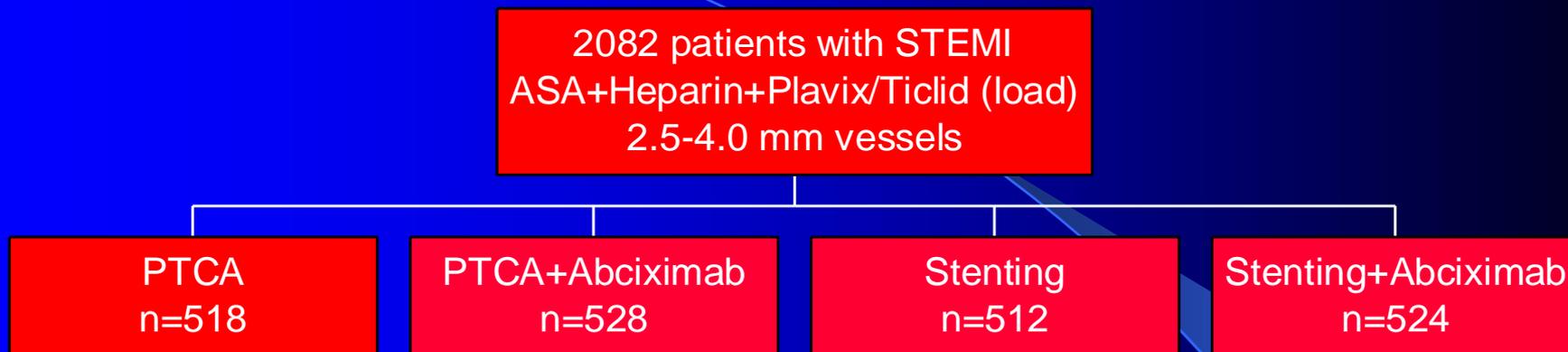
J Am Coll Cardiol 1999;33:640-6.

Μελέτη Stent-PAMI: Ο Ρόλος του Stenting



Grines et al. *N Engl J Med* 1999;341:1949-56.

Η Χρήση Αναστολέων GP IIb/IIIa στο **OEM**: Μελέτη CADILAC

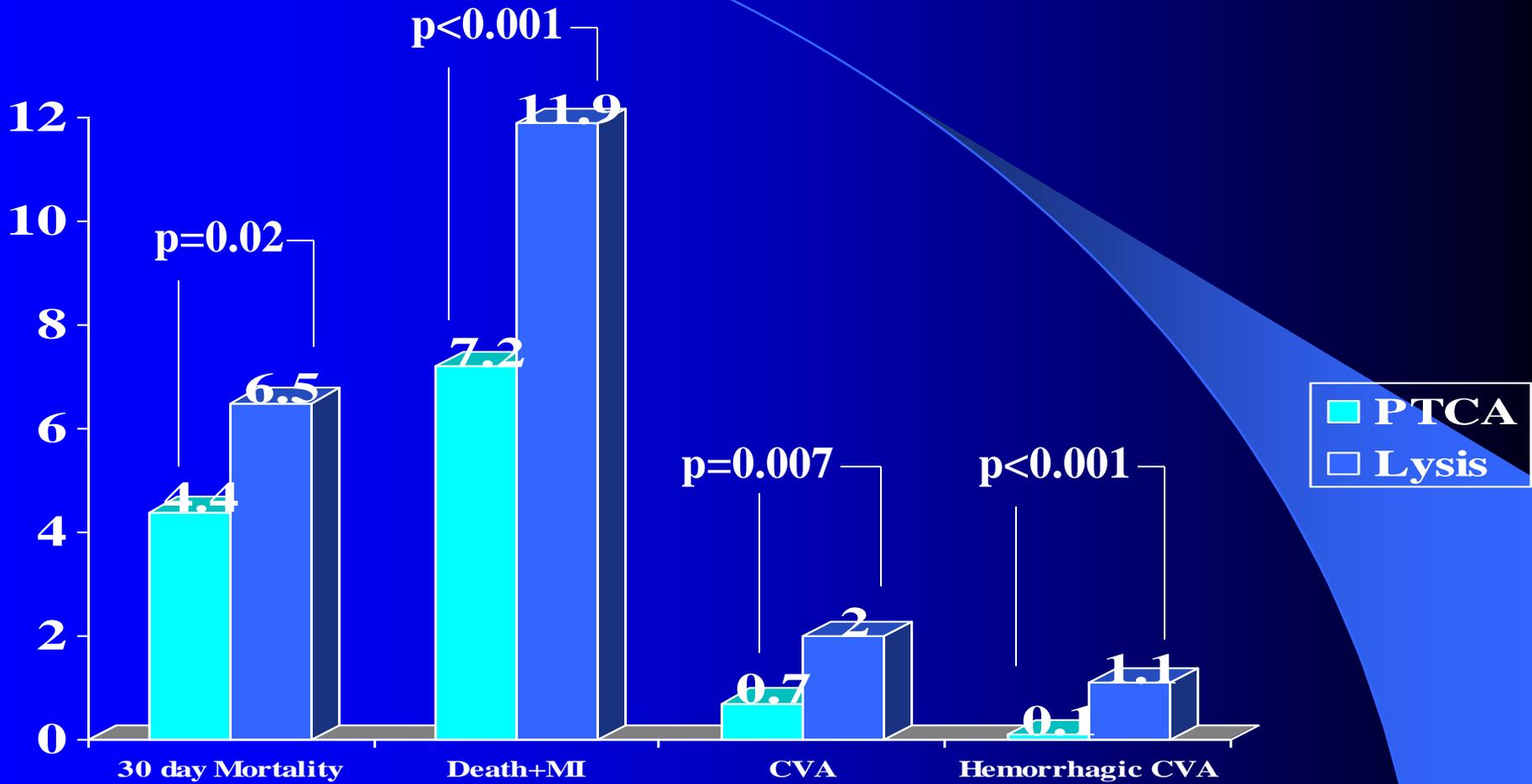


OUTCOME	PTCA (N=518)	PTCA PLUS ABCIXIMAB (N= 528)	STENTING (N=512)	STENTING PLUS ABCIXIMAB (N= 524)	P VALUE
At 6 months (cumulative)					
Death	4.5	2.5	3.0	4.2	0.23
Reinfarction	1.8	2.7	1.6	2.2	0.64
Disabling stroke	0.2	0.2	0.4	0.4	0.88
Revascularization of ischemic target vessel	15.7	13.8	8.3	5.2**	<0.001
Composite end point	20.0	16.5	11.5††	10.2††	<0.001
Target-vessel revascularization for any reason	16.9	14.8	8.9††	5.7**	<0.001

Hypothesis: Stenting was superior to PTCA and not inferior to PTCA+Abciximab with respect to composite end point. P values compare abciximab vs. non-abciximab groups.

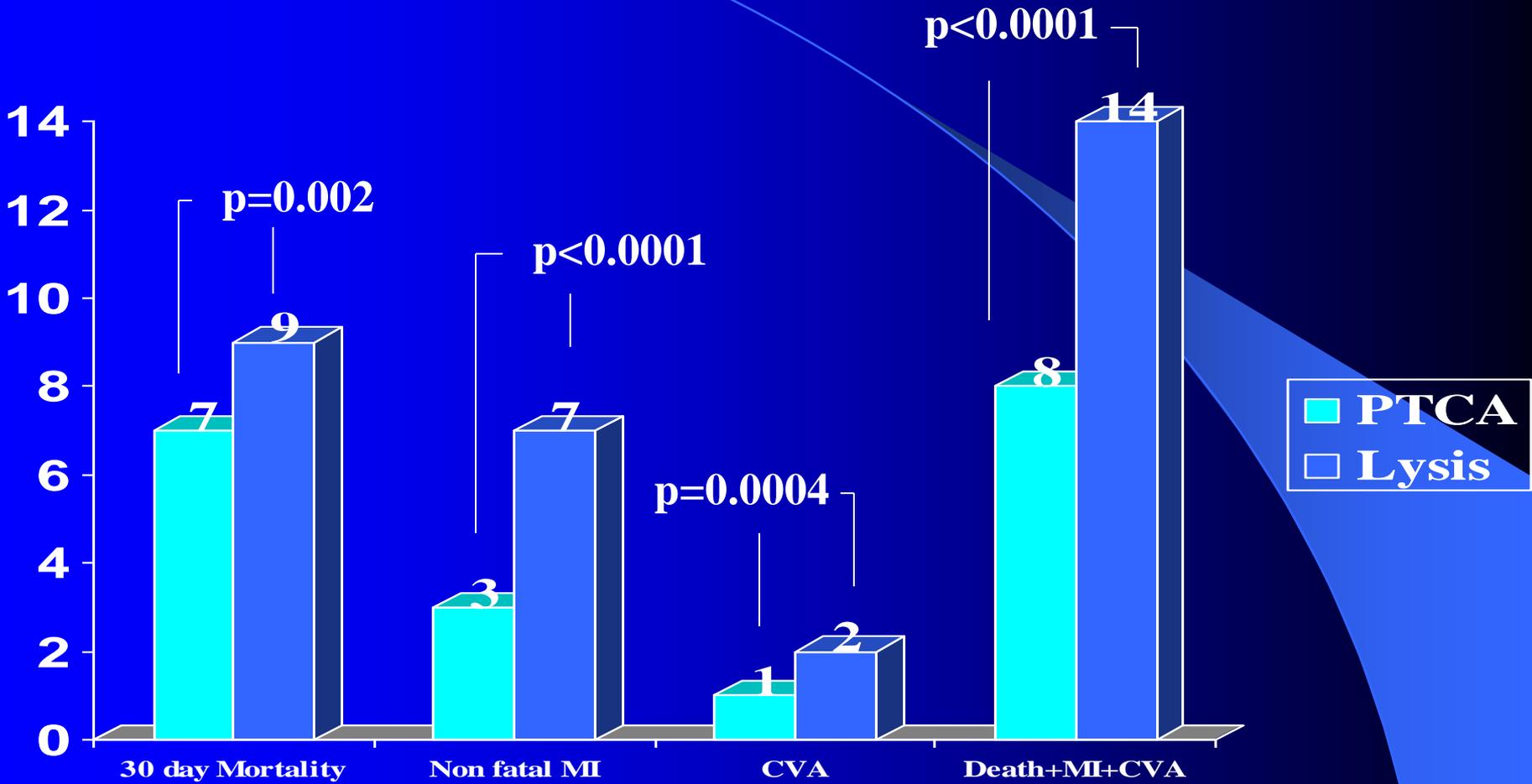
N Engl J Med 2002;346:957-66.

Σύγκριση Αγγειοπλαστικής-Θρομβόλυσης: Μετα-Ανάλυση (1)



JAMA 1997;278:2093-2098.

Σύγκριση Αγγειοπλαστικής-Θρομβόλυσης: Μετα-Ανάλυση (2)

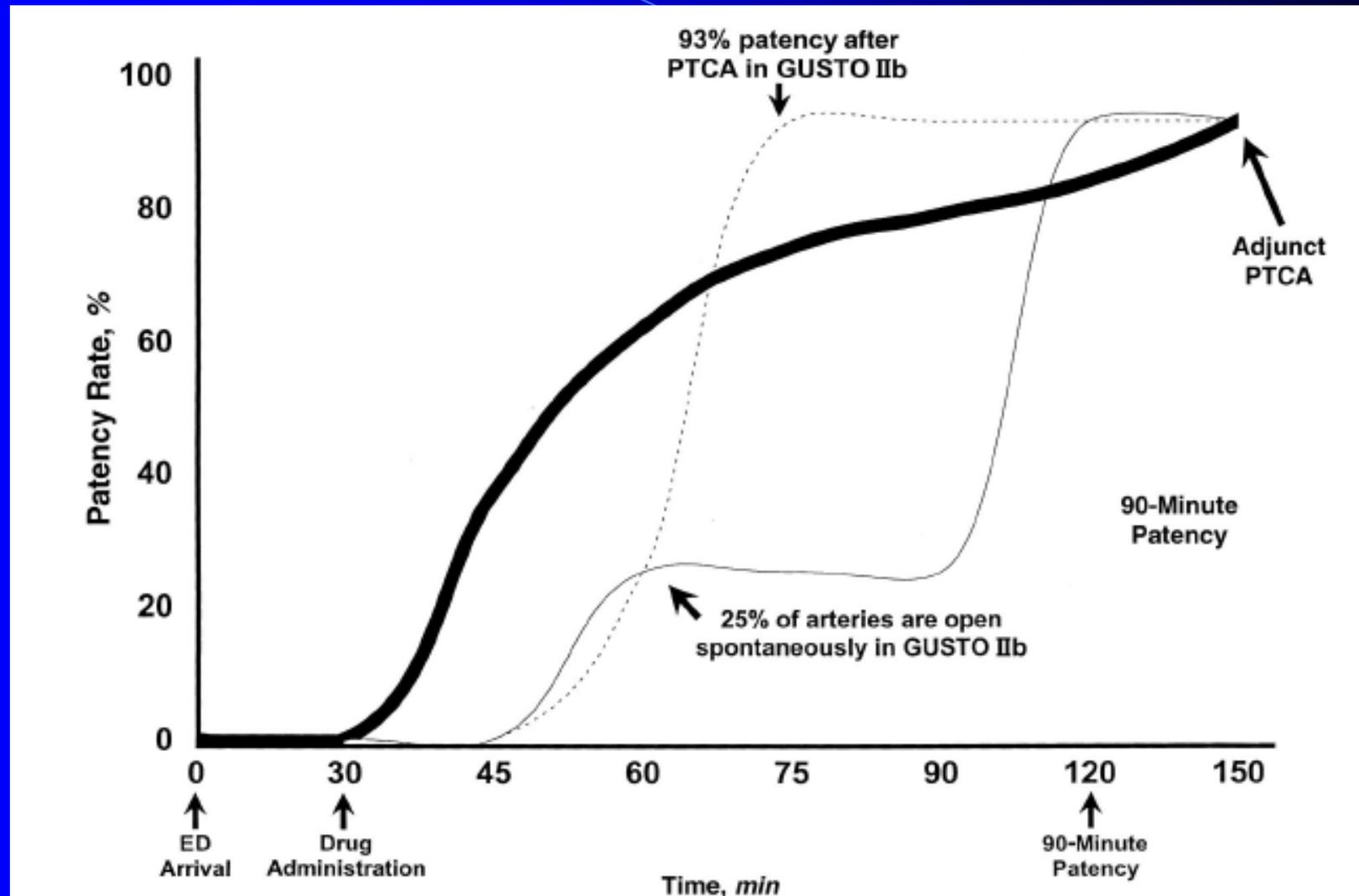


Lancet 2003;361:13-20.

Πλεονεκτήματα-Μειονεκτήματα Πρωτογενούς Αγγειοπλαστικής - Θρομβόλυσης

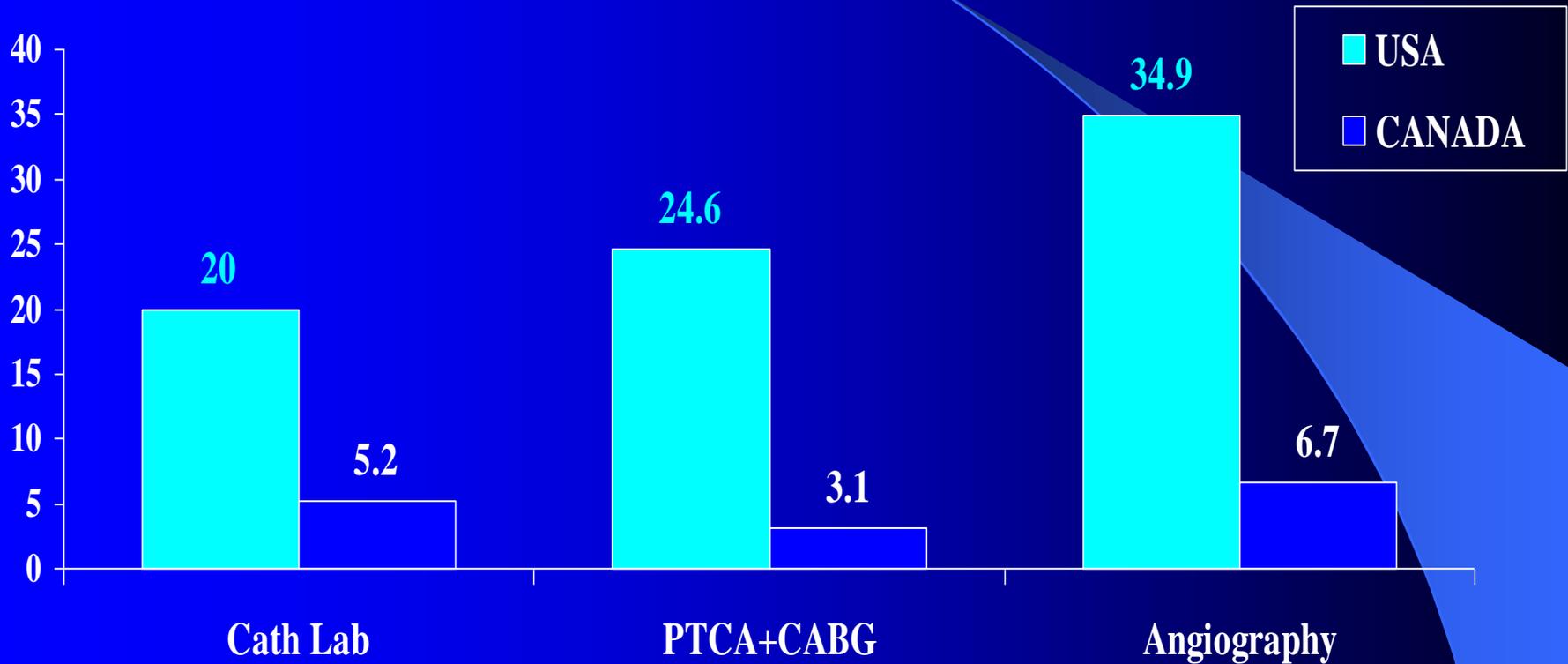
- ΤΕΠ Νοσοκομείου
- Άμεση χορήγηση < 30 min
- Εύκολη χορήγηση (IV Bolus)
- Γρήγορη έναρξη επαναιμάτωσης αλλά ατελής (TIMI 3 ροή σε 50-60%)
- Επιτυχημένη επαναιμάτωση εάν χρόνος έναρξης πόνου < 3 hrs, ? > 3 hrs
- Κίνδυνος αιμορραγικού ΑΕΕ
- Αιμοδυναμικό Εργαστήριο
- Χρόνος διανοίξεως υπεύθυνης αρτηρίας < 90 min, “real world” : 150 min
- Σημαντικός χρόνος κλειστής αρτηρίας με συνοδό νέκρωση του μυοκαρδίου
- TIMI 3 ροή >90%
- Διαστρωμάτωση κινδύνου
- Χαμηλός κίνδυνος ΑΕΕ

Βατότητα Αρτηρίας Υπεύθυνης για το ΟΕΜ



Gibson et al. Ann Intern Med 1999;130:841-847.

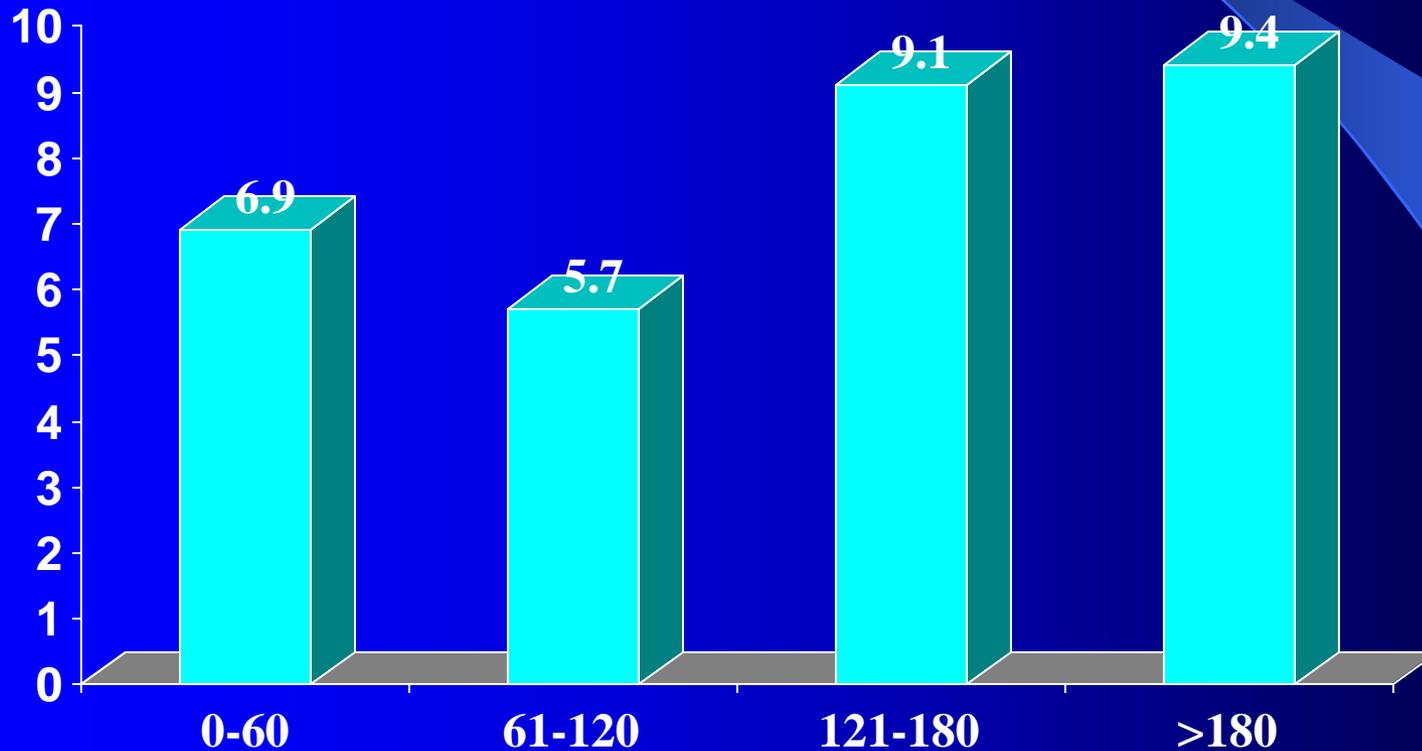
Νοσοκομεία με Αιμοδυναμικό Εργαστήριο



American Hospital Association 2000.

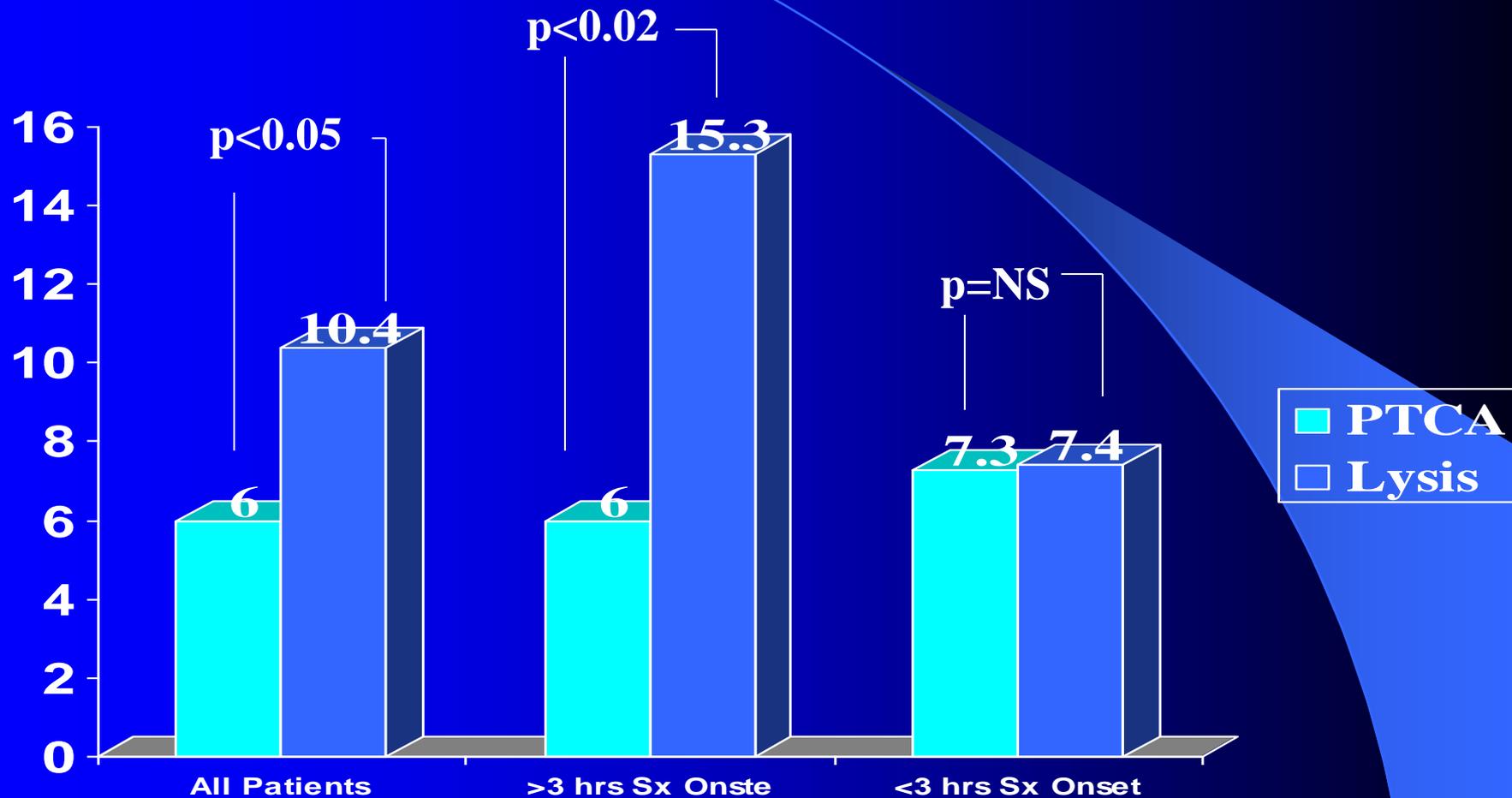
Δεδομένα NRMII-2: Χρόνος Διάνοιξης Υπεύθυνης Αρτηρίας και Θνητότητα

Θνητότητα (%)

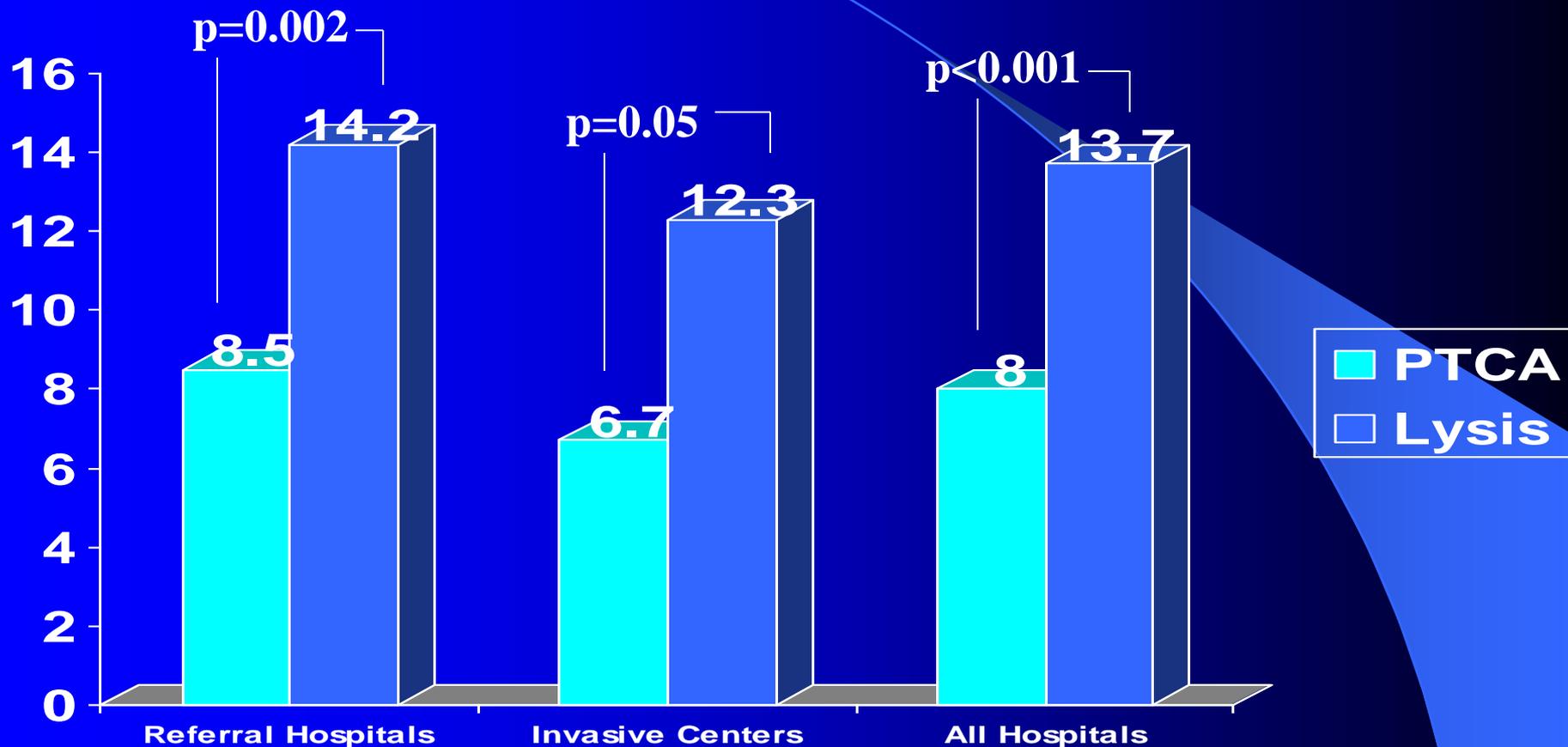


J Am Coll Cardiol 1996;33:521.

Θεραπεία Ασθενών με ΟΕΜ και Μεταφορά σε Τριτοβάθμιο Κέντρο: PRAGUE-2



DANAMI-2 (30 day Death/MI/Stroke)



Andersen et al. N Engl J Med 2003;349:733-42.

Διακομιδή για Πρωτογενή Αγγειοπλαστική Συγκρινόμενη με Θρομβόλυση

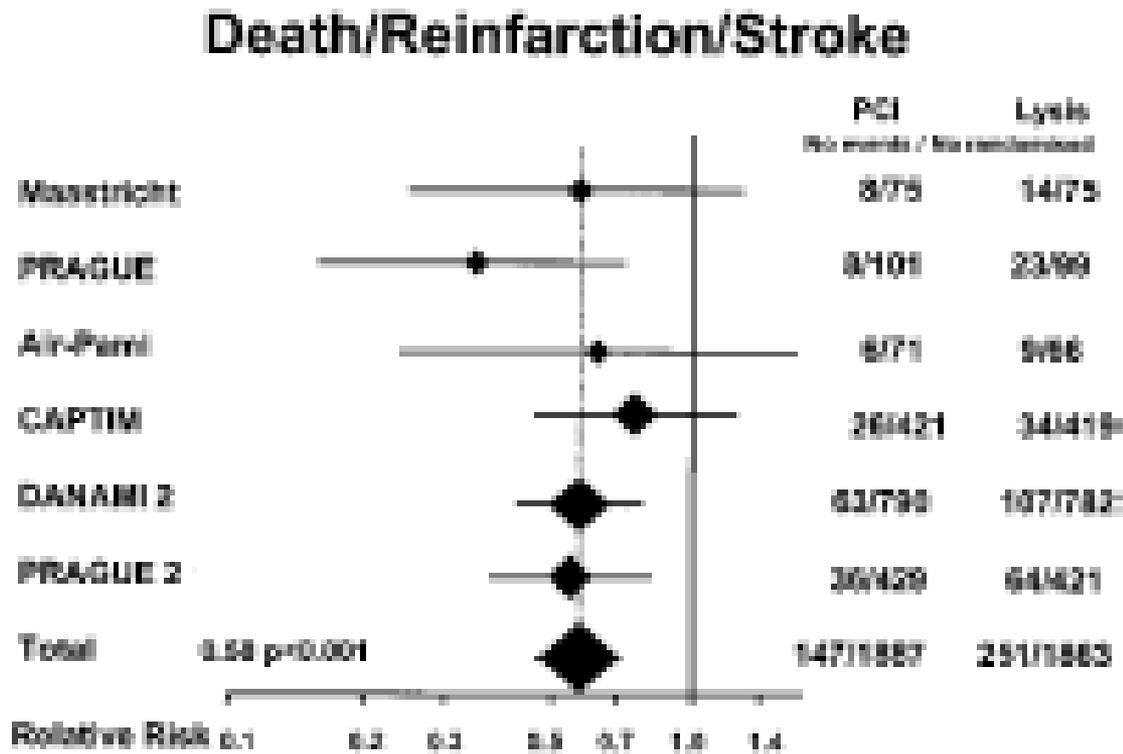


Figure 1. Relative risks for the composite of death/reinfarction/stroke with thrombolysis and transfer for primary PCI in individual trials and the combined analysis.

Χρόνος Διάνοιξης Αρτηρίας στις Μελέτες Ασθενών με ΟΕΜ

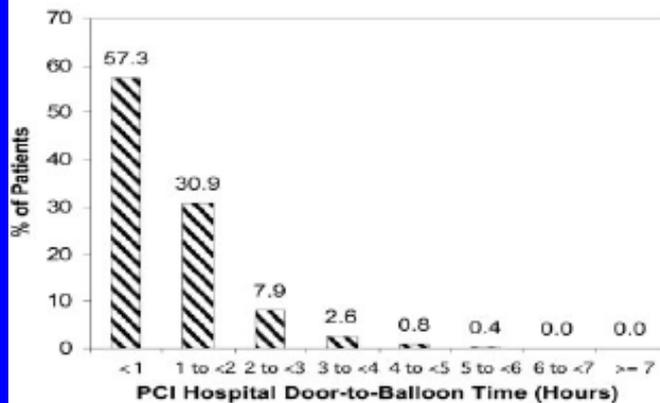
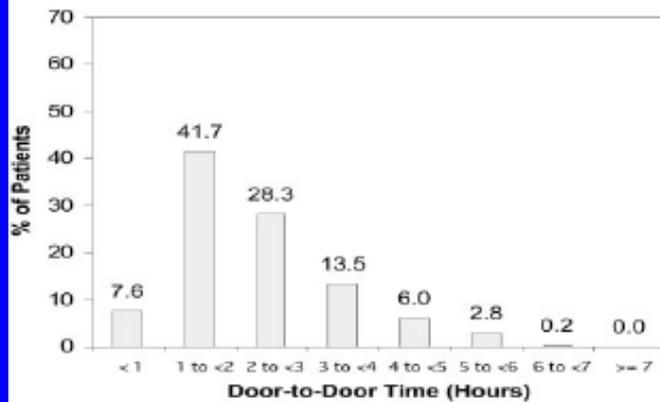
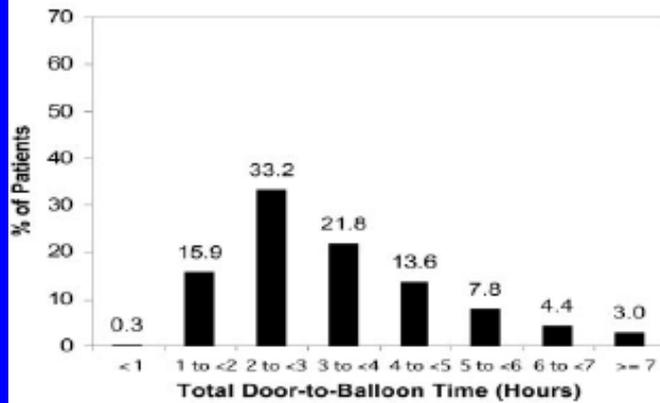
Μελέτη	Χρόνος Διάνοιξης (min)
MAASTRICHT	85
PRAGUE-1	80
AIR-PAMI*	122
CAPTIM	82
DANAMI-2	90
PRAGUE-2	97

Circulation 2003;108:1809-1814.

Δεδομένα NRMΙ 3/4
(1999-2002).

“Πραγματικός”

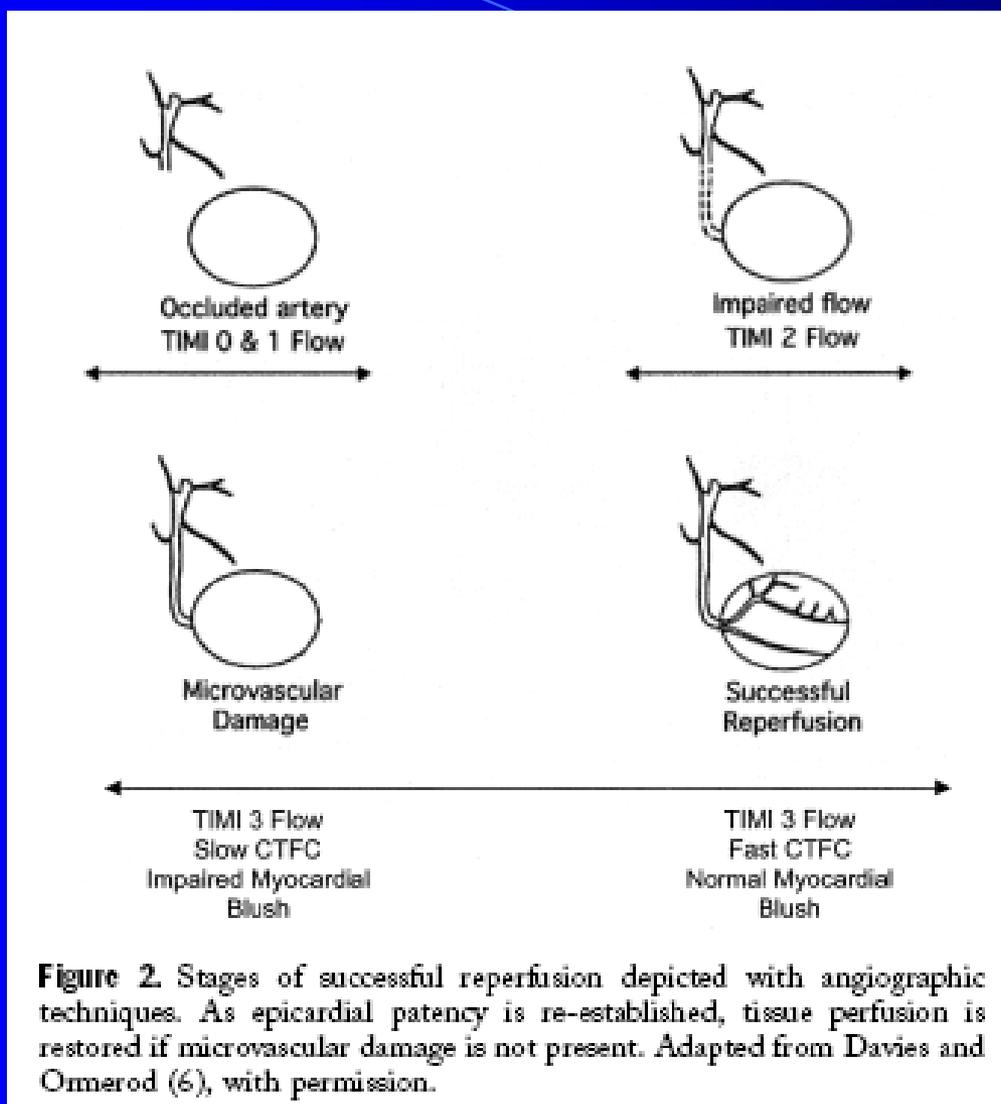
Χρόνος Διάνοιξης της
Υπεύθυνης Αρτηρίας
στην Πρωτογενή
Αγγειοπλαστική



Distribution of total door-to-balloon time, door-to-door time, and PCI hospital door-to-balloon time in transfer patients.

Nallamothu et al. *Circulation*
2005;111:761-767.

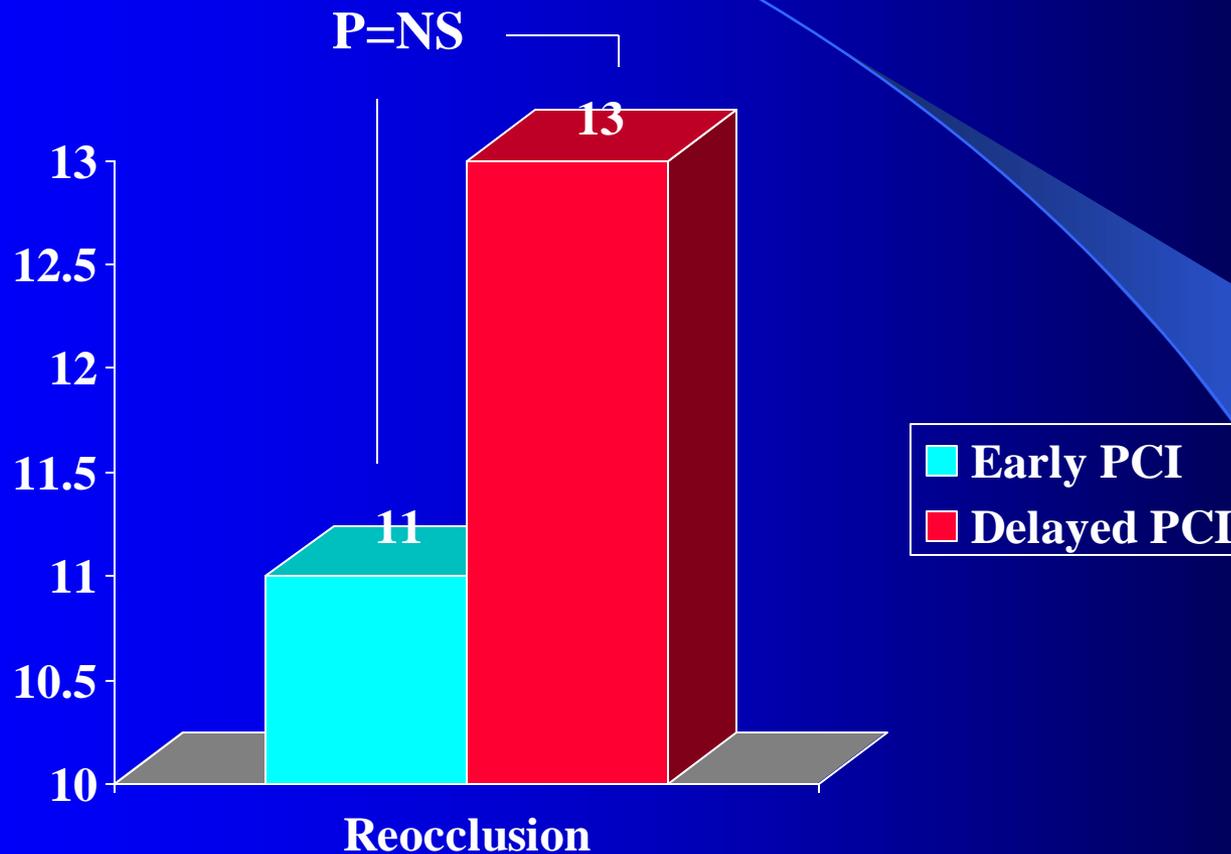
Από την Επικαρδιακή Ροή στη Μικροκυκλοφορία



Επεξήγηση του Όρου “Διευκολυνόμενη Αγγειοπλαστική” (Facilitated PCI)

- Αρχική θεραπεία με **Θρομβόλυση** ή/και **GP IIb/IIIa αναστολείς** για γρήγορη αρχική επαναιμάτωση της υπεύθυνης για το OEM αρτηρίας
- Άμεση μεταφορά για **Αγγειοπλαστική** (π.χ < 6hrs) για “οριστική” διάνοιξη της αρτηρίας

Μελέτη TIMI 2A: Αγγειοπλαστική μετά από Επιτυχημένη Θρομβόλυση



Topol et al. N Engl J Med 1987;317:581-8.

Η Μελέτη PACT

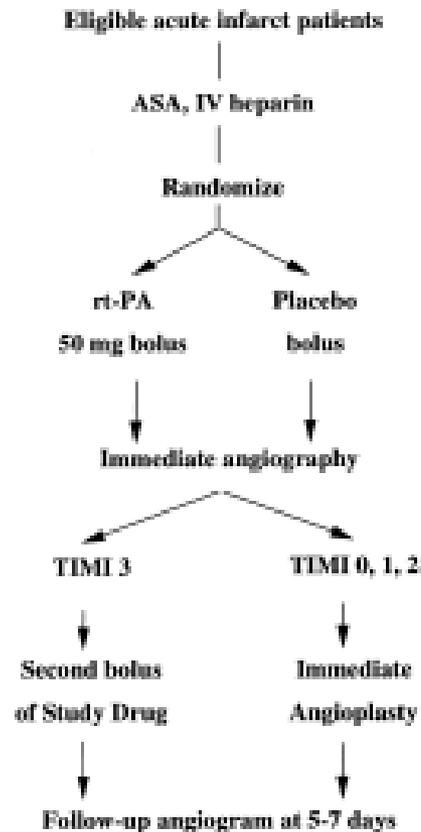
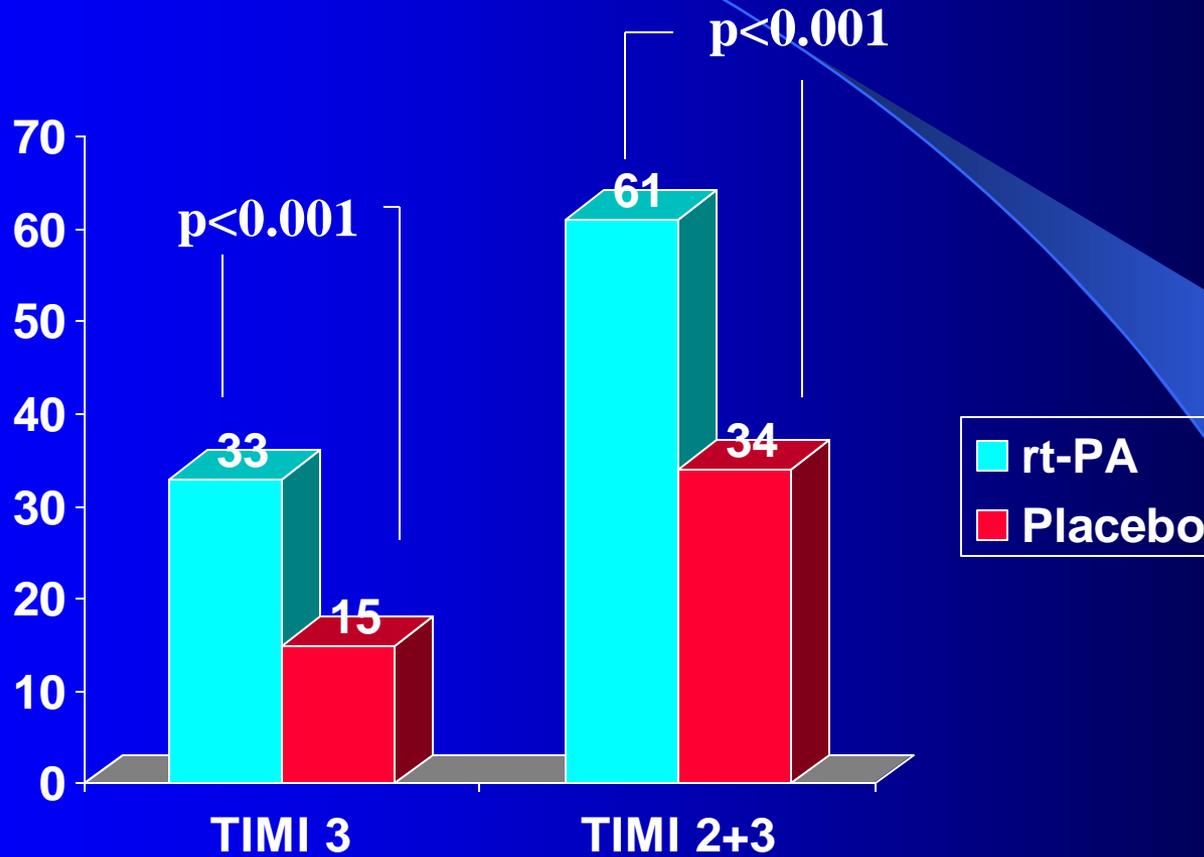


Figure 1. Schematic of trial design. ASA = aspirin; IV = intravenous; rt-PA = recombinant tissue-type plasminogen activator; TIMI = Thrombolysis in Myocardial Infarction trial.

Μελέτη PACT: TIMI 3 Ροή



Δεδομένα "Ασφάλειας" στην Άμεση Συνδυασμένη Θεραπεία: Η Μελέτη SPEED

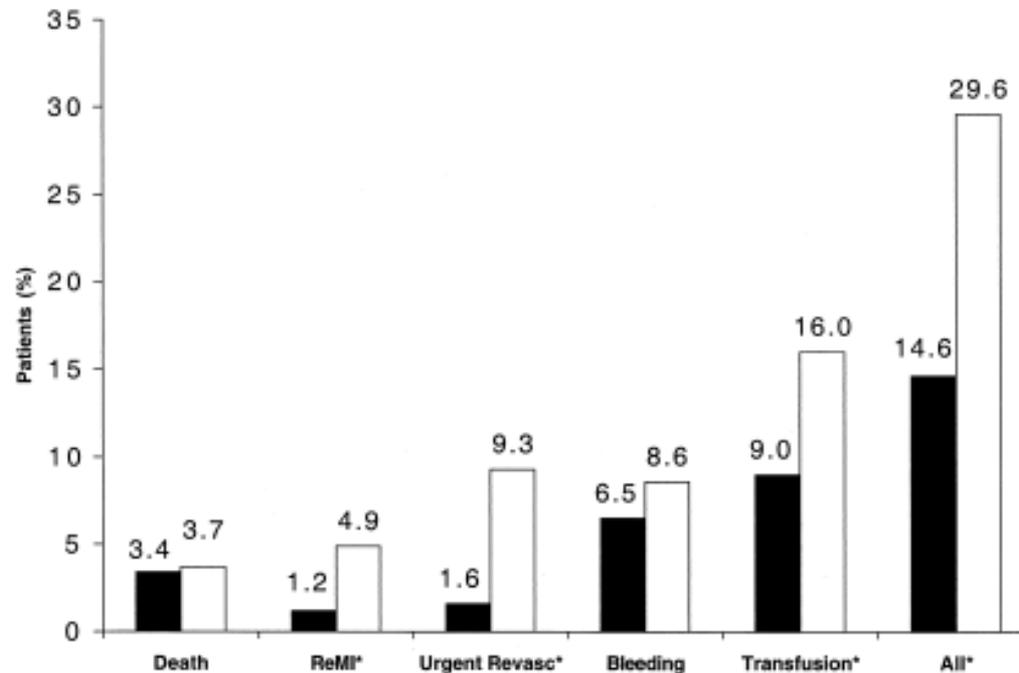
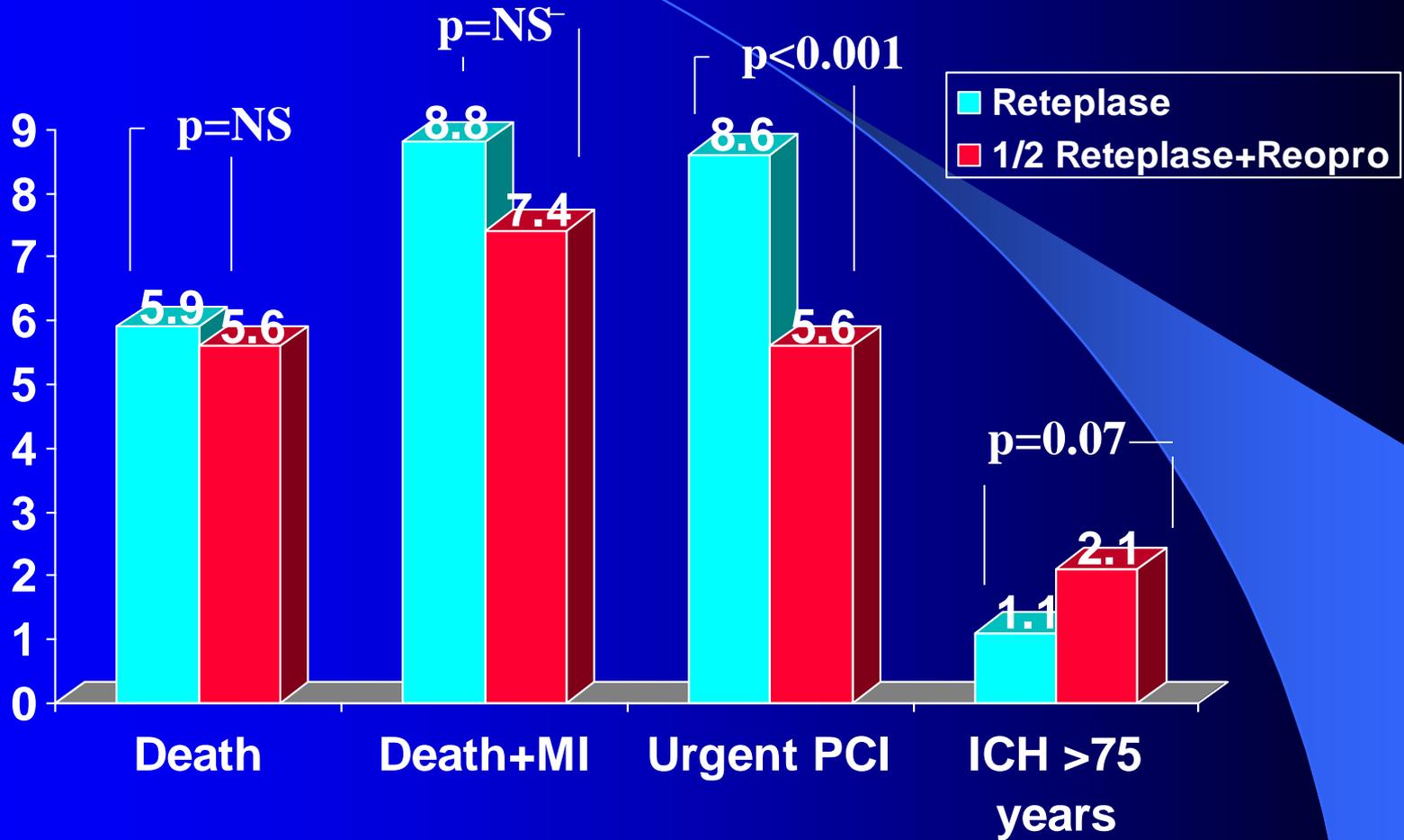


Figure 1. Major outcomes and bleeding complications in patients undergoing early PCI (n = 323, black bars) compared with patients who did not undergo early PCI (n = 162, white bars). ReMI denotes reinfarction; revasc denotes revascularization. *p < 0.05.

Αποτελεσματικότητα και Ασφάλεια: GUSTO-5



Αποτελεσματικότητα: ASSENT-3

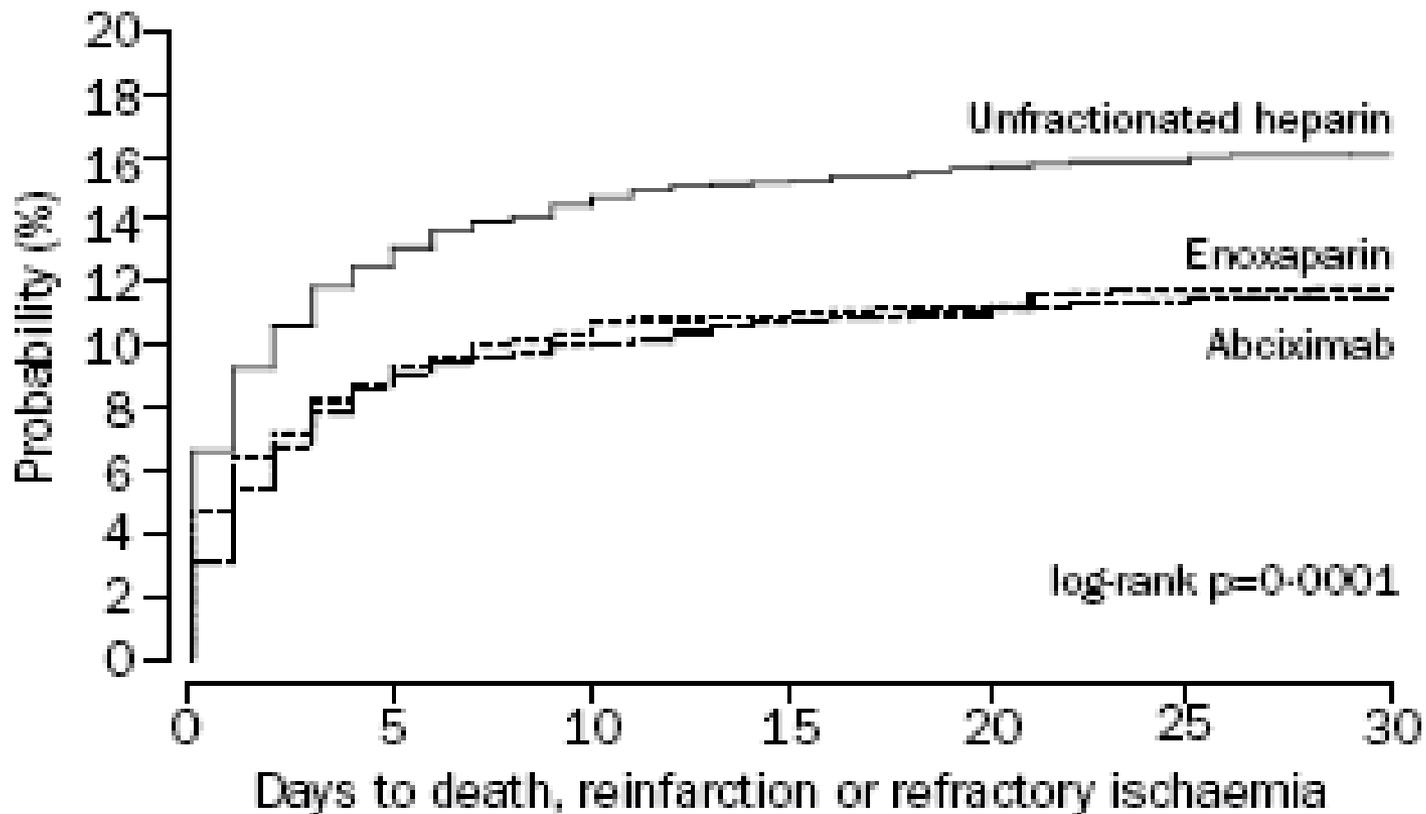


Figure 2: Kaplan-Meier curves for primary efficacy endpoint

Αποτελεσματικότητα και Ασφάλεια: ASSENT-3

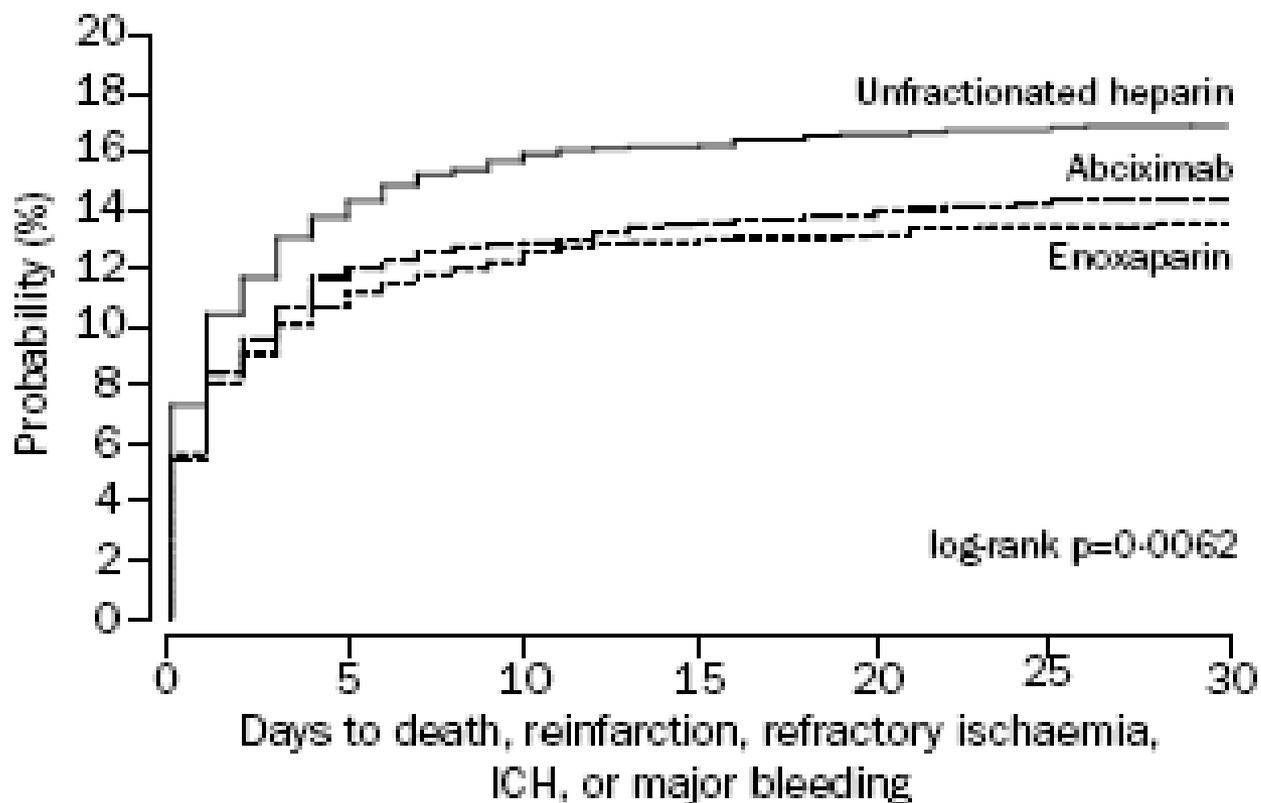


Figure 3: **Kaplan-Meier curves for primary efficacy plus safety endpoint**

ICH=intracranial haemorrhage.

Αποτελεσματικότητα και Ασφάλεια: TIMI 10B & TIMI 14

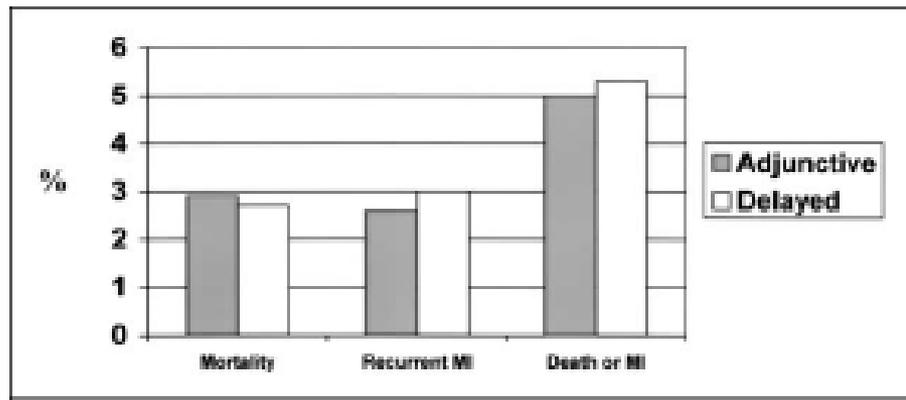


FIGURE 3. Thirty-day outcomes for patients who underwent adjunctive or delayed PCI. There were no significant differences in mortality, recurrent AMI, or death or recurrent AMI.

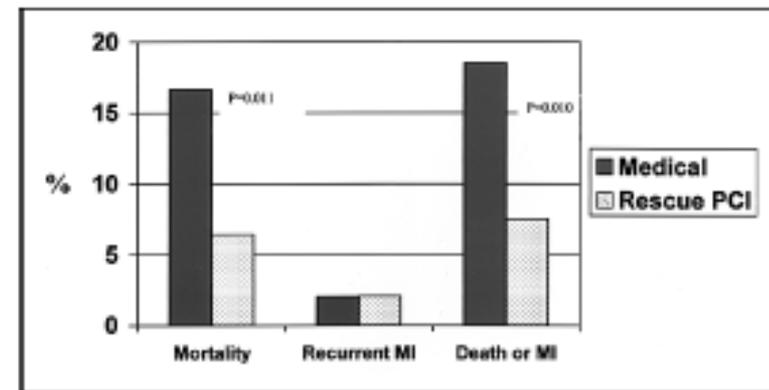
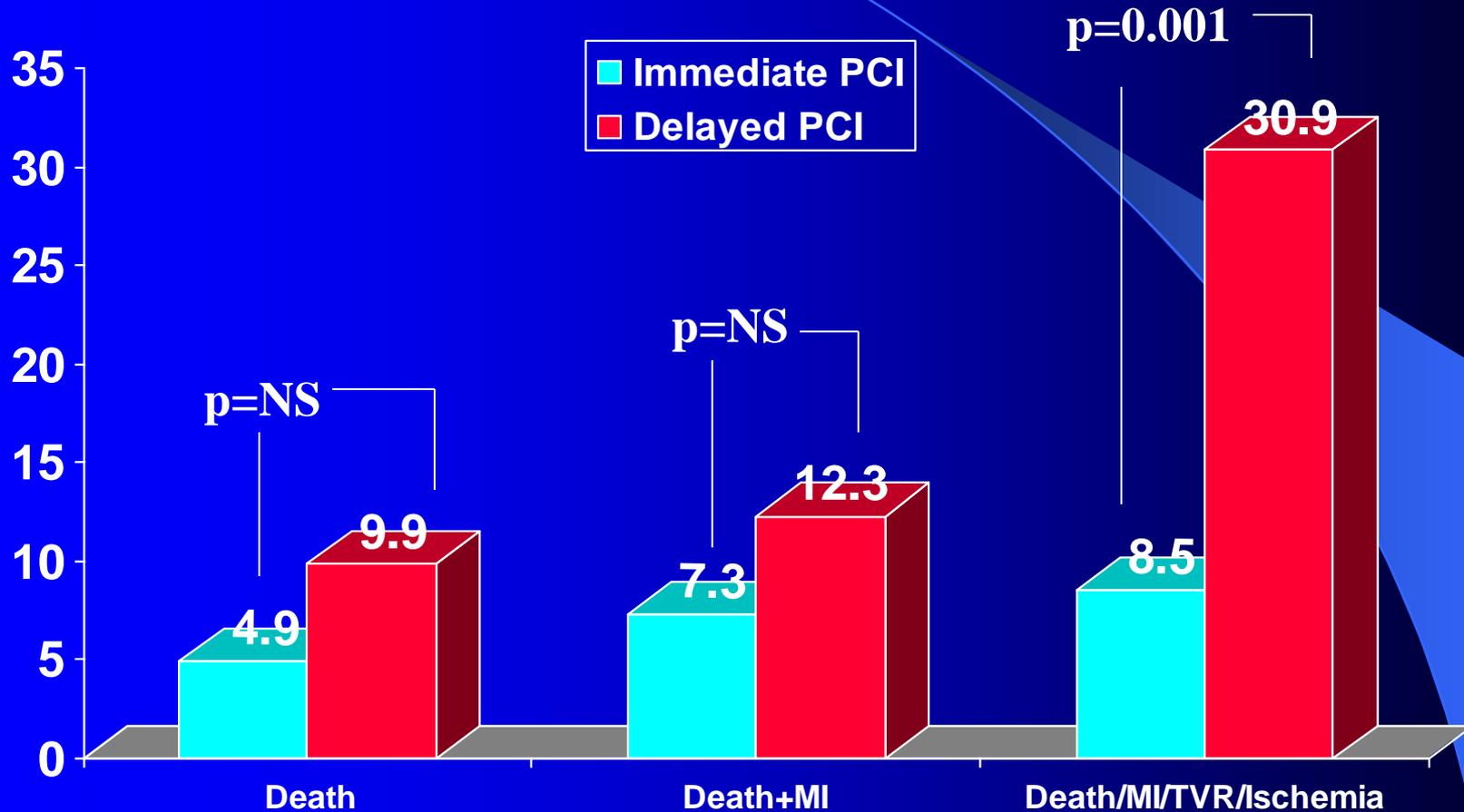


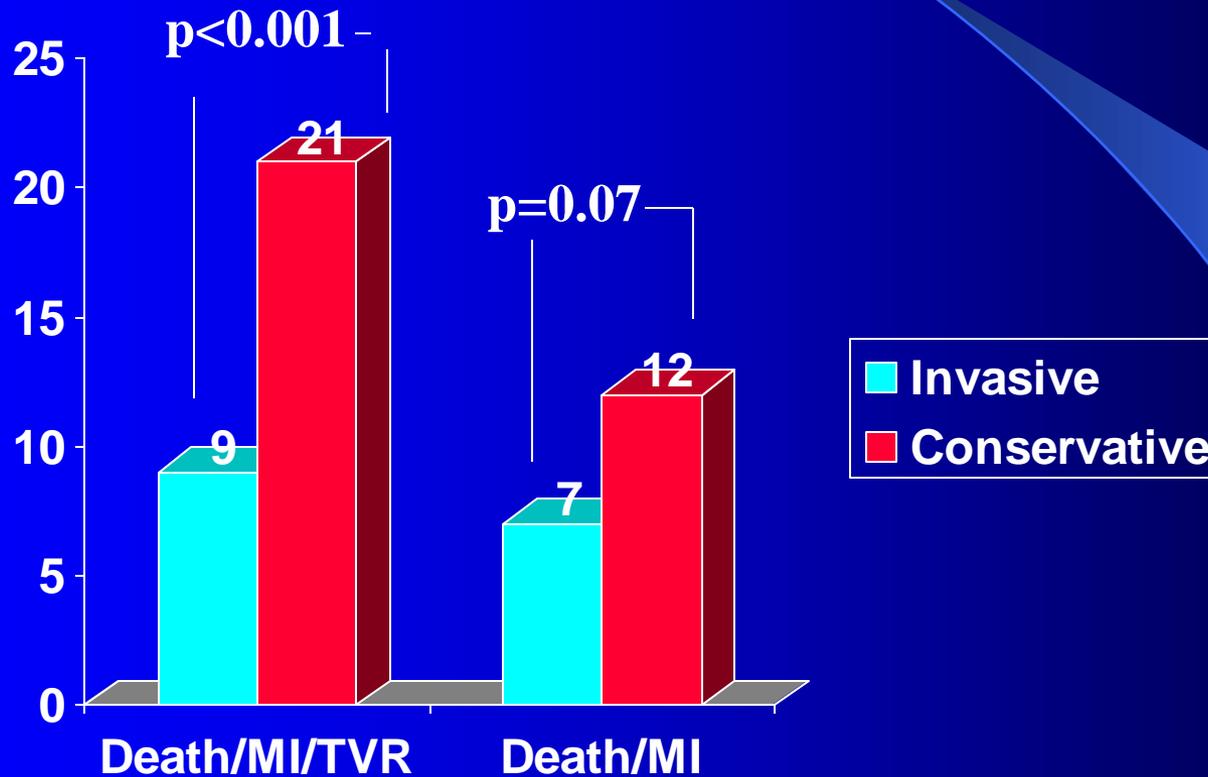
FIGURE 2. Thirty-day outcomes for patients with TIMI 0 or 1 flow at 90-minute angiogram. Patients who underwent rescue PCI had a lower 30-day mortality ($p = 0.011$) and death or recurrent AMI ($p = 0.01$).

Η Μελέτη SIAM: Αποτελέσματα στις 30 Ημέρες



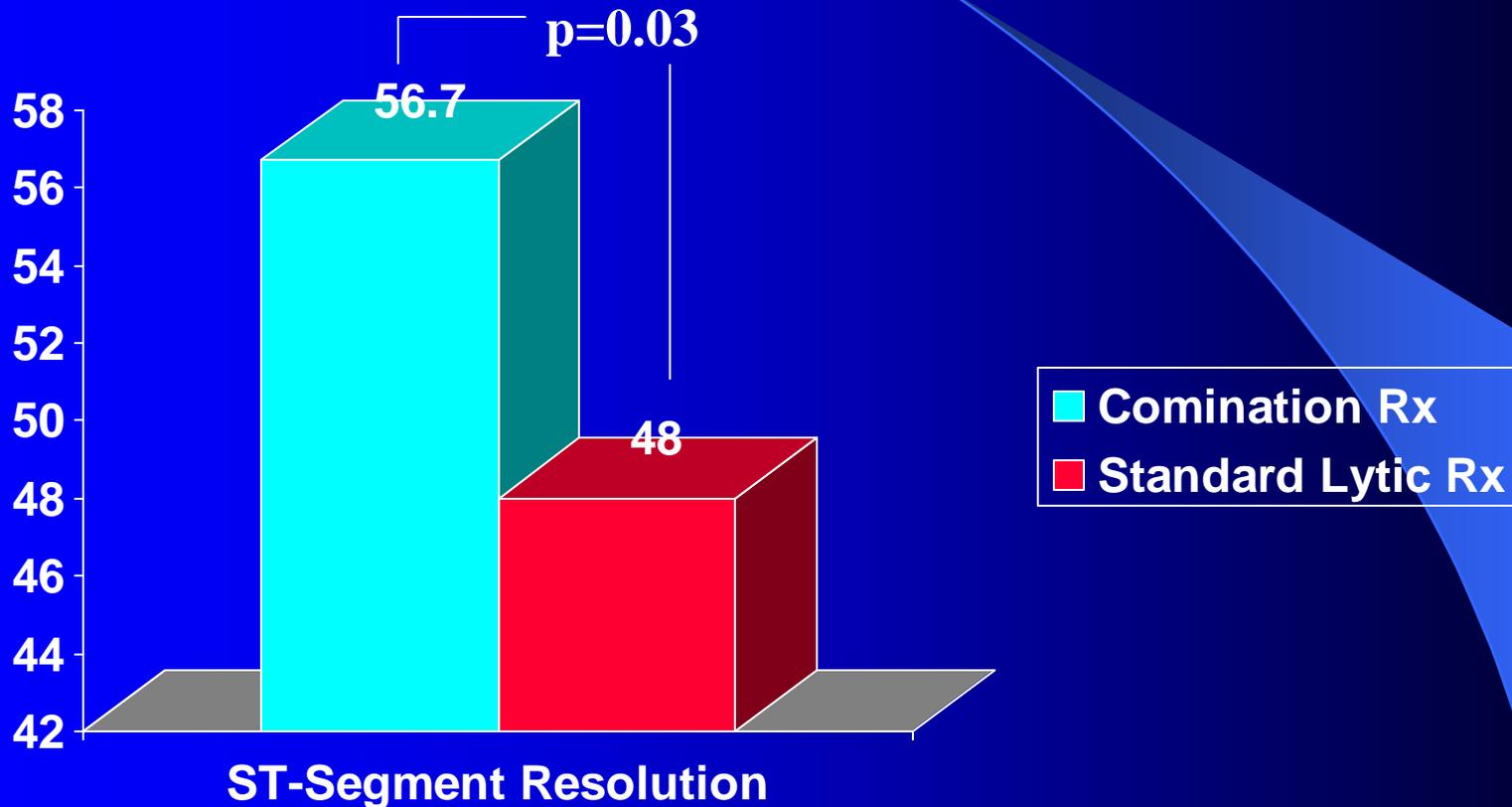
J Am Coll Cardiol 2003;42:634-41.

Μελέτη GRACIA-2: Αποτελέσματα στους 12 μήνες

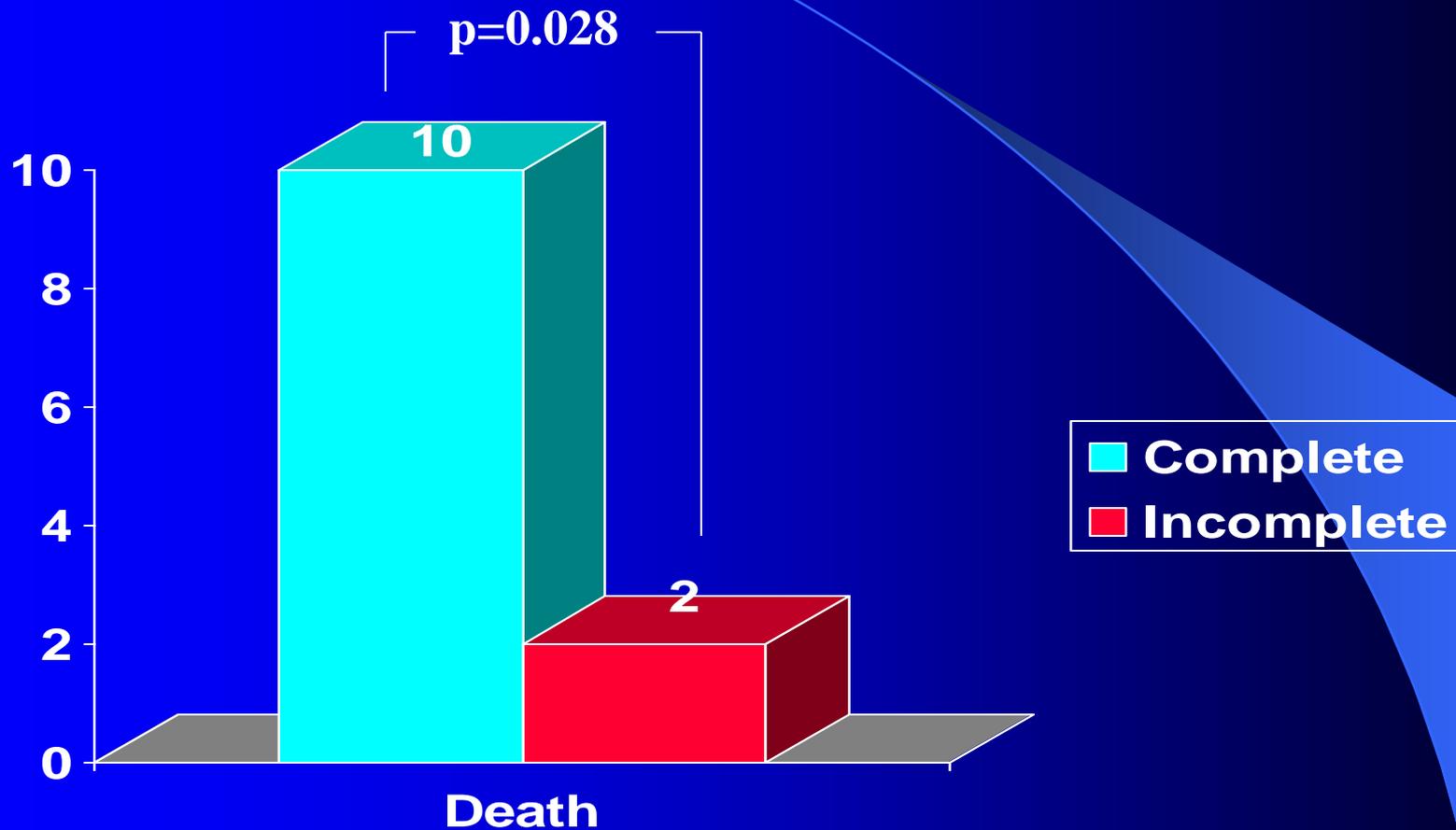


Lancet 2004;364:1014-5.

Υποστρόφη του Επάρματος ST στα 60 min με Συνδυασμένη Θεραπεία



Υποστροφή του ST και Θνητότητα



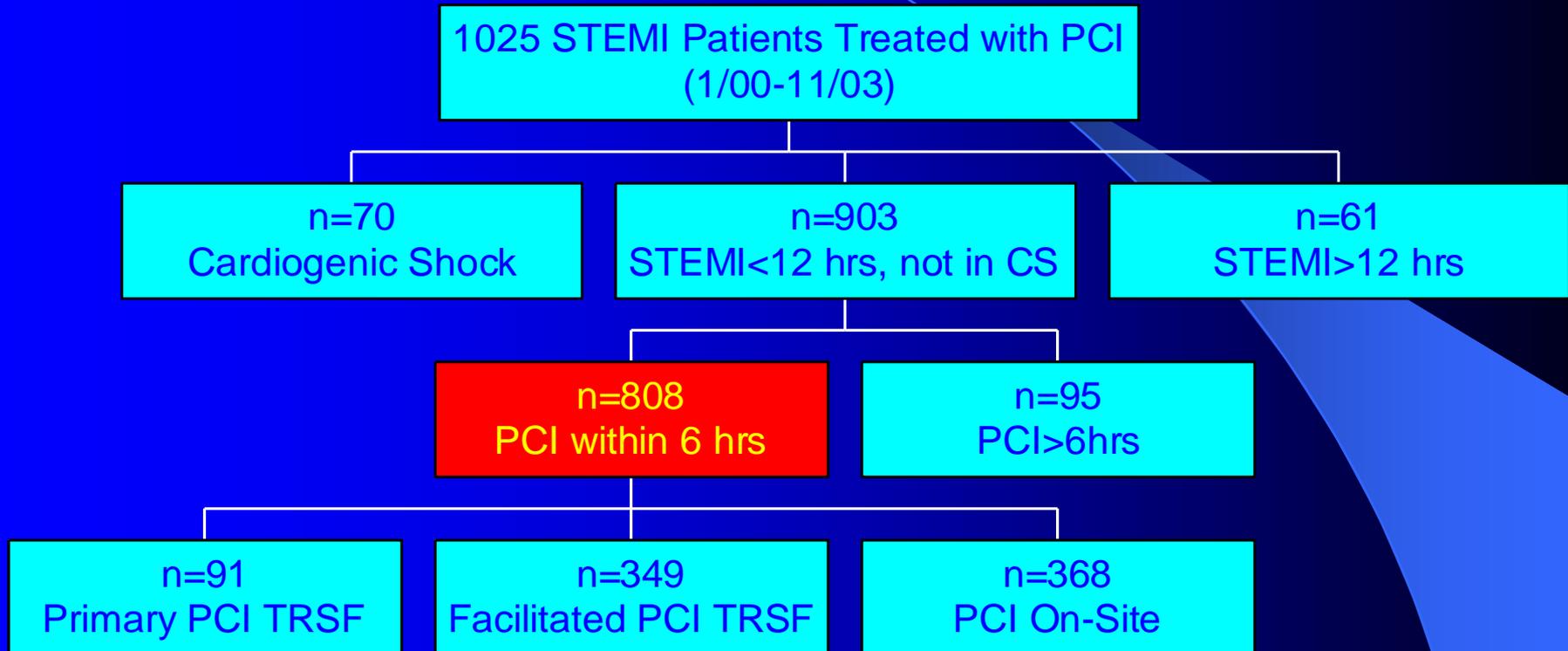


Υπόθεση

- Η συνδυασμένη φαρμακο-επεμβατική αντιμετώπιση του ΟΕΜ (θρομβόλυση +/- GP IIb/IIIa αναστολείς) με άμεση μεταφορά για αγγειοπλαστική (facilitated PCI) σε ασθενείς που παρουσιάζονται σε νοσοκομεία χωρίς αιμοδυναμικό εργαστήριο βελτιώνει την ενδονοσοκομειακή θνητότητα

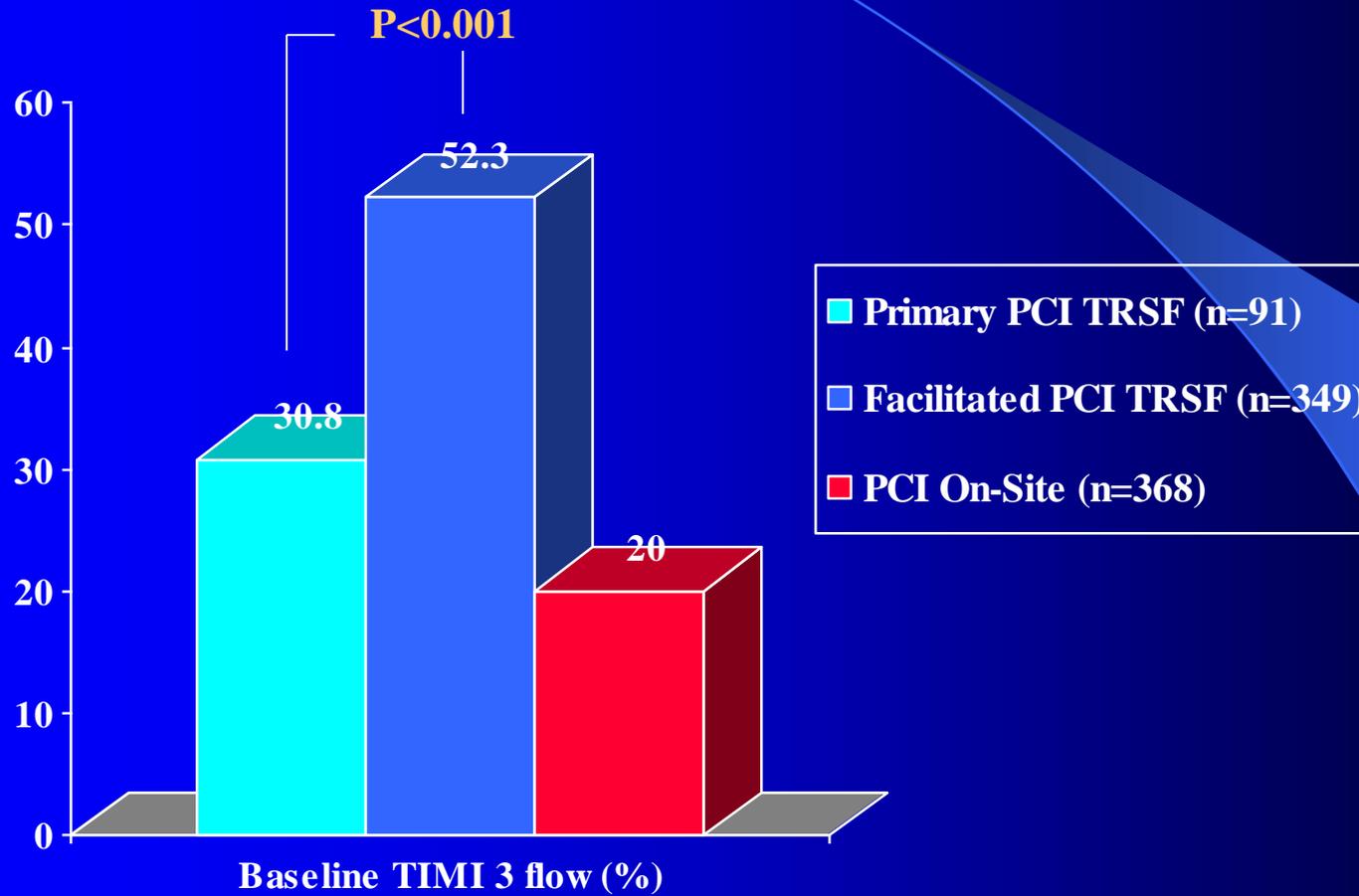


Methods-Study Population



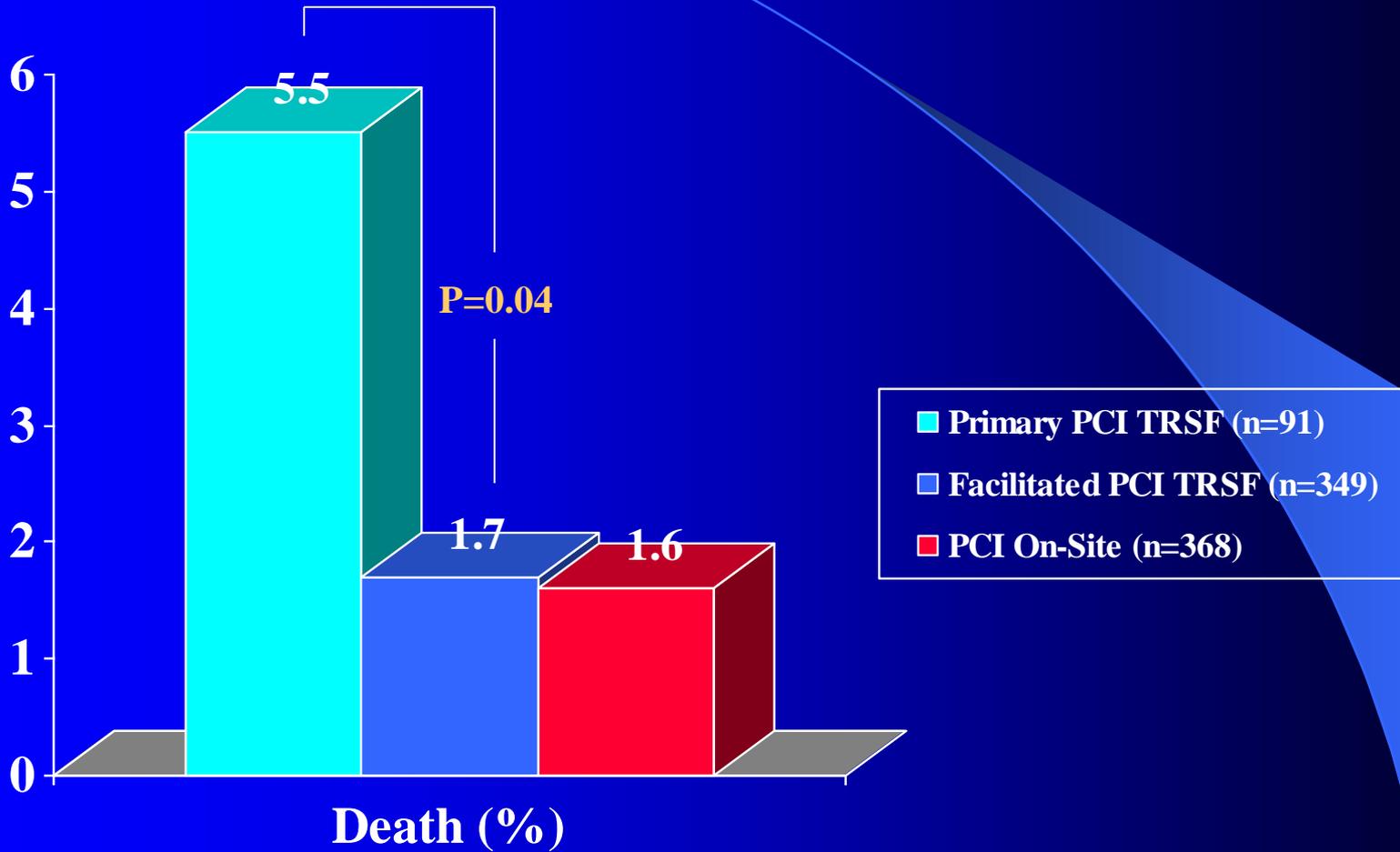


Baseline TIMI 3 flow comparisons



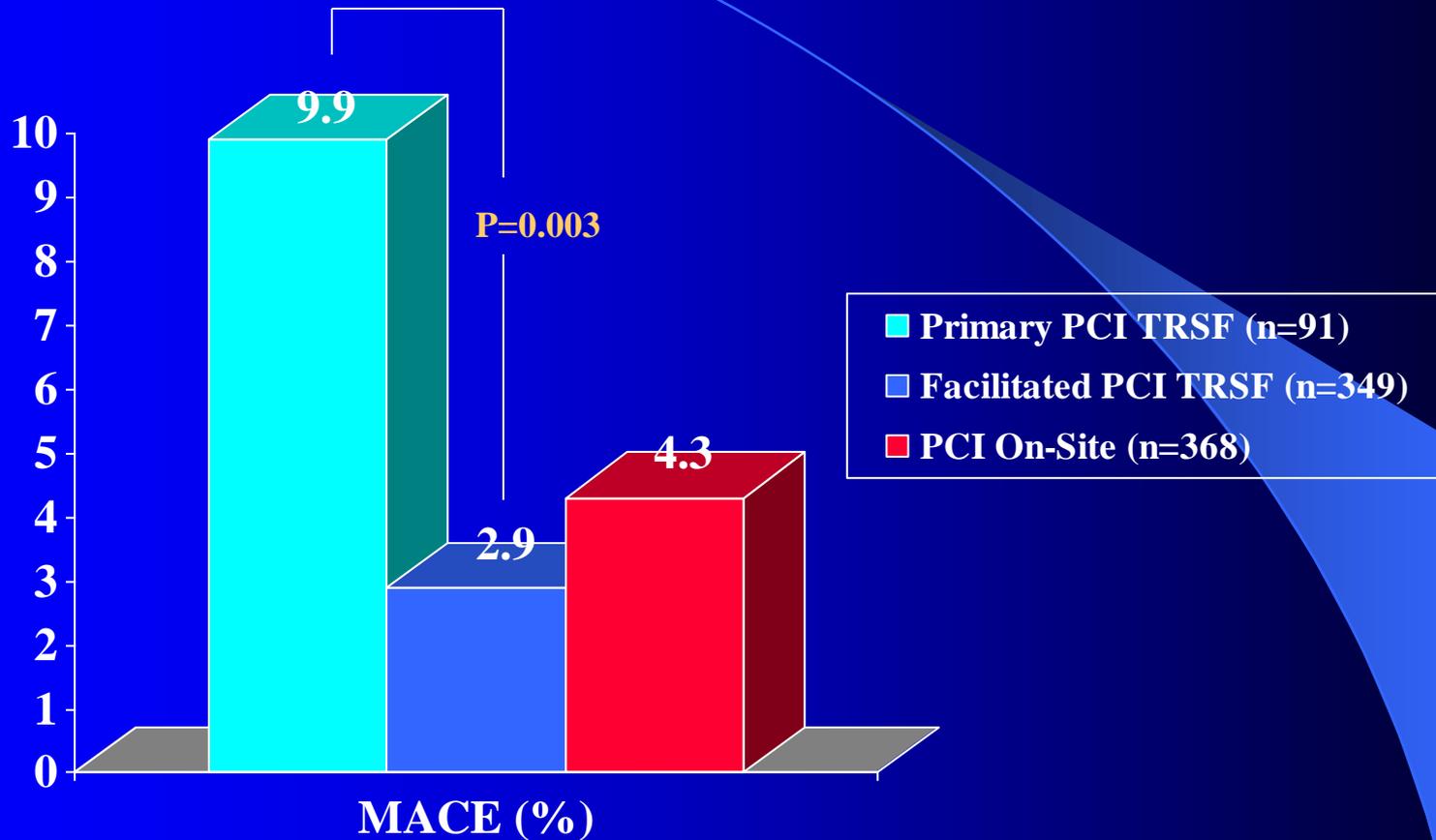


In-hospital mortality



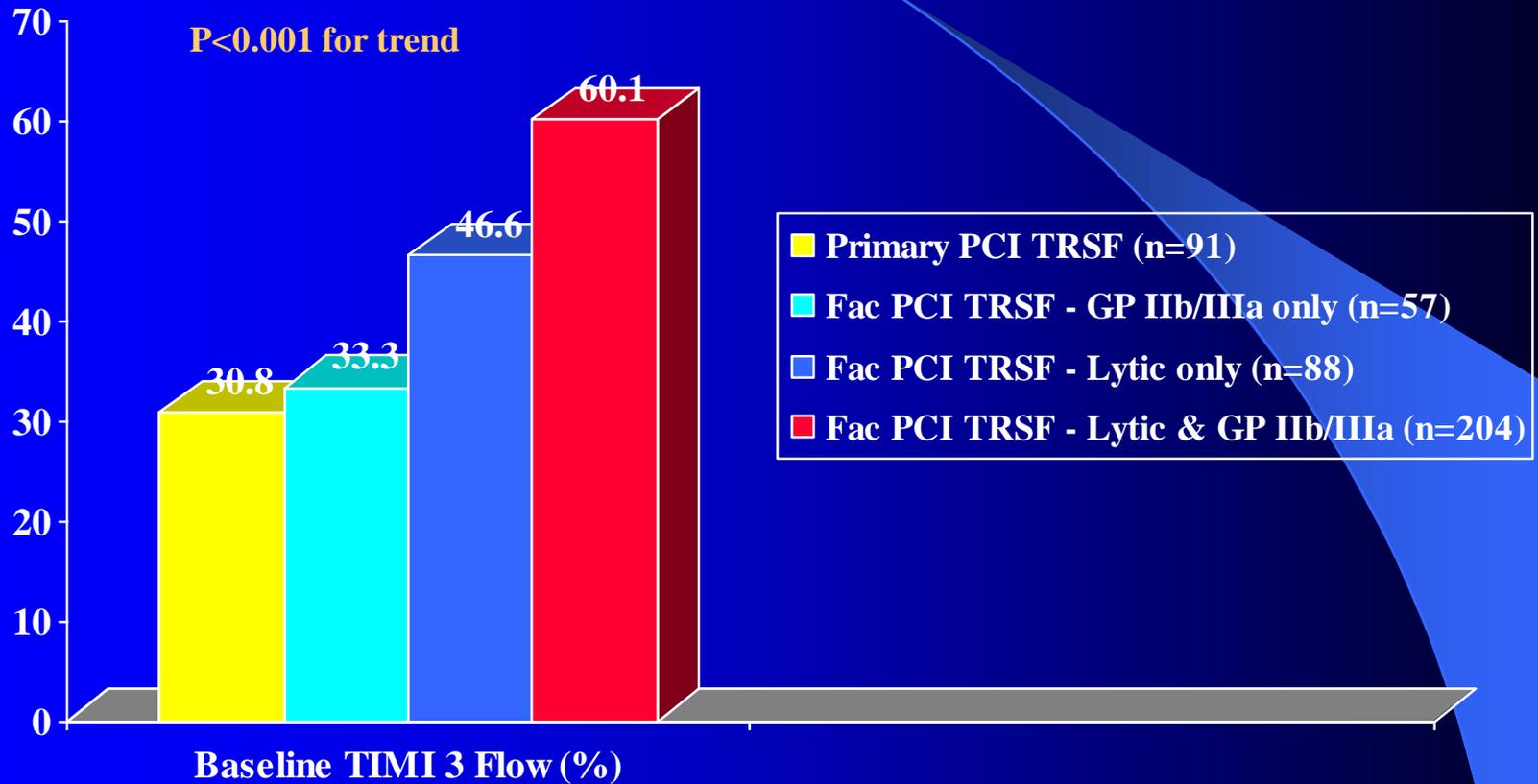


Comparison of in-hospital MACE*



* MACE: *Death/Re-infarction/Emergent revascularization/Stroke*

STEMI TRSF subgroup analysis: Baseline TIMI 3 flow based on specific treatment



STEMI TRSF subgroup analysis: In-hospital Death and MACE results based on specific treatment

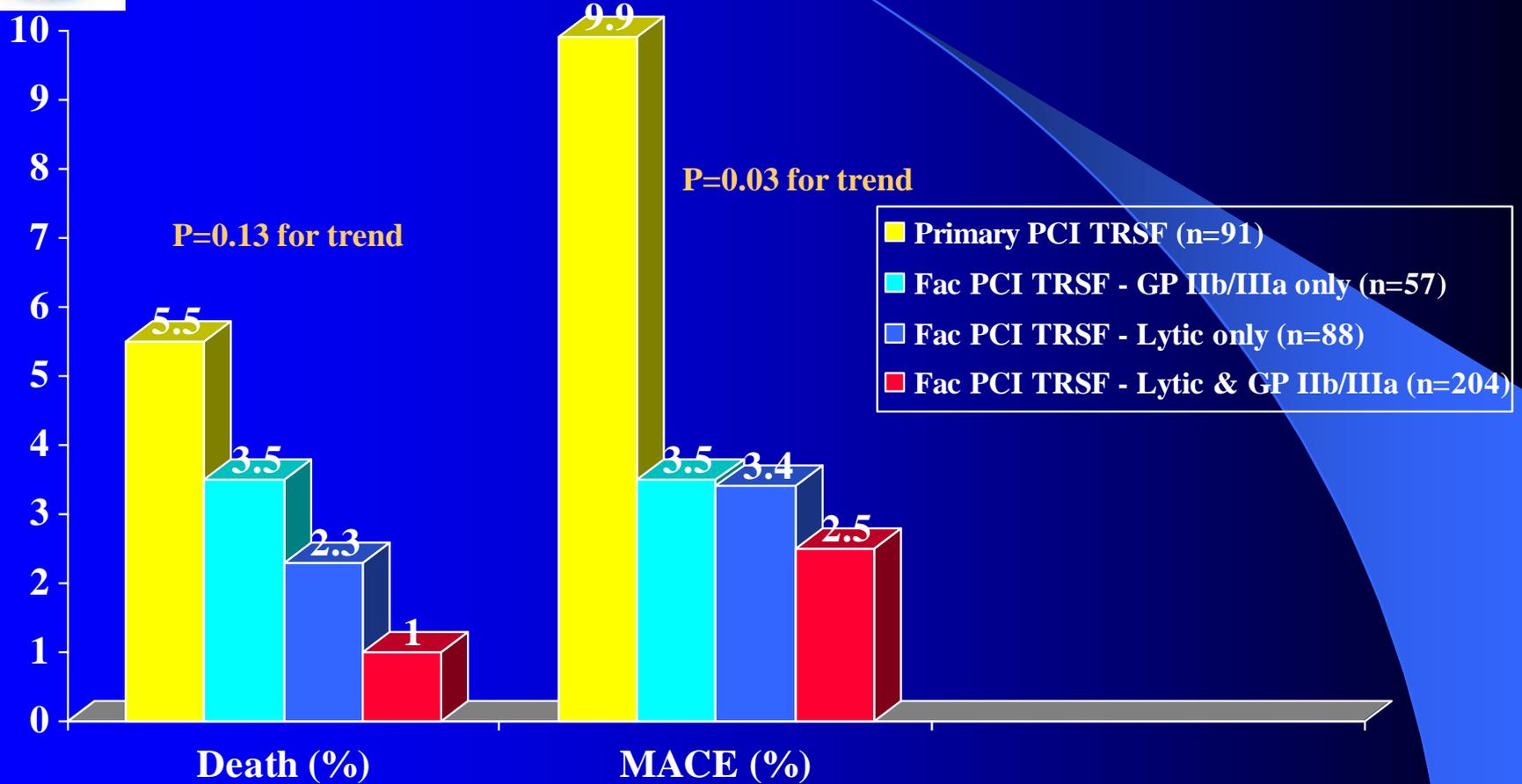
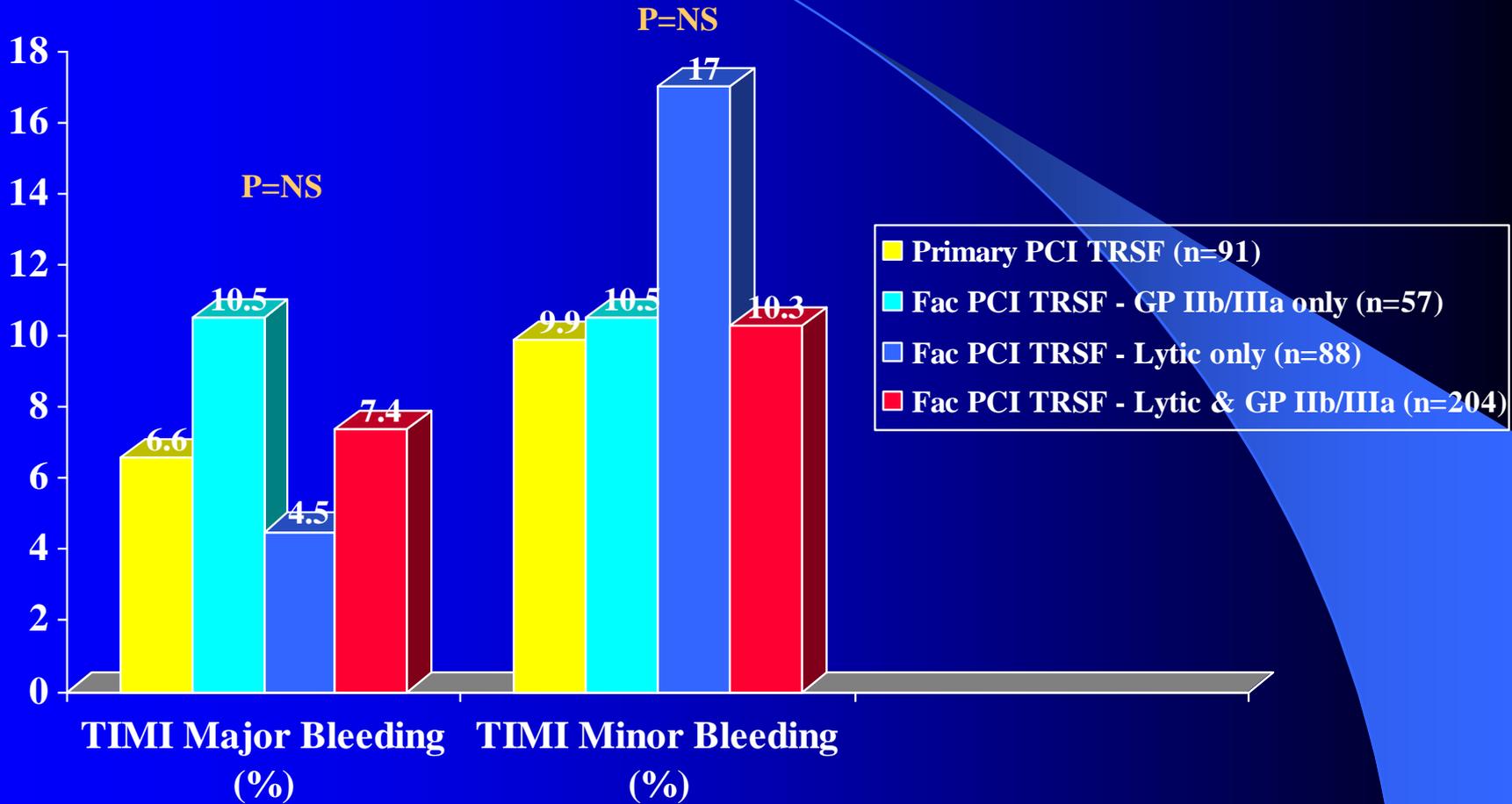




Figure 6: In-hospital TIMI Major and Minor bleeding rates



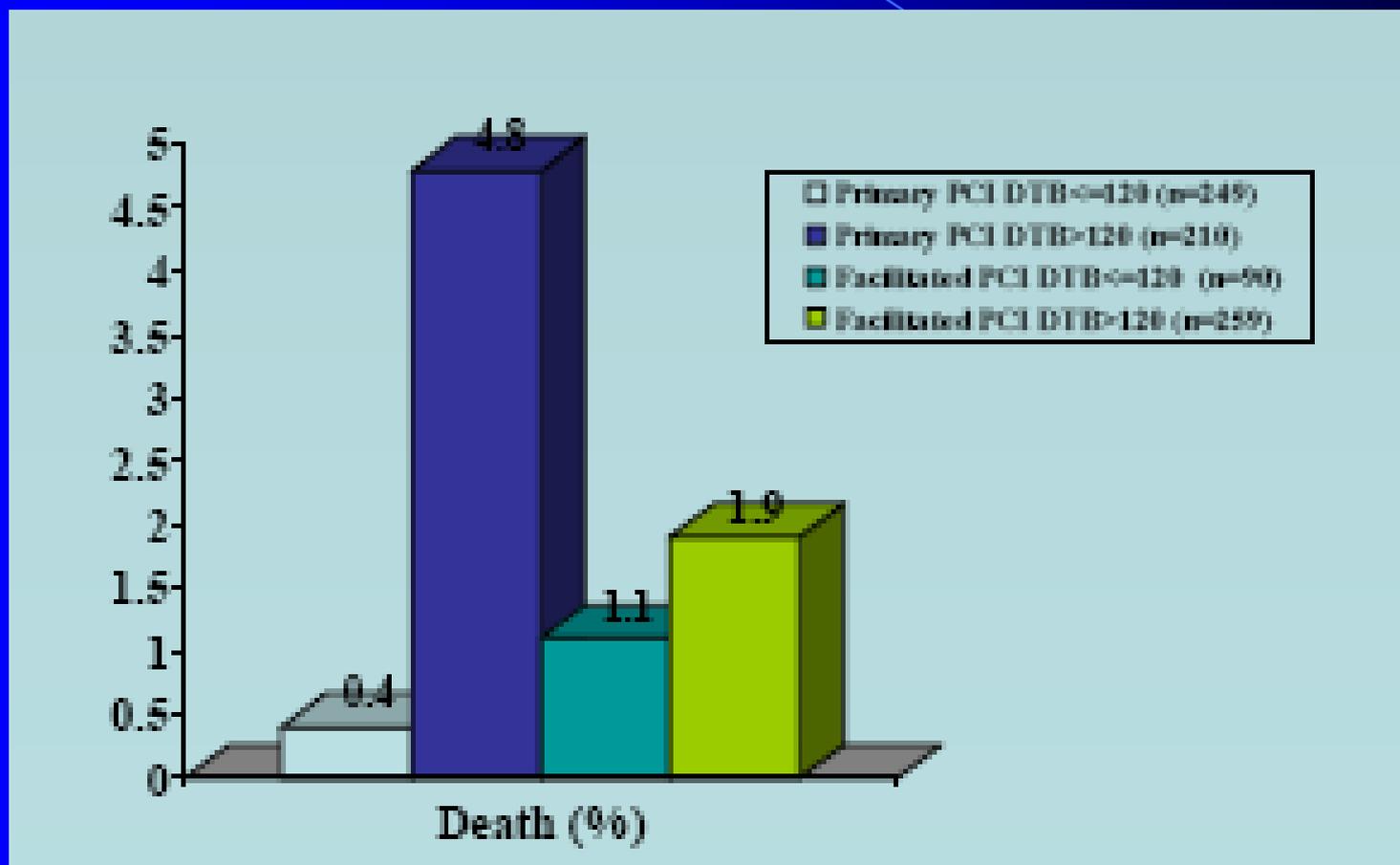


Συμπεράσματα

- Η διευκολυνόμενη αγγειοπλαστική σε ασθενείς με OEM επιτυγχάνει καλύτερα αγγειογραφικά και κλινικά αποτελέσματα, παρόμοια με αυτά που καταγράφονται σε ασθενείς που θεραπεύονται με πρωτογενή αγγειοπλαστική σε τριτοβάθμια κέντρα
- Ο συνδυασμός θρομβόλυσης και GP IIb/IIIa αναστολέων πριν την αγγειοπλαστική μάλλον επιτυγχάνει τα καλύτερα κλινικά αποτελέσματα χωρίς επιπλέον αιμορραγίες



Facilitated PCI Improves Outcomes Irrespective of DTB Time



FINESSE Trial Design



Trial Design

3000 pts ST ↑ MI
Chest pain <6 h
ASA (150-325 mg)
Heparin (40 U/kg, 3000) or
Enoxaparin (.5/.3 mg/kg iv/sc)

Double-blind, randomized, triple-dummy placebo-controlled

FACILITATED PCI

Abciximab (.25/.125)
Reteplase (5 IU + 5 IU)
in the ED
(single bolus for age>75)
PCI 60-120 mins

ABCIXIMAB FACILITATED PCI

Abciximab in ER
Angio/PCI
60-120 minutes

PRIMARY PCI

Angio/PCI
60-120 minutes
Abciximab during
PCI in CCL

1° Endpoint
90 day death, CHF,
VF, shock

Reperfusion Options for STEMI patients

Step One: Assess Time and Risk



**Time Since
Symptoms**



**Risk of
STEMI**



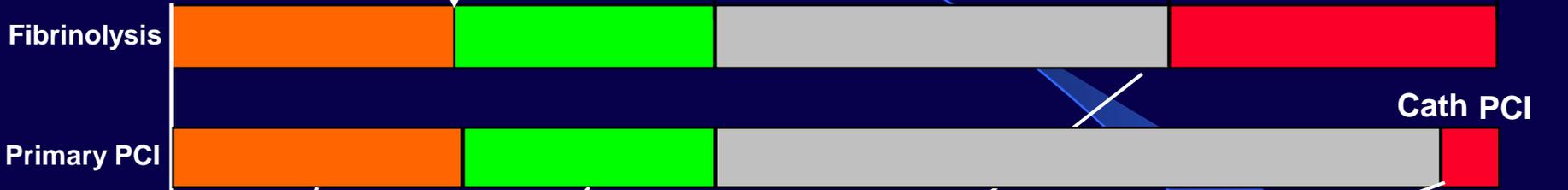
**Risk of
Lysis**



**Time
Required to
Initiate
Invasive
Strategy**

■ Patient **■ Transport** **■ Inhospital** **■ Reperfusion**

Current
Onset of MI Patient response Door Data Decision Drug Started Flow Restored



Goal



Media campaign
Patient education

Greater use of 911
Prehospital ECG
Prehospital Rx

MI protocol
Critical Pathway
Quality Imp.
Program

Bolus Lytics
Dedicated PCI Team

Methods of Speeding Time to Reperfusion