



Polish Heart Journal

KARDIOLOGIA POLSKA

Impact Factor: 0,523

Oficjalne czasopismo
Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego

Polish Cardiac Society
the Official Peer Review Journal
since 1957

Indexed in:

ISI Master Journal List, ISI Science Citation
Index Expanded (by Thomson Reuters Scientific),
Index Medicus/MEDLINE, EMBASE, Excerpta Medica,
Elsevier BIOBASE, Scopus, Index Copernicus (IC),
KBN/MNiSW, Directory of Open Access Journals (DOAJ),
Polish Medical Library (GBL)

Grudzień 2011, tom 69
December 2011, volume 69

SUPLEMENT V

WYTYCZNE DOTYCZĄCE DIAGNOSTYKI I LECZENIA OSTRYCH ZESPOŁÓW WIEŃCOWYCH BEZ PRZETRWAŁEGO UNIESIENIA ODCINKA ST

Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa
Kardiologicznego (ESC) do spraw diagnostyki
i leczenia ostrych zespołów wieńcowych
bez przetrwałego uniesienia odcinka ST

KARDIOLOGIA POLSKA

Polish Heart Journal

miesięcznik Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego

Official Monthly Peer-Reviewed Journal of the Polish Cardiac Society, since 1957

Indexed in: ISI Master Journal List, ISI Science Citation Index Expanded (by Thomson Reuters Scientific),

Index Medicus/MEDLINE, EMBASE, Excerpta Medica, Elsevier BIOBASE, Scopus, Index Copernicus (IC),

KBN/MNiSW, Directory of Open Access Journals (DOAJ) and Polish Medical Library (GBL)

redaktor naczelny/editor-in-chief

Piotr Kulakowski

zastępca redaktora naczelnego/ deputy editor

Bronisław Bednarz

sekretarz redakcji/managing editor

Urszula Grochowicz

honorowy redaktor Kardiologii Polskiej/ honorary editor of the Polish Heart Journal

Leszek Ceremużyński

biuro redakcji/office manager

Sylvia Skibińska

adres redakcji/address

Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
ul. Stawki 3a, lok. 3, 00-193 Warszawa
tel./faks: +48 22 887 20 56-7
http://www.kardiologiapolska.viamedica.pl
e-mail: kardiologiapolska@ptkardio.pl

konsultant ds. statystyki/statistical consultant

Marcin Dąda

międzynarodowa rada naukowa/ international scientific board

Eugene Braunwald (US)
Michel Bertrand (FR)
Günter Breithardt (DE)
John Camm (GB)
William McKenna (GB)
Lionel H. Opie (ZA)
Eric Prystowsky (US)
Borys Surawicz (US)
Patric Serruys (NL)
John Taylor (GB)
Frans Van de Werf (BE)
Salim Yusuf (CND)

krajowa rada naukowa/ national scientific board

redaktorzy działów/section editors

Andrzej Bochenek
Barbara Dąbrowska
Robert J. Gil
Piotr Hoffman
Tomasz Pasierski
Ryszard Piotrowicz
Piotr Podolec
Franciszek Walczak
Krzysztof Wrabec
Marian Zembala

redaktorzy-konsultanci/ consulting editors

Andrzej Beręsewicz
Robert J. Gil
Jarosław Kasprzak
Krzysztof Narkiewicz
Tomasz Pasierski

członkowie rady naukowej/ scientific board members

Grażyna Brzezińska-Rajszyz
Andrzej Budaj
Stefan Chłopicki
Andrzej Cieśliński
Barbara Cybulska
Jarosław Drożdż
Jacek Dubiel
Ryszard Gryglewski
Włodzimierz Januszewicz
Zdzisława Kornacewicz-Jach
Jerzy Korewicki
Maria Krzemińska-Pakuła
Jerzy Kuch
Bogdan Lewartowski
Andrzej Lubiński
Bohdan Maruszewski
Grzegorz Opolski
Lech Poloński
Piotr Ponikowski
Witold Rużyłło
Andrzej Rynkiewicz
Stefan Rywik
Tomasz Siminiak
Janina Stepińska
Andrzej Szczeklik
Marek Sznajderman
Michał Tendera
Adam Torbicki
Wiesława Tracz
Maria Trusz-Gluza
Adam Witkowski
Henryk Wysocki
Tomasz Zdrojewski

wydawca/publisher



„Via Medica sp. z o.o.” sp.k.
ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk
tel. (58) 320 94 94, faks (58) 320 94 60
www.viamedica.pl, wap.viamedica.pl

redaktor prowadzący/publisher editor

Izabela Siemaszko

Kardiologia Polska (ISSN 0022-9032) jest czasopismem wydawanym 12 razy w roku. Opinie prezentowane w artykułach nie muszą być zgodne z opiniami redakcji.

instrukcja dla autorów/instruction for authors:

www.kardiologiapolska.pl

przysyłanie prac drogą elektroniczną/electronic submission:
kp.esom.viamedica.pl

Nakład 5000 egz.

Reklamy: Należy kontaktować się z działem reklam wydawnictwa „Via Medica sp. z o.o.” sp.k., ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk, tel. (58) 320 94 52, e-mail: dsk@viamedica.pl

Za treść reklam redakcja nie ponosi odpowiedzialności. Wszelkie prawa zastrzeżone, włącznie z tłumaczeniem na języki obce. Żaden fragment tego czasopisma zarówno tekstu, jak i grafiki nie może być wykorzystywany w jakiegokolwiek formie. W szczególności zabronione jest dokonywanie reprodukcji oraz przekładanie na język mechaniczny lub elektroniczny, a także utrwalanie w jakiegokolwiek postaci, przechowywanie w jakimkolwiek układzie pamięci oraz transmitowanie w formie elektronicznej, mechanicznej czy za pomocą fotokopii, mikrofilmu, nagrań, skanów bądź w jakikolwiek inny sposób, bez wcześniejszej pisemnej zgody wydawcy. Prawa wydawcy podlegają ochronie przez krajowe prawo autorskie oraz konwencje międzynarodowe, a ich naruszenie jest ścigane na drodze karnej.

Wydano dzięki grantowi edukacyjnemu firmy  **Abbott**
A Promise for Life

Firma Abbott nie była zaangażowana w powstanie tej publikacji i w żaden sposób nie wpłynęła na jej treść.



**WYTYCZNE DOTYCZĄCE DIAGNOSTYKI I LECZENIA
OSTRYCH ZESPOŁÓW WIĘNCOWYCH
BEZ PRZETRWAŁEGO UNIESIENIA ODCINKA ST**

Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC)
do spraw diagnostyki i leczenia ostrych zespołów wieńcowych
bez przetrwałego uniesienia odcinka ST

Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia ostrych zespołów wieńcowych bez przetrwałego uniesienia odcinka ST

Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw diagnostyki i leczenia ostrych zespołów wieńcowych bez przetrwałego uniesienia odcinka ST

Autorzy/członkowie Grupy Roboczej: Christian W. Hamm, przewodniczący (Niemcy)*, Jean-Pierre Bassand, współprzewodniczący (Francja)*, Stefan Agewall (Norwegia), Jeroen Bax (Holandia), Eric Boersma (Holandia), Hector Bueno (Hiszpania), Pio Caso (Włochy), Dariusz Dudek (Polska), Stephan Gielen (Niemcy), Kurt Huber (Austria), Magnus Ohman (Stany Zjednoczone), Mark C. Petrie (Wielka Brytania), Frank Sonntag (Niemcy), Miguel Sousa Uva (Portugalia), Robert F. Storey (Wielka Brytania), William Wijns (Belgia), Doron Zahger (Izrael)

Komisja ESC ds. Wytycznych Postępowania (CPG): Jeroen J. Bax, przewodniczący (Holandia), Angelo Auricchio (Szwajcaria), Helmut Baumgartner (Niemcy), Claudio Ceconi (Włochy), Veronica Dean (Francja), Christi Deaton (Wielka Brytania), Robert Fagard (Belgia), Christian Funck-Brentano (Francja), David Hasdai (Izrael), Arno Hoes (Holandia), Juhani Knuuti (Finlandia), Philippe Kolh (Belgia), Theresa McDonagh (Wielka Brytania), Cyril Moulin (Francja), Don Poldermans (Holandia), Bogdan A. Popescu (Rumunia), Željko Reiner (Chorwacja), Udo Sechtem (Niemcy), Per Anton Sirnes (Norwegia), Adam Torbicki (Polska), Alec Vahanian (Francja), Stephan Windecker (Szwajcaria)

Recenzenci: Stephan Windecker, koordynator z ramienia CPG (Szwajcaria), Stephan Achenbach (Niemcy), Lina Badimon (Hiszpania), Michel Bertrand (Francja), Hans Erik Bøtker (Dania), Jean-Philippe Collet (Francja), Filippo Crea (Włochy), Nicolas Danchin (Francja), Erling Falk (Dania), John Goudevenos (Grecja), Dietrich Gulba (Niemcy), Rainer Hambrecht (Niemcy), Joerg Herrmann (Stany Zjednoczone), Adnan Kastrati (Niemcy), Keld Kjeldsen (Dania), Steen Dalby Kristensen (Dania), Patrizio Lancellotti (Belgia), Julinda Mehilli (Niemcy), Béla Merkely (Węgry), Gilles Montalescot (Francja), Franz-Josef Neumann (Niemcy), Ludwig Neyses (Wielka Brytania), Joep Perk (Szwecja), Marco Roffi (Szwajcaria), Francesco Romeo (Włochy), Mikhail Ruda (Rosja), Eva Swahn (Szwecja), Marco Valgimigli (Włochy), Christiaan J.M. Vrints (Belgia), Petr Widimsky (Czechy)

*Adres do korespondencji: Christian W. Hamm, Kerckhoff Heart and Thorax Center, Benekestr. 2–8, 61231 Bad Nauheim, Germany, tel.: +49 6032 996 2202, faks: +49 6032 996 2298, e-mail: c.hamm@kerckhoff-klinik.de. Jean-Pierre Bassand, Department of Cardiology, University Hospital Jean Minjot, Boulevard Fleming, 25000 Besançon, France, tel.: +33 381 668 539, faks: +33 381 668 582, e-mail: jpbassan@univ-fcomte.fr
Inne organizacje członkowskie ESC uczestniczące w tworzeniu niniejszego dokumentu:

Towarzystwa naukowe: *Heart Failure Association, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions, European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*

Grupy Robocze: *Working Group on Cardiovascular Pharmacology and Drug Therapy, Working Group on Thrombosis, Working Group on Cardiovascular Surgery, Working Group on Acute Cardiac Care, Working Group on Atherosclerosis and Vascular Biology, Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation*

Rady naukowe: *Council on Cardiovascular Imaging, Council for Cardiology Practice*

Niniejsze wytyczne ESC opublikowano wyłącznie do użytku prywatnego w celach edukacyjnych. Nie zezwala się na ich wykorzystanie komercyjne. Żadna z części wytycznych ESC nie może być przetłumaczona ani kopiowana w żadnej postaci bez pisemnej zgody ESC. Pozwolenie można uzyskać po przesłaniu pisemnej prośby do Oxford University Press, wydawcy *European Heart Journal*, który w imieniu ESC udziela takiego zezwolenia.

Oświadczenie: Wytyczne ESC reprezentują punkt widzenia Towarzystwa i powstały po dokładnej ocenie wyników badań dostępnych w czasie tworzenia dokumentu. Lekarzy zachęca się do pełnego korzystania z niniejszych zaleceń w swojej praktyce klinicznej. Jednak stosowanie się do wytycznych nie zwalnia lekarza z osobistej odpowiedzialności za podejmowanie właściwych decyzji dotyczących konkretnego pacjenta, po konsultacji z chorym i, kiedy to jest konieczne, z opiekunem pacjenta. Lekarze są również zobowiązani do weryfikowania na bieżąco zasad farmakoterapii oraz stosowania innych metod diagnostycznych i leczniczych.

© *The European Society of Cardiology* 2011. Wszelkie prawa zastrzeżone. Prośby o pozwolenia na publikację i rozpowszechnianie prosimy kierować na adres: journals.permissions@oxfordjournals.org

Tłumaczenie: lek. Małgorzata Kamińska

Słowa kluczowe: ostre zespoły wieńcowe, angioplastyka, kwas acetylosalicylowy, biwalirudyna, pomostowanie aortalno-wieńcowe, ból w klatce piersiowej, klopidogrel, cukrzyca, enoksaparyna, *European Society of Cardiology*, fondaparynuks, wytyczne, heparyna, zawał serca bez uniesienia odcinka ST, prasugrel, stent, tikagrelor, troponina, niestabilna dławica piersiowa

Spis treści

Skróty i akronimy	S 205
1. Przedmowa	S 206
2. Wprowadzenie	S 207
2.1. Epidemiologia i naturalny przebieg choroby	S 209
2.2. Patofizjologia	S 209
3. Rozpoznanie	S 209
3.1. Obraz kliniczny	S 209
3.2. Metody diagnostyczne	S 210
3.2.1. Badanie przedmiotowe	S 210
3.2.2. Elektrokardiogram	S 210
3.2.3. Biomarkery	S 210
3.2.4. Badania obrazowe	S 212
3.3. Rozpoznanie różnicowe	S 213
4. Rokowanie	S 213
4.1. Kliniczna ocena ryzyka	S 214
4.2. Wskaźniki elektrokardiograficzne	S 214
4.3. Biomarkery	S 214
4.4. Skale oceny ryzyka	S 216
4.5. Ryzyko odległe	S 217
5. Leczenie	S 217
5.1. Leki przeciwniedokrwienne	S 217
5.2. Leki przeciwplatekcyjne	S 220
5.2.1. Kwas acetylosalicylowy	S 220
5.2.2. Inhibitory receptora P2Y ₁₂	S 221
5.2.2.1. Klopidogrel	S 221
5.2.2.2. Prasugrel	S 224
5.2.2.3. Tikagrelor	S 225
5.2.2.4. Wstrzymanie leczenia inhibitorami P2Y ₁₂ przed zabiegiem chirurgicznym	S 226
5.2.2.5. Przerwanie długotrwałej terapii dwoma lekami przeciwplatekowymi	S 227
5.2.3. Inhibitory receptorów glikoproteiny IIb/IIIa	S 229
5.3. Leki przeciwzakrzepowe	S 232
5.3.1. Pośrednie inhibitory kaskady krzepnięcia	S 232
5.3.1.1. Fondaparynuks	S 232
5.3.1.2. Heparyny drobnocząsteczkowe	S 234
5.3.1.3. Heparyna niefrakcjonowana	S 235
5.3.2. Bezpośrednie inhibitory trombiny (biwalirudyna)	S 236
5.3.3. Leki przeciwzakrzepowe w trakcie badań klinicznych	S 237
5.3.4. Skojarzone leczenie przeciwzakrzepowe i przeciwplatekowe	S 237
5.4. Rewaskularyzacja mięśnia sercowego	S 238
5.4.1. Leczenie inwazyjne a leczenie zachowawcze	S 238
5.4.2. Wybór momentu przeprowadzenia koronarografii i leczenia inwazyjnego	S 239
5.4.3. Przeszkorna interwencja wieńcowa a pomostowanie aortalno-wieńcowa	S 240
5.4.4. Pomostowanie aortalno-wieńcowa	S 241
5.4.5. Techniki wykonywania przeszskornej interwencji wieńcowej	S 241
5.5. Szczególne populacje i stany chorobowe	S 242
5.5.1. Osoby w podeszłym wieku	S 242
5.5.2. Płeć	S 243
5.5.3. Cukrzyca	S 244
5.5.4. Przewlekła choroba nerek	S 246
5.5.5. Dysfunkcja skurczowa lewej komory i niewydolność serca	S 247
5.5.6. Nieprawidłowa masa ciała	S 248
5.5.7. Choroba wieńcowa bez istotnych zwężeń w naczyniach wieńcowych	S 248
5.5.8. Niedokrwistość	S 249
5.5.9. Krwawienie i transfuzja	S 249
5.5.10. Małopłytkowość	S 252
5.6. Leczenie przewlekłe	S 253
6. Ocena jakości leczenia	S 254
7. Strategia postępowania	S 255
8. Podziękowania	S 259
Piśmiennictwo	S 260

Skróty i akronimy

ABOARD	<i>Angioplasty to Blunt the Rise of Troponin in Acute Coronary Syndromes Randomized for an Immediate or Delayed Intervention</i>	DAVIT	<i>Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction Trial</i>
ACC	<i>American College of Cardiology</i>	DES	stent uwalniający lek
ACE	konwertaza angiotensyny	DTI	bezpośredni inhibitor trombiny
ACS	ostre zespoły wieńcowe	DIGAMI	<i>Diabetes, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction</i>
ACT	czas krzepnięcia po aktywacji	EARLY-ACS	<i>Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome</i>
ACUITY	<i>Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy</i>	EKG	elektrokardiogram
AF	migotanie przedsionków	eGFR	szacowana filtracja kłębuszkowa
AHA	<i>American Heart Association</i>	ELISA	<i>Early or Late Intervention in unStable Angina</i>
APPRAISE	<i>Apixaban for Prevention of Acute Ischemic Events</i>	ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
aPTT	czas częściowej tromboplastyny po aktywacji	Factor Xa	aktywowany czynnik X
ARB	antagoniści receptorów angiotensyny	FFR	cząstkowa rezerwa przepływu
ARC	<i>Academic Research Consortium</i>	FRISC	<i>Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease</i>
ATLAS	<i>Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Aspirin With or Without Thienopyridine Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome</i>	GP IIb/IIIa	glikoproteina IIb/IIIa
BARI-2D	<i>Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes</i>	GRACE	<i>Global Registry of Acute Coronary Events</i>
BMS	niepowlekany stent metalowy	HINT	<i>Holland Interuniversity Nifedipine/Metoprolol Trial</i>
BNP	peptyd natriuretyczny typu B	HIT	małopłytkowość poheparynowa
CABG	pomostowanie aortalno-wieńcowe	HORIZONS	<i>Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction</i>
CAD	choroba wieńcowa	HR	hazard względny
CI	przedział ufności	hsCRP	białko C-reaktywne oznaczane wysokoczułą metodą
CK	kinaza kreatynowa	ICTUS	<i>Invasive vs. Conservative Treatment in Unstable coronary Syndromes</i>
CKD	przewlekła choroba nerek	INR	międzynarodowy współczynnik znormalizowany
CK-MB	izoenzym sercowy kinazy kreatynowej	INTERACT	<i>Integrilin and Enoxaparin Randomized Assessment of Acute Coronary Syndrome Treatment</i>
COX	cyklooksygenaza	ISAR-COOL	<i>Intracoronary Stenting With Antithrombotic Regimen Cooling Off</i>
CMR	rezonans magnetyczny serca	ISAR-REACT	<i>Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen-Rapid Early Action for Coronary Treatment</i>
COMMIT	<i>Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial</i>	i.v.	dożylny
CPG	Komisja ds. Wytycznych Postępowania	LDL-C	cholesterol frakcji LDL
CrCl	klirens kreatyniny	LMWH	heparyna drobnocząsteczkowa
CRP	białko C-reaktywne	LV	lewa komora serca
CRUSADE	<i>Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines</i>	LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory
CT	tomografia komputerowa	MB	izoenzym sercowy
CURE	<i>Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events</i>	MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
CURRENT	<i>Clopidogrel Optimal Loading Dose Usage to Reduce Recurrent Events</i>	MERLIN	<i>Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes</i>
CYP	cytochrom P450	MI	zawał serca
DAPT	podwójna (doustna) terapia przeciwplatekowa		

MINAP	<i>Myocardial Infarction National Audit Project</i>
MRI	rezonans magnetyczny
NNT	liczba pacjentów, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu
NSAID	niesteroidowy lek przeciwzapalny
NSTE-ACS	ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST
NSTEMI	zawał serca bez uniesienia odcinka ST
NT-proBNP	N-końcowy fragment prohormonu peptydu natriuretycznego typu B
OASIS	<i>Organization to Assess Strategies for Ischaemic Syndromes</i>
OPTIMA	<i>Optimal Timing of PCI in Unstable Angina</i>
OR	iloraz szans
PCI	przezkórna interwencja wieńcowa
PENTUA	<i>Pentasaccharide in Unstable Angina</i>
PLATO	<i>PLAtelet inhibition and patient Outcomes</i>
PURSUIT	<i>Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy</i>
RCT	badanie z randomizacją i grupą kontrolną
RE-DEEM	<i>Randomized Dabigatran Etxilate Dose Finding Study In Patients With Acute Coronary Syndromes (ACS) Post Index Event With Additional Risk Factors For Cardiovascular Complications Also Receiving Aspirin And Clopidogrel</i>
REPLACE-2	<i>Randomized Evaluation of PCI Linking Angiomax to reduced Clinical Events</i>
RIKS-HIA	<i>Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive care Admissions</i>
RITA	<i>Research Group in Instability in Coronary Artery Disease trial</i>
RR	ryzyko względne
RRR	względne zmniejszenie ryzyka
STE-ACS	ostry zespół wieńcowy z uniesieniem odcinka ST
STEMI	zawał serca z uniesieniem odcinka ST
SYNERGY	<i>Superior Yield of the New Strategy of Enoxaparin, Revascularization and Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors trial</i>
SYNTAX	<i>SYNergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery</i>
TACTICS	<i>Treat angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy</i>
TARGET	<i>Do Tirofiban and ReoPro Give Similar Efficacy Outcomes Trial</i>

TIMACS	<i>Timing of Intervention in Patients with Acute Coronary Syndromes</i>
TIMI	<i>Thrombolysis In Myocardial Infarction</i>
TRITON	<i>TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel–Thrombolysis In Myocardial Infarction</i>
UFH	heparyna niefrakcjonowana
VKA	antagoniści witaminy K
VTE	żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

1. Przedmowa

W wytycznych i stanowiskach ekspertów dokonuje się podsumowania i oceny wszystkich dostępnych dowodów naukowych, aby ułatwić lekarzom wybór najlepszej strategii postępowania u poszczególnych pacjentów, u których występuje określone schorzenie, przy uwzględnieniu wpływu procedur diagnostycznych i terapeutycznych na wyniki leczenia oraz potencjalnych korzyści i ryzyka związanych z ich stosowaniem. Wytyczne nie zastępują podręczników, lecz stanowią ich uzupełnienie i zawierają zagadnienia ujęte w podstawie programowej Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC). Wytyczne i zalecenia powinny pomagać lekarzom w podejmowaniu decyzji w ich codziennej praktyce. Jednak ostateczny wybór postępowania w przypadku konkretnego chorego należy do lekarza odpowiedzialnego za jego leczenie.

W ostatnich latach opublikowano wiele wytycznych opracowanych przez ESC oraz inne towarzystwa naukowe i organizacje. Ze względu na wpływ tych publikacji na praktykę kliniczną ustalono kryteria jakości zaleceń i określono sposób ich tworzenia, aby były one zrozumiałe dla korzystających z nich osób. Zalecenia dotyczące tworzenia i wydawania wytycznych ESC znajdują się na stronie internetowej ESC (<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/about/Pages/rules-writing.aspx>). Wytyczne ESC przedstawiają oficjalne stanowisko ESC na dany temat. Są one regularnie aktualizowane.

Członkowie tej Grupy Roboczej zostali wybrani przez ESC, aby reprezentować wszystkich specjalistów zaangażowanych w opiekę nad pacjentami z omawianymi chorobami. Wybrani eksperci w danej dziedzinie przeprowadzają szczegółowy przegląd opublikowanych danych dotyczących rozpoznawania, leczenia i/lub prewencji określonej choroby, zgodnie z zasadami Komisji ESC ds. Wytycznych Postępowania (CPG-ESC). Dokonują oni krytycznej oceny procedur diagnostycznych i terapeutycznych, z uwzględnieniem analizy stosunku korzyści do ryzyka. Ponadto, jeśli istnieją dane na ten temat, szacują wpływ tych procedur na stan zdrowia większych populacji. Poziom wiarygodności danych oraz siłę zaleceń dotyczących poszczególnych metod leczenia ocenia się i klasyfikuje według opracowanych wcześniej skal, które przedstawiono w tabelach 1 i 2.

Tabela 1. Klasyfikacja zaleceń

Klasa zaleceń	Definicja	Wskazówki dotyczące stosowania
Klasa I	Dowody z badań naukowych i/lub powszechne przekonanie, że dana terapia lub procedura jest korzystna, przydatna, skuteczna	Dana terapia lub procedura jest zalecana/ /wskazana
Klasa II	Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżne opinie na temat przydatności/skuteczności danej terapii lub procedury	
Klasa IIa	Przeważają dowody/opinie potwierdzające przydatność/skuteczność metody	Należy rozważyć jej stosowanie
Klasa IIb	Dowody/opinie nie potwierdzają wystarczająco przydatności/ /skuteczności metody	Można rozważyć jej stosowanie
Klasa III	Dowody z badań naukowych i/lub powszechne przekonanie, że dana terapia lub procedura nie jest przydatna/skuteczna, a w niektórych przypadkach może być szkodliwa	Nie zaleca się jej stosowania

Tabela 2. Poziom wiarygodności danych

Poziom A	Dane pochodzące z wielu badań klinicznych z randomizacją lub metaanaliz
Poziom B	Dane pochodzące z jednego badania klinicznego z randomizacją lub dużych badań bez randomizacji
Poziom C	Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane z małych badań klinicznych, badań retrospektywnych lub rejestrów

Eksperti uczestniczący w tworzeniu wytycznych wypełnili deklaracje dotyczące wszystkich powiązań, które mogłyby być postrzegane jako rzeczywiste lub potencjalne źródła konfliktu interesów. Formularze te zostały zapisane w jednym pliku i są dostępne na stronie internetowej ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Wszelkie zmiany w zakresie konfliktu interesów, które pojawiły się w okresie przygotowywania wytycznych, zgłoszono do ESC. Prace Grupy Roboczej nad niniejszym dokumentem zostały w całości sfinansowane przez ESC, bez jakiegokolwiek udziału przemysłu medycznego i farmaceutycznego.

Komisja ESC ds. Wytycznych Postępowania nadzoruje i koordynuje proces tworzenia nowych wytycznych przez Grupę Roboczą, grupy ekspertów lub zespoły/panele ds. konsensusu. Komisja odpowiada również za ich weryfikację. Wytyczne ESC podlegają wnikliwej analizie przez CPG i niezależnych ekspertów. Po wprowadzeniu niezbędnych poprawek wytyczne zostają zaakceptowane przez wszystkich członków Grupy Roboczej. Ostateczna wersja dokumentu musi zostać zaakceptowana przez CPG do opublikowania w *European Heart Journal*.

Zadanie opracowania wytycznych ESC obejmuje nie tylko włączenie danych z najnowszych badań, ale również stworzenie narzędzi i programów edukacyjnych do ich rozpowszechniania. W tym celu powstają wersje kieszonkowe,

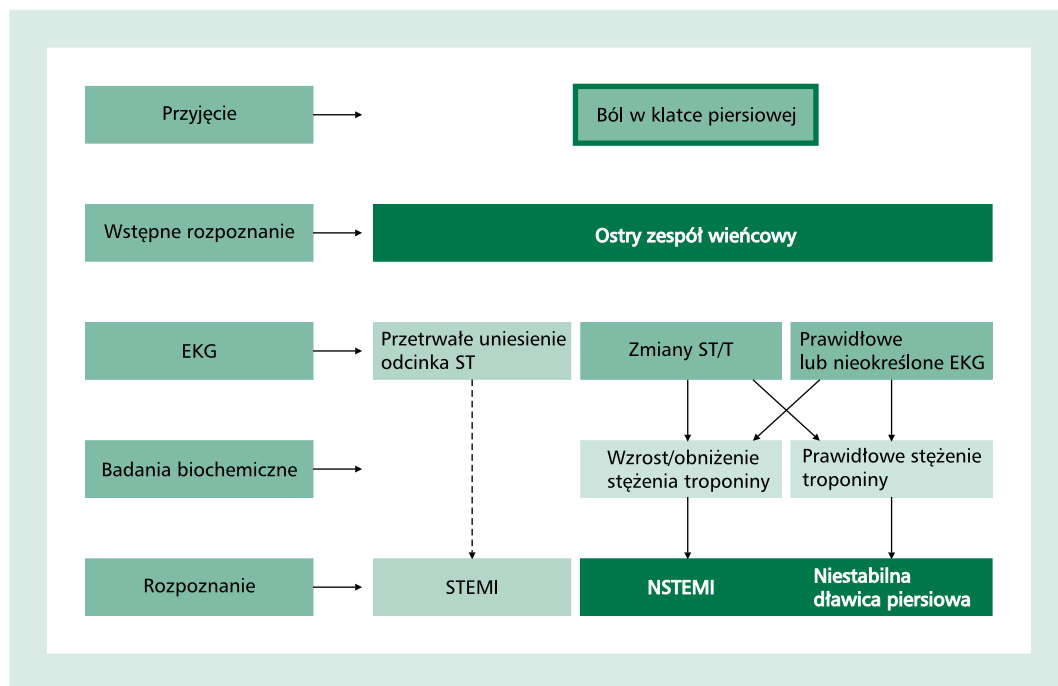
slajdy i broszury zawierające najważniejsze informacje oraz wersje elektroniczne (do smartfonów i innych urządzeń tego typu). Te publikacje zawierają zalecenia w skróconej formie, dlatego w razie potrzeby należy zawsze korzystać z pełnej wersji tekstu, dostępnej nieodpłatnie na stronie internetowej ESC. Zachęca się krajowe towarzystwa będące członkami ESC do zatwierdzania, tłumaczenia i rozpowszechniania wytycznych ESC. Konieczne są również programy ich wdrażania, ponieważ wykazano, że powszechne stosowanie się do wytycznych dotyczących postępowania klinicznego wpływa na poprawę efektów leczenia danej choroby.

Potrzebne są również badania i rejestry umożliwiające weryfikację realizacji zaleceń w codziennej praktyce i zamknięcie koła między badaniami klinicznymi, formułowaniem wytycznych i wprowadzaniem ich do praktyki klinicznej.

Wytyczne nie zwalniają jednak lekarza z indywidualnej odpowiedzialności za podejmowanie odpowiednich decyzji w konkretnej sytuacji u danego pacjenta po konsultacji z nim, a jeśli jest to właściwe lub wskazane, z jego pełnomocnikiem lub opiekunem. Obowiązkiem lekarza zalecającego daną terapię jest również weryfikowanie na bieżąco aktualnych zasad i przepisów dotyczących stosowania leków i sprzętu medycznego.

2. Wprowadzenie

Choroby układu sercowo-naczyniowego są obecnie najczęstszą przyczyną zgonów w krajach uprzemysłowionych i, jak wskazują prognozy, do 2020 roku podobnie będzie również w krajach rozwijających się [1]. Choroba wieńcowa (CAD), która jest najczęstsza spośród nich, wiąże się z wysoką śmiertelnością i chorobowością. Manifestacja kliniczna CAD obejmuje bezobjawowe niedokrwienie mięśnia sercowego, stabilną dławicę piersiową, niestabilną dławicę piersiową, zawał serca (MI), niewydolność serca i nagły zgon sercowy. Osoby z bólem w klatce piersiowej stanowią bardzo duży odsetek wszystkich chorych hospitalizowanych w trybie pil-



Rycina 1. Spektrum ostrych zespołów wieńcowych. STEMI — zawał serca z uniesieniem odcinka ST; NSTEMI — zawał serca bez uniesienia odcinka ST

nym w Europie. Wyodrębnienie chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi (ACS) spośród tej ogromnej grupy pacjentów z bólem sugerującym schorzenie kardiologiczne jest sporym wyzwaniem diagnostycznym, zwłaszcza w przypadku osób bez wyraźnych objawów lub zmian w elektrokardiogramie (EKG). Mimo nowoczesnego leczenia, odsetek zgonów, MI i ponownych hospitalizacji jest wciąż wysoki u chorych z ACS.

Powszechnie wiadomo, że ACS o różnej manifestacji klinicznej mają wspólne podłoże patofizjologiczne. Wyniki badań patomorfologicznych, obrazowych i biologicznych wykazały, że podstawowym mechanizmem patofizjologicznym większości zaburzeń klasyfikowanych jako ACS jest pęknięcie lub erozja blaszki miażdżycowej, które stanowi punkt wyjścia dla różnego stopnia zakrzepicy i zatorowości dystalnej.

Ponieważ jest to stan zagrażający życiu aterosklerozy, opracowano kryteria stratyfikacji ryzyka, mające na celu ułatwienie lekarzowi podejmowanie odpowiednich decyzji dotyczących leczenia farmakologicznego i rewaskularyzacyjnego, optymalnych dla danego pacjenta. Głównym objawem, który powoduje uruchomienie procesu diagnostycznego i terapeutycznego, jest ból w klatce piersiowej, jednak klasyfikacja chorych opiera się na zapisie EKG. Można wyróżnić dwie kategorie chorych:

— **chorzy z ostrym bólem w klatce piersiowej i przetrwałym (> 20 min) uniesieniem odcinka ST.** Ten stan, określane mianem ACS z uniesieniem odcinka ST (STE-ACS), jest następstwem ostrej całkowitej niedrożności tętnicy wieńcowej. U większości spośród tych chorych

ostatecznie rozwinie się zawał serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI). Celem leczenia jest uzyskanie szybkiej, całkowitej i trwałej reperfuzji poprzez przeprowadzenie pierwotnej angioplastyki wieńcowej lub terapię fibrynolityczną;

— **chorzy z ostrym bólem w klatce piersiowej bez przetrwałego uniesienia odcinka ST.** U tych pacjentów występuje raczej przetrwałe lub przemijające obniżenie odcinka ST lub odwrócenie załamka T, płaski załamek T, rzekoma normalizacja załamka T lub w ogóle nie stwierdza się zmian w EKG przy przyjęciu do szpitala. Wstępne leczenie obejmuje ograniczenie niedokrwienia i łagodzenie objawów, obserwację chorego i wykonanie seryjnych badań EKG oraz kilkakrotne pomiary markerów martwicy mięśnia sercowego. Wstępną diagnozę ACS bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) lub niestabilną dławicę piersiową (ryc. 1). U niektórych pacjentów choroba wieńcowa zostaje później wykluczona jako przyczyna objawów.

Postępowanie u chorych ze STEMI opisano w wytycznych ESC dotyczących postępowania u chorych z STE-ACS [2]. Niniejszy dokument dotyczy postępowania u chorych z podejrzeniem NSTEMI-ACS i stanowi najnowszą wersję wytycznych opublikowanych po raz pierwszy w 2000 roku i aktualizowanych w 2002 i 2007 roku [3]. Zamieszczono w nich wszystkie dane z badań naukowych opublikowane w pełnej wersji jako recenzowane artykuły do maja 2011 roku.

W niniejszym dokumencie zalecenia klasy A opierają się przede wszystkim na danych z badań klinicznych z randomizacją przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby o odpowiedniej liczbie badanych, w których stosowano nowoczesne leczenie wspomagające i oceniano punkty końcowe niezależne od błędu obserwatora, takie jak zgon i MI. Dane z tych badań miały największe znaczenie przy formułowaniu zaleceń. Uznano, że wyniki badań, w których zastosowano randomizację, jednak bez podwójnego zaślepienia, i/lub badań, w których przyjęto mniej jednoznaczne punkty końcowe (np. oporne niedokrwienie lub konieczność rewaskularyzacji) mają mniejszą wagę. Jeśli dostępne były jedynie niewielkie badania, stosowano ich metaanalizy. Jednak nawet największe badania z randomizacją nie odzwierciedlają wszystkich aspektów rzeczywistości codziennej praktyki klinicznej. Dlatego niektóre zalecenia pochodzą z cząstkowych analiz populacji większych prób klinicznych, w przypadku gdy nie było odrębnych badań zapewniających wystarczającą moc statystyczną analiz.

2.1. EPIDEMIOLOGIA I NATURALNY PRZEBIEG CHOROBY

Dane z rejestrów zgodnie wskazują, że NSTEMI-ACS występują częściej niż STE-ACS [4]. Roczny wskaźnik zapadalności wynosi około 3 na 1000 mieszkańców, jednak istnieją różnice między krajami [5]. Śmiertelność wewnątrzszpitalna jest wyższa u chorych ze STEMI niż u osób z NSTEMI-ACS (odpowiednio 7% i 3–5%), jednak po 6 miesiącach odsetek zgonów osiąga podobne wartości w obu grupach chorych (odpowiednio 12% i 13%) [4, 6, 7]. Na podstawie długookresowej obserwacji wykazano, że w ciągu 4 lat odsetek zgonów był 2-krotnie wyższy w grupie chorych z NSTEMI-ACS niż u pacjentów z STE-ACS [8]. Różnice w śmiertelności średnio- i długookresowej mogą wynikać z odmiennej charakterystyki chorych, ponieważ osoby z NSTEMI-ACS są zwykle starsze i występuje u nich więcej chorób współistniejących, zwłaszcza cukrzyca i niewydolność nerek.

Jak wynika z badań epidemiologicznych, w strategii leczenia NSTEMI-ACS trzeba uwzględnić nie tylko odpowiednie postępowanie w ostrej fazie choroby, ale również intensywne leczenie długookresowe. Dalsze dane dotyczące epidemiologii i naturalnego przebiegu NSTEMI-ACS przedstawiono we wcześniejszych wytycznych [3], zamieszczono je również w publikacji *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine* [9].

2.2. PATOFIZJOLOGIA

Ostre zespoły wieńcowe są zagrażającym życiu przejawem miażdżycy. Są one zwykle wywołane nagłym krytycznym zmniejszeniem przepływu krwi będącym następstwem ostrej zakrzepicy w tętnicy wieńcowej spowodowanej pęknięciem lub erozją blaszki miażdżycowej, której może, lecz nie musi, towarzyszyć kurcz naczyń. Głównym patofizjologicznym elementem w złożonym procesie rozpadu blaszki miażdżycowej jest zapalenie. W nielicznych przypadkach ACS mają etiologię inną niż miażdżycowa; mogą być również spowodowane

zapaleniem tętnic, urazem, rozwarstwieniem ściany naczyń, zmianami zakrzepowo-zatorowymi, wadami wrodzonymi, używaniem kokainy lub powikłaniami cewnikowania serca. Poznanie najważniejszych zagadnień z zakresu patofizjologii ACS, takich jak niestabilna blaszka miażdżycowa, zakrzepica naczyń wieńcowych, zagrożony chory, dysfunkcja śródbłonna, przyspieszony rozwój miażdżycy, wtórne mechanizmy NSTEMI-ACS i uszkodzenie mięśnia sercowego, jest konieczne do właściwego zastosowania dostępnych strategii terapeutycznych. Zmiany, których obecność wskazuje na zwiększone ryzyko ACS, są zwykle w angiografii oceniane jako łagodne, charakteryzując się cienką czapczką włóknistą, dużym rdzeniem lipidowym lub znacznym zmniejszeniem światła naczyń bądź też połączeniem tych cech [10]. Zagadnienia te opisano szczegółowo we wcześniejszej edycji wytycznych [3] oraz w publikacji *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine* [9].

3. Rozpoznanie

Głównym objawem ACS jest zwykle ból w klatce piersiowej. Wstępne rozpoznanie NSTEMI-ACS ustala się po ocenie zapisu EKG, stwierdzeniu braku przetrwałego uniesienia odcinka ST i wykluczeniu innych możliwych rozpoznań. Oznaczenie biomarkerów (troponiny) pozwala na dalsze różnicowanie z NSTEMI i niestabilną dławicą piersiową. W diagnostyce różnicowej stosuje się również badania obrazowe w celu wykluczenia lub potwierdzenia danego rozpoznania. Diagnoza jest ściśle powiązana ze stratyfikacją ryzyka (patrz rozdz. 4).

3.1. OBRAZ KLINICZNY

Manifestacja kliniczna NSTEMI-ACS obejmuje wiele objawów. Tradycyjnie wyróżnia się kilka typów obrazu klinicznego:

- przedłużający się (> 20 min) spoczynkowy ból dławicowy;
- wystąpienie po raz pierwszy (*de novo*) dławicy piersiowej (klasa II lub III wg *Canadian Cardiovascular Society*) [11];
- destabilizacja stabilnej dotychczas dławicy z objawami co najmniej III klasy według *Canadian Cardiovascular Society* (dławica *crescendo*);
- dławica pozawałowa.

Przedłużający się ból w klatce piersiowej obserwuje się u 80% chorych, a u pozostałych 20% — dławicę *de novo* lub nasilenie się bólu dławicowego [12].

Typowym objawem klinicznym NSTEMI-ACS jest ucisk za mostkiem lub uczucie dławienia („dławica”), promieniujące do lewej ręki, szyi lub żuchwy, występujące z przerwami (trwające zwykle kilkanaście minut) lub nieustannie. Objawom tym mogą towarzyszyć inne dolegliwości, na przykład silne pocenie się, nudności, ból brzucha, duszność i omdlenie. Jednak często występują nietypowe objawy [13]. Należą do nich: bóle w nadbrzuszu, niestrawność, kłujący ból w klatce piersiowej, dolegliwości bólowe o charakterze bólu opłucnowego lub narastająca duszność. Nietypowe objawy częściej obserwuje się u osób w podeszłym wieku (> 75 lat), u kobiet oraz u chorych na cukrzycę, przewlekłą niewydolność

nerek lub demencję [13, 14]. W przypadku nieobecności bólu w klatce piersiowej choroba może pozostać nierozpoznana i nieleczone [15]. Trudności diagnostyczne i terapeutyczne występują zwłaszcza u osób z prawidłowym lub prawie prawidłowym zapisem EKG lub przeciwnie, gdy już wyjściowo istnieją zmiany w elektrokardiogramie spowodowane innymi patologiami, na przykład zaburzeniami przewodzenia śródkomorowego lub przerostem lewej komory serca (LV) [16].

Dokładne określenie charakteru objawów może potwierdzić rozpoznanie CAD i może być pomocne w planowaniu leczenia. Nasilanie się dolegliwości podczas wysiłku fizycznego lub ich ustępowanie w spoczynku bądź po przyjęciu azotanów wskazuje na chorobę niedokrwienną. Istotne znaczenie ma identyfikacja schorzeń mogących nasilać lub wywoływać NSTEMI-ACS, takich jak niedokrwistość, zakażenie, zapalenie, gorączka i zaburzenia metaboliczne lub hormonalne (zwłaszcza zaburzenia czynności tarczycy).

Stwierdzenie pewnych cech klinicznych u chorych z objawami zwiększa prawdopodobieństwo CAD, a tym samym NSTEMI-ACS. Należą do nich: starszy wiek, płeć męska, dodatni wywiad rodzinny i potwierdzona miażdżycza naczyń pozasercowych, na przykład tętnic obwodowych lub szyjnych. Prawdopodobieństwo NSTEMI-ACS zwiększa również obecność czynników ryzyka, szczególnie cukrzyca i niewydolność nerek, oraz wcześniejsze występowanie zdarzeń wieńcowych [np. MI, przeszłona interwencja wieńcowa (PCI), chirurgiczne pomostowanie aortalno-wieńcowe (CABG)].

3.2. METODY DIAGNOSTYCZNE

3.2.1. Badanie przedmiotowe

W badaniu przedmiotowym często nie stwierdza się żadnych odchyśleń od normy. Objawy niewydolności serca lub zaburzeń hemodynamicznych powinny skłonić lekarza do jak najszybszego zdiagnozowania chorego i wdrożenia terapii. Ważnym celem badania przedmiotowego jest wykluczenie pozasercowych przyczyn bólu w klatce piersiowej i chorób serca niemających niedokrwienną etiologię (np. zatorowości płucnej, rozwarstwienia aorty, zapalenia osierdzia, choroby zastawkowej) lub innych pozasercowych schorzeń mogących powodować dolegliwości bólowe (np. odmy opłucnowej, zapalenia płuc lub wysięku opłucnowego). Różnice wartości ciśnienia tętniczego między górnymi i dolnymi kończynami, nieregularne tętno, szmer sercowy, szmer tarcia osierdzio-wego lub opłucnowego, tkliwość palpacyjna i wyczuwalny patologiczny opór w jamie brzusznej sugerują rozpoznanie inne niż NSTEMI-ACS. Inne nieprawidłowości, takie jak bledałość, wzmożona potliwość lub drżenie, mogą wskazywać na niedokrwistość lub nadczynność tarczycy.

3.2.2. Elektrokardiogram

Podstawowym badaniem diagnostycznym w ocenie chorych z podejrzeniem NSTEMI-ACS jest 12-odprowadzeniowe spoczynkowe EKG. Należy je wykonać w ciągu 10 minut od

pierwszego kontaktu pacjenta z personelem medycznym (od zgłoszenia się chorego na oddział ratunkowy lub od pierwszego kontaktu z zespołem pomocy przedszpitalnej), a zapis EKG musi być niezwłocznie zinterpretowany przez wykwalifikowanego lekarza [17]. Nieprawidłowości charakterystyczne dla NSTEMI-ACS to obniżenie lub przemijające uniesienie odcinka ST i/lub zmiany załamka T [6, 18]. Stwierdzenie przetrwałego (> 20 min) uniesienia odcinka ST sugeruje STEMI, który wymaga innego leczenia [2]. Jeśli pierwszy zapis EKG jest prawidłowy lub nieokreślony, należy wykonać dodatkowe badanie w czasie odczuwania przez chorego dolegliwości i porównać je z zapisem zarejestrowanym w okresie bezobjawowym [18]. Jeśli są dostępne wcześniejsze zapisy EKG, warto je porównać z aktualnym zapisem, zwłaszcza w przypadku pacjentów ze współistniejącymi schorzeniami kardiologicznymi, takimi jak przerost LV lub przebyty MI. Należy powtórzyć badanie EKG przynajmniej po (3 godz.), 6–9 i 24 godzinach od pojawienia się pierwszych objawów i natychmiast w przypadku nawrotu bólu w klatce piersiowej lub wystąpienia innych objawów. Zaleca się również wykonanie badania EKG przed wypisaniem pacjenta do domu.

Należy pamiętać, że zupełnie prawidłowy zapis EKG nie wyklucza NSTEMI-ACS. Szczególnie niedokrwienie w obszarze unaczynienia tętnicy okalającej lub izolowane niedokrwienie prawej komory często nie powoduje zmian w zwykłym 12-odprowadzeniowym EKG, lecz może być wykryte w odprowadzeniach V_7-V_9 i w odprowadzeniach V_{3R} i V_{4R} [18]. Czasami podczas epizodów niedokrwienia pojawia się okresowy blok pęczka Hisa.

Standardowe spoczynkowe EKG nie odzwierciedla w pełni dynamicznej natury zakrzepicy tętnic wieńcowych i niedokrwienia mięśnia sercowego. Prawie 2/3 wszystkich epizodów niedokrwiennych w okresie niestabilności przebiega bezobjawowo i dlatego szanse na ich wykrycie za pomocą standardowego EKG są niewielkie. Cennym narzędziem diagnostycznym jest ciągłe monitorowanie zapisu EKG z komputerową analizą odcinka ST w 12 odprowadzeniach.

3.2.3. Biomarkery

Troponiny sercowe odgrywają główną rolę w ustalaniu rozpoznania i stratyfikacji ryzyka oraz umożliwiają różnicowanie między NSTEMI i niestabilną dławicą piersiową. Oznaczenie stężenia troponin jest metodą o większej swoistości i czułości niż zbadanie tradycyjnych enzymów sercowych, takich jak kinaza keratynowa (CK), jej izoenzym MB (CK-MB) i mioglobina. Podwyższenie stężenia troponin odzwierciedla uszkodzenie komórek miokardium, które w przypadku NSTEMI-ACS może być spowodowane zatorowością dystalną skrzeplinami zawierającymi dużo płytek krwi, pochodzącymi z pękniętej blaszki miażdżycowej. Troponiny można zatem uznać za zastępczy marker aktywnego procesu powstawania skrzepliny [19]. W sytuacji niedokrwienia mięśnia sercowego (ból klatki piersiowej, zmiany w EKG lub nowe zaburzenia ruchomości ścian serca) zwiększenie stężenia troponin wskazuje na MI [18].

U pacjentów z MI stężenie troponin zaczyna wzrastać po około 4 godzinach od wystąpienia objawów. Podwyższone wartości troponin mogą utrzymywać się przez 2 tygodnie, co jest spowodowane proteolizą aparatu kurczliwego komórek miokardium. W NSTEMI-ACS występuje niewielkie zwiększenie stężenia troponin trwające 48–72 godzin. Nie ma zasadniczych różnic w tym względzie między troponiną T i troponiną I. Rozbieżności wyników badań tłumaczy się odmiennymi kryteriami włączenia, różnymi schematami pobierania próbek i przyjmowaniem innych punktów odcięcia stężeń troponin.

W warunkach klinicznych najbardziej przydatne są testy pozwalające z dużym prawdopodobieństwem wykluczyć (wartość prognostyczna ujemna) lub prawidłowo rozpoznać ACS (wartość prognostyczna dodatnia). Za próg diagnostyczny MI uznaje się wartości stężeń troponin na poziomie 99. percentyla w kontrolnej populacji osób zdrowych (górną granicą normy), przy zastosowaniu testów, których błąd precyzji (współczynnik zmienności) wynosi $\leq 10\%$ dla górnej granicy normy [18]. Zasadność przyjęcia takiego punktu odcięcia potwierdzono w kilku badaniach [20, 21]. Wiele starszych testów do oznaczania troponin T i I nie spełniało kryteriów precyzji. Ostatnio wprowadzono wysokoczułe i ultraczułe testy, które cechują się 10–100-krotnie niższym poziomem wykrywalności i są wystarczająco precyzyjne. Dzięki temu obecnie częściej i wcześniej wykrywa się MI u pacjentów z bólem w klatce piersiowej [20, 21]. Przewagę nowych testów, zwłaszcza w krótkim okresie od wystąpienia bólu, wykazano w badaniach prospektywnych [20, 21]. Wartość prognostyczna ujemna pojedynczego oznaczenia troponin przy przyjęciu chorego na oddział ratunkowy wynosi $> 95\%$, a zatem jest co najmniej tak wysoka jak w przypadku serii pomiarów z zastosowaniem starszych testów. Fałszywie ujemne wyniki mogą się zdarzyć tylko w przypadku osób, u których oznaczenie wykonano w bardzo krótkim czasie od wystąpienia objawów. Przeprowadzenie kolejnego badania w ciągu 3 godzin od zgłoszenia się chorego zwiększa do 100% czułość wykrywania MI [22, 23].

Dzięki poprawie czułości metody analitycznej można wykryć niskie stężenia troponin u osób ze stabilną dławicą piersiową [24, 25] oraz u zdrowych osób [26]. Nie poznano dostatecznie mechanizmów leżących u podstaw uwalniania troponin w tych przypadkach, jednak stwierdzenie jakiegokolwiek oznaczalnego stężenia troponin wiąże się z niekorzystnym rokowaniem [24]. Aby utrzymać swoistość oznaczania troponin w wykrywaniu MI, należy obecnie ustalić, czy wzrost ich stężenia ma charakter przewlekły czy ostry. W różnicowaniu między ostrym a przewlekłym uszkodzeniem miokardium istotne znaczenie ma wielkość zmiany w stosunku do wartości początkowych. Nadal dyskutuje się, jaka zmiana stężeń w stosunku do wartości wyjściowych jest istotna diagnostycznie. Zwłaszcza w zakresie wartości granicznych zmiana musi być większa od naturalnej zmienności biologicznej i powinna być ustalona dla każdego testu [27].

Tabela 3. Pozawieńcowe przyczyny wzrostu stężenia troponin (pogrubioną czcionką zaznaczono najważniejsze rozpoznania różnicowe)

• Przewlekła lub ostra niewydolność nerek
• Ciężka zastoinowa niewydolność serca — ostra i przewlekła
• Przełom nadciśnieniowy
• Tachy- lub bradyarytmie
• Zatorowość płucna , ciężkie nadciśnienie płucne
• Choroby zapalne, np. zapalenie mięśnia sercowego
• Ostra choroba neurologiczna, w tym udar mózgu lub krwotok podpajęczynówkowy
• Rozwarstwienie aorty, choroba zastawki aortalnej lub kardiomiopatia przerostowa
• Urazy serca, ablacja, stymulacja, kardiowersja i biopsja endomiokardialna
• Niedoczynność tarczycy
• Zespół balotującego koniuszka (kardiomiopatia Tako-Tsubo)
• Choroby z naciekaniami miokardium, np. amyloidoza, hemochromatoza, sarkoidoza, twardzina
• Toksyczne działanie leków, np. adriamycyny, 5-fluorouracylu, herceptyny, jad węża
• Oparzenia, jeśli obejmują $> 30\%$ powierzchni ciała
• Rabdomioliza
• Chorzy w stanie krytycznym, zwłaszcza z niewydolnością oddechową lub sepsą

Inne zagrażające życiu choroby objawiające się bólem w klatce piersiowej, takie jak tętniak rozwarstwiający aorty lub zator tętnicy płucnej, mogą również powodować zwiększenie stężenia troponin i zawsze należy je uwzględnić w diagnostyce różnicowej. Przyczyną podwyższonego stężenia troponin sercowych może być także uszkodzenie mięśnia sercowego niezwiązane z chorobą wieńcową (tab. 3). Świadczy to o wysokiej czułości tych białek jako wskaźnika uszkodzenia komórek miokardium i nie powinno się uznawać takiego wyniku za fałszywie dodatni. Faktycznie „fałszywie dodatnie” wyniki wykazano w przypadku miopatii mięśni szkieletowych i przewlekłej niewydolności nerek. Zwiększone stężenie troponin często występuje u chorych ze stężeniem kreatyniny w surowicy wynoszącym $> 2,5$ mg/dl ($221 \mu\text{mol/l}$), u których nie potwierdzono ACS, i również wiąże się z niekorzystnym rokowaniem [28, 29].

Przyłóżkowe testy do oznaczania biomarkerów

Najważniejsze znaczenie ma szybkie rozpoznanie NSTEMI-ACS i wdrożenie odpowiedniego leczenia. Testy przyłóżkowe umożliwiają oznaczenie biomarkerów w najkrótszym czasie [30]. Należy je przeprowadzić, jeśli centralne laboratorium nie może zapewnić dostarczenia wyników badań w ciągu 60 minut [31]. Do odczytania wyników testów przyłóżkowych nie potrzeba szczególnych umiejętności ani długiego szkolenia.

Dlatego badanie to mogą przeprowadzić różni członkowie zespołu leczącego po odpowiednim przeszkoleniu. Jednak w związku z tym, że w większości jakościowych oznaczeń odczytu dokonuje się wzrokowo, wyniki zależą od obserwatora. Dostępne są również optyczne urządzenia podające wynik w postaci ilościowej, dostosowane do potrzeb oddziałów pomocy doraźnej. Wyniki dodatnie są zwykle wiarygodne. Jednak w przypadku uzyskania wyniku ujemnego u osoby z podejrzeniem niestabilnej CAD, badanie należy powtórzyć po pewnym czasie i zweryfikować wynik w centralnym laboratorium. Ostatnio wykazano, że szybki protokół wykluczający (2 godz.), obejmujący przyłóżkowe oznaczenie biomarkerów, skale oceny ryzyka i EKG, jest bezpieczną metodą identyfikowania grupy osób z niskim ryzykiem [32].

3.2.4. Badania obrazowe

Nieinwazyjne badania obrazowe

Najważniejszym nieinwazyjnym badaniem obrazowym w sytuacji ostrego niedokrwienia jest echokardiografia, ponieważ jest powszechnie i szybko dostępna. Badanie to umożliwia łatwą i dokładną ocenę funkcji skurczowej LV, która jest parametrem o dużej wartości prognostycznej u pacjentów z CAD. Doświadczony echokardiografista potrafi wykryć przejściową hipokinezę lub akinezę poszczególnych segmentów podczas niedokrwienia. Ponadto badanie to jest przydatne w diagnostyce różnicowej, gdyż umożliwia identyfikację innych branych pod uwagę chorób, takich jak rozwarstwienie aorty, zator tętnicy płucnej, stenoza aortalna, kardiomiopatia przerostowa lub wysięk osierdziowy [33]. Dlatego na oddziałach pomocy doraźnej lub oddziałach dla pacjentów z bólem w klatce piersiowej należy rutynowo stosować echokardiografię u wszystkich chorych z bólem w klatce piersiowej.

U chorych z niediagnostycznym zapisem EKG z 12 odprowadzeń i ujemnym wynikiem oznaczenia biomarkerów sercowych, u których podejrzewa się ACS, można przeprowadzić obrazowe badanie obciążeniowe, pod warunkiem że u pacjenta nie występuje ból w klatce piersiowej. Echo-kardiografię obciążeniową stosowano w różnych badaniach i wykazano wysoką ujemną wartość prognostyczną tej metody i/lub bardzo dobre rokowanie w przypadku prawidłowego wyniku [34].

Rezonans magnetyczny serca (CMR) umożliwia połączenie oceny czynności i perfuzji z wykrywaniem blizn pozawałowych podczas jednej sesji, jednak ta technika obrazowania nie jest jeszcze powszechnie dostępna. W wielu badaniach wykazano przydatność obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (MRI) w wykluczaniu lub wykrywaniu ACS [35]. Ponadto CMR pozwala ocenić żywotność mięśnia sercowego i wykryć jego zapalenie.

Również scyntygrafia perfuzyjna mięśnia sercowego jest metodą użyteczną, ale nie jest powszechnie dostępna przez 24 godziny. Wykazano, że scyntygrafia spoczynkowa jest

przydatna do wstępnej selekcji chorych z bólem w klatce piersiowej bez zmian w EKG lub wykładników niedokrwienia bądź dokonującego się MI [36]. Porównanie powysiłkowej scyntyigrafii perfuzyjnej z badaniem spoczynkowym (badanie *stress-rest*) ma tę zaletę, że dostarcza informacji na temat indukowanego niedokrwienia miokardium.

Wielorządowej tomografii komputerowej (CT) nie używa się obecnie do wykrywania niedokrwienia, ale umożliwia ona bezpośrednią wizualizację naczyń wieńcowych. Dlatego to badanie może wykluczyć CAD. W wielu doniesieniach opisywano wysoką ujemną wartość prognostyczną tej metody i/lub bardzo dobre rokowanie w przypadku prawidłowego obrazu [37–41]. Jak z tego wynika, angiografia tomografii komputerowej może być przydatna do wykluczenia ACS lub innych przyczyn bólu w klatce piersiowej, wymaga jednak odpowiednich kwalifikacji.

Inwazyjne badania obrazowe (koronarografia)

Koronarografia dostarcza unikatowych danych na temat obecności i zaawansowania CAD i dlatego wciąż pozostaje metodą referencyjną. Zaleca się wykonanie angiogramów przed i po dowieńcowym podaniu leków o działaniu wazodylatacyjnym (azotanów) w celu zmniejszenia skurczu naczyń i ograniczenia składowej dynamicznej, która często występuje w ACS. U chorych niestabilnych hemodynamicznie (np. z obrzękiem płuc, hipotonią czy zagrażającymi życiu zaburzeniami rytmu) może być wskazane przeprowadzenie badania po wprowadzeniu balonu do kontrapulsacji wewnątrzaoortalnej, ograniczenie liczby iniekcji dowieńcowych, i niewykonywanie angiografii LV. U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka i u osób, u których rozpoznanie różnicowe jest niejasne (patrz rozdz. 5.4), należy pilnie przeprowadzić koronarografię w celach diagnostycznych. Identyfikacja ostrej niedrożności tętnicy wieńcowej (np. tętnicy okalającej) jest szczególnie ważna u chorych z utrzymującymi się objawami lub istotnie podwyższonym stężeniem troponin, ale bez istotnych diagnostycznie zmian w EKG.

Dane z badań TIMI-3B [42] i FRISC-2 [43] wskazują, że 30–38% osób z niestabilną dławicą piersiową ma chorobę jednonaczyniową, a 44–59% ma chorobę wielonaczyniową (zwężenie światła naczynia o > 50%). Zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej występuje u 4–8% chorych. Pacjenci z chorobą wielonaczyniową oraz chorzy ze zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej są obarczeni najwyższym ryzykiem poważnych zdarzeń wieńcowych. Na podstawie wyniku koronarografii w połączeniu ze zmianami w EKG i odcinkowymi zaburzeniami ruchomości ściany serca często możliwe jest zidentyfikowanie lokalizacji zwężenia będącego przyczyną niedokrwienia. Typowe cechy w angiografii to ekscentryczność, nieregularne brzegi, owrzodzenie, przymglenie i ubytki wypełnienia sugerujące obecność skrzepliny w świetle tętnicy wieńcowej. W przypadku gdy trudno określić wielkość zwężenia, metodami pomocnymi w podjęciu decyzji dotyczącej strategii leczenia są ultrasonografia wewnątrznaczyniowa i po-

Tabela 4. Choroby serca i schorzenia pozasercowe mogące imitować ostre zespoły wieńcowe bez uniesienia odcinka ST

Sercowe	Płucne	Hematologiczne	Naczyniowe	Żołądkowo-jelitowe	Ortopedyczne/ /infekcyjne
Zapalenie mięśnia sercowego	Zatorowość płucna	Przełom w niedokrwistości sierpowatokrwinkowej	Rozwarstwienie aorty	Skurcz przełyku	Dyskopatia szyjna
Zapalenie osierdzia	Zawał płuca	Niedokrwistość	Tętniak aorty	Zapalenie przełyku	Złamanie żebra
Kardiomiopatia	Zapalenie płuc, zapalenie opłucnej		Choroba naczyniowo-mózgowa	Wrzód trawienny	Uraz/zapalenie mięśni
Choroba zastawkowa	Odma opłucnowa			Zapalenie trzustki	Zapalenie chrząstek żebrowych
Kardiomiopatia Tako-Tsubo				Zapalenie pęcherzyka żółciowego	Pólpasiec
Uraz serca					

miar cząstkowej rezerwy przepływu (FFR) przeprowadzone ponad 5 dni po incydencie niedokrwienia [44].

Wybór miejsca założenia dostępu naczyniowego zależy od doświadczenia operatora i preferencji danego ośrodka, jednak ze względu na duży wpływ powikłań krwotocznych na rokowanie u pacjentów z podwyższonym ryzykiem krwawień, wybór ten może mieć istotne znaczenie. Wykazano, że dostęp przez tętnicę promieniową wiąże się z mniejszym ryzykiem krwawienia niż dostęp przez tętnicę udową i dlatego należy go wybierać u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, pod warunkiem że operator ma wystarczające doświadczenie. Dostęp przez tętnicę promieniową oznacza mniejsze ryzyko krwawień, jednak kosztem większej dawki promieniowania dla pacjenta i personelu medycznego [45]. Dostęp przez tętnicę udową może być preferowany u chorych niestabilnych hemodynamicznie, ponieważ ułatwia zastosowanie kontrastacji wewnątrzaoortalnej.

3.3. ROZPOZNANIE RÓŻNICOWE

Wiele chorób serca i schorzeń pozasercowych może imitować NSTEMI-ACS (tab. 4). W przewlekłych chorobach serca, na przykład kardiomiopatii przerostowej lub chorobie zastawkowej (stenoza lub niedomykalność zastawki aortalnej), mogą występować objawy typowe dla NSTEMI-ACS, podwyższenie stężeń biomarkerów sercowych i zmiany w EKG [46]. Czasami napadowe migotanie przedsionków (AF) imituje ACS. Ze względu na fakt, że u części chorych może współwystępować CAD, proces diagnostyczny bywa trudny.

W zapaleniu mięśnia sercowego, osierdzia lub obu jednocześnie o różnej etiologii mogą występować dolegliwości bólowe przypominające typowe dla NSTEMI-ACS ból dławicowy, a także podwyższone stężenia biomarkerów sercowych, zmiany w EKG i zaburzenia ruchomości ścian serca. Często poprzedzają je lub towarzyszą im objawy grypopodobne i gorączka przypisywane zakażeniom górnych dróg oddechowych. Jednak zakażenia, szczególnie górnych dróg

oddechowych, również mogą poprzedzać lub towarzyszyć NSTEMI-ACS. Często ostateczne rozpoznanie zapalenia mięśnia sercowego lub mięśnia sercowego i osierdzia jest możliwe dopiero podczas hospitalizacji chorego.

Należy wykluczyć pozasercowe choroby zagrażające życiu. Jedną z nich jest zator tętnicy płucnej, który może objawiać się dusznością, bólem w klatce piersiowej, zmianami w EKG oraz podwyższonymi stężeniami biomarkerów sercowych, podobnie jak w NSTEMI-ACS. Jako preferowane testy diagnostyczne zaleca się oznaczenie stężenia D-dimerów, echokardiografię i CT. Alternatywną techniką obrazowania może być angiografia MRI tętnic płucnych, jeżeli jest dostępna. Kolejnym schorzeniem, które należy uwzględnić jako ważne rozpoznanie różnicowe, jest rozwarstwienie aorty. Ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST może być powikłaniem rozwarstwienia aorty, w przypadku gdy obejmuje ono tętnice wieńcowe. Również udarowi mózgu mogą towarzyszyć zmiany w EKG, zaburzenia ruchomości ścian serca i podwyższone stężenia biomarkerów sercowych. Jednocześnie w pojedynczych przypadkach jedynymi sygnałami niedokrwienia mięśnia sercowego mogą być nietypowe objawy, takie jak ból i zawroty głowy.

4. Rokowanie

Ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST jest niestabilną chorobą naczyń wieńcowych charakteryzującą się skłonnością do nawrotów niedokrwienia i innych powikłań mogących w perspektywie krótko- lub długoterminowej prowadzić do zgonu lub MI. Leczenie, które obejmuje stosowanie preparatów przeciwniedokrwiennych i przeciwzakrzepowych oraz różnych procedur rewaskularyzacyjnych, ma na celu prewencję lub ograniczenie częstości takich powikłań i poprawę stanu klinicznego. U każdego chorego należy wybrać moment zastosowania określonych interwencji oraz ich intensywność w zależności od indywidualnego profilu ryzyka. W związku

z tym, że wiele metod leczenia powoduje zwiększenie ryzyka powikłań krwotocznych, należy przeanalizować stosunek ryzyka i korzyści indywidualnie dla każdego chorego. Ponieważ NSTEMI-ACS wiąże się z wieloma zagrożeniami, a ryzyko jest największe w pierwszych godzinach od jego wystąpienia, należy dokonać oceny ryzyka jak najszybciej od momentu pierwszego kontaktu chorego z personelem medycznym. Ocena ryzyka powinna odbywać się w sposób ciągły do czasu wypisania chorego ze szpitala, aby w każdej chwili można było na jej podstawie odpowiednio zmodyfikować terapię. Specjalne oddziały obserwacyjne dla pacjentów z bólem w klatce piersiowej lub oddziały intensywnej opieki kardiologicznej mogą poprawić opiekę nad chorymi z ACS [47]. Nawet po wypisaniu ze szpitala chorzy z NSTEMI-ACS są obciążeni zwiększonym ryzykiem i wymagają szczególnej uwagi.

4.1. KLINICZNA OCENA RYZYKA

Oprócz uniwersalnych czynników ryzyka, takich jak podeszły wiek, cukrzyca, niewydolność nerek i inne choroby współistniejące, wysoką wartość prognostyczną dla wczesnego rokowania mają początkowe objawy. Dolegliwości występujące w spoczynku wiążą się z gorszym rokowaniem niż w przypadku, gdy pojawiają się one jedynie podczas wysiłku. U chorych, u których dolegliwości mają charakter okresowy, niekorzystny wpływ na rokowanie ma również częstsze występowanie objawów niedokrwienia w okresie poprzedzającym ACS. Tachykardia, hipotonia lub niewydolność serca stwierdzone przy przyjęciu do szpitala wskazują na złe rokowanie i wymagają szybkiego postawienia diagnozy i wdrożenia leczenia [48–50]. U młodszych pacjentów zgłaszających się z powodu ACS można brać pod uwagę zażywanie kokainy, co wiąże się z większym uszkodzeniem mięśnia sercowego i częstszym występowaniem powikłań [51].

4.2. WSKAŹNIKI ELEKTROKARDIOGRAFICZNE

Wstępne EKG wykonane przy przyjęciu ma znaczenie prognostyczne w ocenie wczesnego ryzyka. U chorych, u których zapis EKG przy przyjęciu do szpitala jest prawidłowy, rokowanie jest lepsze niż u osób z ujemnymi załamkami T. U pacjentów z obniżeniem odcinka ST rokowanie jest jeszcze gorsze i zależy od charakteru i nasilenia zmian w EKG [52, 53]. Liczba odprowadzeń, w których występuje obniżenie odcinka ST, a także stopień jego obniżenia świadczą o rozległości i ciężkości niedokrwienia i korelują z rokowaniem [52]. Znaczenie rokownicze ma również obniżenie odcinka ST $\geq 0,05$ mV w co najmniej dwóch sąsiednich odprowadzeniach, które przy określonym obrazie klinicznym sugeruje NSTEMI-ACS. Niewielkie ($0,05$ mV) obniżenie odcinka ST może być trudne do zmierzenia w praktyce klinicznej. Bardziej istotne prognostycznie jest obniżenie odcinka ST o $> 0,1$ mV, które wiąże się z częstością zgonów i MI w ciągu pierwszego roku wynoszącą 11%. Obniżenie odcinka ST o $> 0,2$ mV powoduje niemal 6-krotne zwiększenie ryzyka zgonu [53]. Osoby, u których występuje obniżenie odcinka ST w połączeniu z jego

przemijającym uniesieniem, stanowią podgrupę chorych, u których ryzyko może być jeszcze większe.

U chorych z obniżeniem odcinka ST ryzyko kolejnych zdarzeń sercowych jest wyższe niż u osób z izolowanym odwróceniem załamka T ($> 0,1$ mV) w odprowadzeniach z dominującym załamkiem R, które z kolei są obciążone większym ryzykiem niż osoby z prawidłowym EKG przy przyjęciu do szpitala. Wyniki niektórych badań podważyły prognostyczną wartość izolowanego odwrócenia załamka T. Jednak głęboki symetryczny ujemny załamek T w odprowadzeniach przedsercowych często wiąże się z istotnym zwężeniem proksymalnego odcinka gałęzi przedniej zstępującej lub pnia lewej tętnicy wieńcowej.

Inne cechy, na przykład uniesienie odcinka ST ($> 0,1$ mV) w odprowadzeniu aVR, wskazują z dużym prawdopodobieństwem na zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej lub chorobę trójnaczyńową i wiążą się z gorszym rokowaniem [53].

Próby obciążeniowe w celu wykrywania niedokrwienia

U chorych, u których utrzymuje się typowy ból niedokrwienno-wywołany w spoczynku, nie należy przeprowadzać żadnych badań obciążeniowych. Jednak próba obciążeniowa mająca na celu wywołanie niedokrwienia ma wartość prognostyczną i dlatego warto ją wykonać u chorych z niediagnostycznym EKG przed wypisaniem ze szpitala, pod warunkiem że nie mają dolegliwości bólowych ani objawów niewydolności serca, a stężenia biomarkerów są u nich prawidłowe (należy powtórzyć badanie). Wcześniej przeprowadzone próby obciążeniowe mają wysoką wartość prognostyczną ujemną. Parametry odzwierciedlające kurczliwość miokardium mają co najmniej takie samo znaczenie prognostyczne jak parametry będące wskaźnikami niedokrwienia, ale najwyższą wartość prognostyczną można uzyskać, gdy analizuje się je łącznie [54, 55].

Ciągłe monitorowanie odcinka ST

W badaniach, w których stosowano ciągle monitorowanie odcinka ST, u 15–30% chorych z NSTEMI-ACS stwierdzono przemijające zmiany odcinka ST, najczęściej jego obniżenie. U tych osób występuje zwiększone ryzyko kolejnych zdarzeń sercowych, w tym zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [56]. Monitorowanie odcinka ST pozwala uzyskać niezależne dane prognostyczne uzupełniające informacje z zapisu spoczynkowego EKG, oznaczenia stężenia troponin i badania klinicznego [56, 57].

4.3. BIOMARKERY

Biomarkery odzwierciedlają różne aspekty patofizjologiczne NSTEMI-ACS, takie jak uszkodzenie komórek mięśnia sercowego, zapalenie, aktywacja płytek krwi i pobudzenie neurohormonalne. W ocenie wczesnego (30 dni) ryzyka wystąpienia MI i zgonu preferuje się oznaczenie troponin T i I [30, 58]. Wartość prognostyczną troponin potwierdzono również w odniesieniu do rokowania odległego (rok i dłużej). Chorzy z NSTEMI, u których podwyższone są tylko stężenia

troponin, bez wzrostu stężenia CK-MB (i którzy stanowią ok. 28% całej populacji chorych z NSTEMI), mimo że często nie są wystarczająco intensywnie leczeni, cechują się wyższym profilem ryzyka i mniejszą śmiertelnością wewnątrzszpitalną niż osoby z podwyższonymi stężeniami obu markerów [59]. Przyrost ryzyka związany z podwyższeniem stężenia troponin jest niezależny i addytywny w stosunku do innych czynników ryzyka, takich jak zmiany w spoczynkowym lub ciągłym zapisie EKG bądź markery aktywności zapalnej [60]. Identyfikacja osób z podwyższonym stężeniem troponin może również pomóc w wyborze odpowiedniego leczenia u chorych z NSTEMI-ACS. Jednak nie należy podejmować decyzji wyłącznie na podstawie stężenia troponin jako jedyne kryterium diagnostyczne, ponieważ śmiertelność wewnątrzszpitalna w niektórych podgrupach chorych z ujemnym wynikiem ich oznaczenia może wynosić nawet 12,7% [61].

Ze względu na małą czułość w odniesieniu do MI pojedynczy ujemny wynik testu przy pierwszym kontakcie z pacjentem nie wystarcza do wykluczenia NSTEMI-ACS, gdyż u wielu chorych wzrost stężenia troponin wykrywa się dopiero po kilku godzinach. Dlatego należy powtórzyć badanie po 6–9 godzinach [27, 30]. Wprowadzone ostatnio metody oznaczania troponin o wysokiej czułości pozwalają skuteczniej wyłonić osoby z grupy ryzyka, umożliwiają wiarygodną i szybką ocenę rokowania oraz wdrożenie szybkiego protokołu wykluczającego (3 godz. od wystąpienia objawów). Szczegółowe informacje zamieszczono w rozdziale 3.2.3 i na rycinie 5.

Podstawowe znaczenie we wstępnej stratyfikacji ryzyka mają troponiny sercowe, jednak oceniano również wiele innych biomarkerów pod kątem możliwości uzyskania dodatkowych danych prognostycznych. Dwa spośród nich, białko C-reaktywne oznaczane wysokoczułą metodą (hsCRP) i peptyd natriuretyczny typu B (BNP), zostały zweryfikowane w różnych grupach chorych i są rutynowo stosowane w diagnostyce.

Peptydy natriuretyczne, takie jak BNP i N-końcowy fragment jego prohormonu (NT-proBNP), są bardzo czułymi i dość swoistymi markerami dysfunkcji LV. Mocne dowody z badań retrospektywnych dotyczących NSTEMI-ACS wskazują, że w grupie chorych z podwyższonym stężeniem BNP lub NT-proBNP odsetek zgonów jest 3–5-krotnie wyższy niż u osób, u których te stężenia są niższe, niezależnie od wyników oznaczenia troponin i hsCRP [62]. Stężenie peptydów natriuretycznych silnie wiąże się z ryzykiem zgonu nawet po skorygowaniu względem wieku, klasy Killipa i frakcji wyrzutowej LV (LVEF) [60]. Wyniki pomiarów wykonanych kilka dni po wystąpieniu objawów mają większą wartość prognostyczną niż wartości uzyskane przy przyjęciu do szpitala. Peptydy natriuretyczne są markerami przydatnymi na oddziale ratunkowym do oceny pacjentów z bólem w klatce piersiowej lub dusznością; wykazano, że są pomocne w różnicowaniu sercowych i pozasercowych przyczyn duszności. Jednak jako

markery prognozy długoterminowej mają ograniczoną wartość we wstępnej stratyfikacji ryzyka i wyborze wstępnej strategii terapeutycznej u chorych z NSTEMI-ACS [62].

Śród licznych markerów zapalenia badanych w ciągu ostatniej dekady tym, któremu poświęcono najwięcej uwagi, jest stężenie hsCRP. Wykazano, że wiąże się ono z występowaniem niepożądanych zdarzeń. Istnieją przekonujące dowody, że nawet u chorych z NSTEMI-ACS z ujemnym wynikiem oznaczenia troponin podwyższone stężenie hsCRP (> 10 mg/l) jest czynnikiem prognostycznym śmiertelności odległej (od > 6 miesięcy do 4 lat) [60, 63, 64]. Wyniki badania FRISC potwierdziły, że podwyższone stężenia hsCRP wiążą się ze zwiększoną śmiertelnością w czasie incydentu niedokrwiennego i jej stałym wzrostem w ciągu kolejnych 4 lat [65]. Zależność tę obserwowano również w dużych kohortach chorych poddanych planowej PCI. Największe ryzyko występuje u pacjentów, u których stężenie hsCRP jest stale podwyższone [66]. Jednak hsCRP jest zupełnie nieprzydatne w diagnozowaniu ACS.

Hiperglikemia przy przyjęciu do szpitala jest silnym czynnikiem predyktoryjnym zgonu i niewydolności serca, nawet u osób niechorujących na cukrzycę [67, 68]. W ostatnim czasie ujawniono, że stężenie glukozy na czczo we wczesnym okresie hospitalizacji może być nawet lepszym czynnikiem predyktoryjnym niż wartości glikemii przy przyjęciu [68]. Ponadto wahania stężeń glukozy na czczo podczas pobytu w szpitalu mają duże znaczenie prognostyczne, a stale utrzymujące się nieprawidłowe wartości glikemii na czczo oznaczają szczególnie niepomyślne rokowanie [67].

Niektóre mierzone rutynowo parametry hematologiczne również są predyktorami niekorzystnej prognozy. Wyniki badań zgodnie wskazują, że chorzy z niedokrwistością są obarczeni większym ryzykiem [69, 70]. Gorsze rokowanie wiąże się również ze zwiększoną liczbą białych krwinek i zmniejszoną liczbą płytek krwi przy przyjęciu do szpitala [70].

Upośledzenie czynności nerek jest silnym niezależnym czynnikiem predyktoryjnym śmiertelności odległej u chorych z ACS [60, 71]. Stężenie kreatyniny w surowicy jest mniej wiarygodnym wskaźnikiem czynności nerek niż klirens kreatyniny (CrCl) lub szacowana filtracja kłębuszkowa (eGFR), ponieważ zależy od wielu czynników, między innymi wieku, masy ciała, masy mięśniowej, rasy i stosowanych leków. Opracowano kilka wzorów, aby poprawić dokładność oceny na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy jako parametru stosowanego w zastępstwie eGFR. Należą do nich wzór Cockcrofta-Gaulta i skrócone równanie MDRD. Śmiertelność odległa wzrasta w sposób wykładniczy wraz z obniżeniem wartości eGFR/CrCl.

Nowe biomarkery

Prowadzono badania nad wieloma markerami, które umożliwiłyby dalszą poprawę oceny ryzyka oraz wcześniejsze wykluczenie ACS. Duże możliwości wiążą się z biomarkerami bardziej swoistymi dla naczyniowych procesów zapalnych lub markerami stresu oksydacyjnego, ponieważ

lepiej odzwierciedlają mechanizmy leżące u podłoża ACS. Spośród nich największe nadzieje wiąże się z mieloperoksydazą, czynnikiem różnicowania wzrostu 15 i fosfolipazą A-2 związaną z lipoproteinami [72–75]. Na wcześniejsze rozpoznanie ACS mogą pozwolić pomiary stężeń białka wiążącego kwasy tłuszczowe [76] lub albuminy modyfikowanej niedokrwieniem [77] oraz markerów stresu endogennego (kopeptyny) [78]. Jednak nie oceniono wartości dodanej tych markerów, zwłaszcza w odniesieniu do wysokoczułych metod oznaczania troponin, dlatego jeszcze nie można zalecić ich rutynowego stosowania.

4.4. SKALE OCENY RYZYKA

Ilościowa ocena ryzyka jest pomocna przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych. Opracowano kilka skal do oceny ryzyka niedokrwienia i krwawień w różnych populacjach, odmiennych pod względem przewidywanych zdarzeń i ram czasowych. W praktyce klinicznej najbardziej praktyczne i najchętniej stosowane są proste skale ryzyka.

Skale oceny ryzyka zdarzeń klinicznych

Spośród kilku skal oceny ryzyka pozwalających oszacować prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niedokrwiniowych w perspektywie krótko- i średnioterminowej najczęściej stosuje się skalę GRACE [50] i TIMI [49]. Istnieją różnice między poszczególnymi skalami dotyczące populacji, prognozowanych zdarzeń klinicznych i ram czasowych oraz uwzględnionych czynników prognostycznych spośród wyjściowych parametrów, danych z wywiadu, objawów klinicznych lub zaburzeń hemodynamicznych, zapisu EKG, wyników badań laboratoryjnych i stosowanego leczenia.

Na podstawie bezpośredniego porównania skal oceny ryzyka [79, 80] wykazano, że skala GRACE umożliwia najlepszą stratyfikację ryzyka zarówno przy przyjęciu chorego do szpitala, jak i przy wypisie, ponieważ charakteryzuje się dużą mocą dyskryminacyjną (tab. 5). Jest ona jednak tak skomplikowana, że do obliczeń konieczne jest użycie komputera lub oprogramowania do osobistych urządzeń cyfrowych; można również skorzystać z kalkulatora dostępnego online (<http://www.outcomes.org/grace>). Jeśli uwzględni się dodatkowo stężenia biomarkerów (np. NT-proBNP), można zwiększyć moc dyskryminacyjną skali GRACE i poprawić wiarygodność prognoz długoterminowych [81].

Skala ryzyka TIMI (uwzględnia jedynie 6 zmiennych w addytywnym systemie punktowym) jest prostsza w użyciu, jednak ma mniejszą moc dyskryminacyjną niż skala GRACE [80]. Jest to spowodowane niewłączeniem podstawowych czynników ryzyka, takich jak klasa Killipa, częstotliwość rytmu serca i ciśnienie skurczowe [82].

Skale ryzyka krwawień

Krwawienie wiąże się z niekorzystnym rokowaniem u chorych z NSTEMI-ACS, dlatego należy dołożyć wszelkich starań, aby jak najbardziej ograniczyć ryzyko jego wystąpienia. Niektóre parametry mogą być pomocne w klasyfikowaniu chorych do różnych grup ryzyka poważnych krwawień w cza-

Tabela 5. Śmiertelność wewnątrzszpitalna i w okresie 6 miesięcy po wypisie [50] w grupie niskiego, pośredniego i wysokiego ryzyka według skali oceny ryzyka GRACE w populacji światowej rejestru ostrego zespołu wieńcowego

Kategoria ryzyka (tercyle)	Skala oceny ryzyka GRACE	Zgony wewnątrzszpitalne (%)
Niskie	≤ 108	< 1
Pośrednie	109–140	1–3
Wysokie	> 140	> 3
Kategoria ryzyka (tercyle)	Skala oceny ryzyka GRACE	Zgony w ciągu 6 miesięcy po wypisie ze szpitala (%)
Niskie	≤ 88	< 3
Pośrednie	89–118	3–8
Wysokie	> 118	> 8

sie hospitalizacji. Skale ryzyka krwawień opracowano na podstawie danych z rejestrów i badań kohortowych obejmujących chorych z ACS poddanych PCI. Skala CRUSADE (www.crusadebleedingscore.org/) została stworzona na podstawie danych uzyskanych w kohorcie 71 277 chorych z rejestru CRUSADE (kohorta derywacyjna), a następnie zweryfikowana w kohorcie 17 857 chorych (kohorta walidacyjna) z tego samego rejestru (tab. 6) [83]. Częstość poważnych krwawień zwiększała się stopniowo wraz ze wzrostem punktacji w skali ryzyka (ryc. 2). Statystyka C dla modelu poważnych krwawień (derywacja = 0,72; walidacja = 0,71) i skali ryzyka (derywacja = 0,71; walidacja = 0,70) miała podobną wartość. Ta skala cechuje się dużą trafnością w szacowaniu ryzyka krwawienia dzięki włączeniu zmiennych związanych z hospitalizacją i leczeniem. W skali CRUSADE nie wymieniono wieku wśród czynników predykcyjnych, lecz jest on uwzględniony we wzorze na klirens kreatyniny [83].

Kolejną skalę ryzyka krwawień opracowano na podstawie danych uzyskanych w kohorcie 17 421 chorych z ACS utworzonej z uczestników 2 badań: ACUITY i HORIZONS [84]. Wytypowano 6 niezależnych wyjściowych czynników prognostycznych (płeć żeńska, podeszły wiek, podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy, liczba białych krwinek, niedokrwistość, NSTEMI lub STEMI) i 1 zmienną związaną z leczeniem [stosowanie heparyny i inhibitorów receptorów glikoproteiny (GP) IIb/IIIa v. bivalirudyna w monoterapii]. Ta skala ryzyka pozwala wyłonić chorych, u których występuje zwiększone ryzyko krwawień niezwiązanych z CABG, i określić roczne ryzyko zgonu, jednak nie była ona walidowana w odrębnej kohorcie.

Obie skale ryzyka opracowano na podstawie danych z kohort, w których stosowano w większości lub wyłącznie dostęp przez tętnicę udową. Ich wartość prognostyczna może być mniejsza w przypadku wykorzystania dostępu przez tętnicę promieniową. Żadna skala nie może zastąpić

Tabela 6. Skala ryzyka krwawienia *Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines (CRUSADE)* [83]

Algorytm oceny ryzyka wystąpienia poważnych krwawień wewnątrzszpitalnych na podstawie rejestru CRUSADE	
Czynnik prognostyczny	Punkcja
Wyjściowy hematokryt (%)	
< 31	9
31–33,9	7
34–36,9	3
37–39,9	2
≥ 40	0
Klirens kreatyniny [ml/min]	
≤ 15	39
> 15–30	35
> 30–60	28
> 60–90	17
> 90–120	7
> 120	0
Częstotliwość rytmu serca [uderzenia/min]	
≤ 70	0
71–80	1
81–90	3
91–100	6
101–110	8
111–120	10
≥ 121	11
Płeć	
Mężczyzna	0
Kobieta	8
Objawy CHF przy przyjęciu do szpitala	
Nie	0
Tak	7
Choroby naczyniowe w wywiadzie	
Nie	0
Tak	6
Cukrzyca	
Nie	0
Tak	6
Ciężnienie skurczowe [mm Hg]	
≤ 90	10
91–100	8
101–120	5
121–180	1
181–200	3
≥ 201	5

CHF — zastoinowa niewydolność serca. Za zgodą z: *Circulation* 2009

oceny klinicznej, jest natomiast obiektywnym narzędziem do oszacowania ryzyka krwawień u poszczególnych pacjentów lub w określonych populacjach.

4.5. RYZYKO ODLEGŁE

Oprócz czynników wczesnego ryzyka, istnieje wiele innych czynników związanych z ryzykiem odległym w wieloletniej obserwacji. Mają one istotne znaczenie w weryfikowaniu wczesnej stratyfikacji ryzyka przeprowadzonej z użyciem uznanych skal ryzyka i mogą skłonić lekarzy do intensyfikacji leczenia farmakologicznego i inwazyjnego. Do tych czynników należą: powikłany przebieg kliniczny, czynność skurczowa LV, stopień zaawansowania CAD, rewaskularyzacja i rezydualne niedokrwienie potwierdzone w badaniach nieinwazyjnych.

5. Leczenie

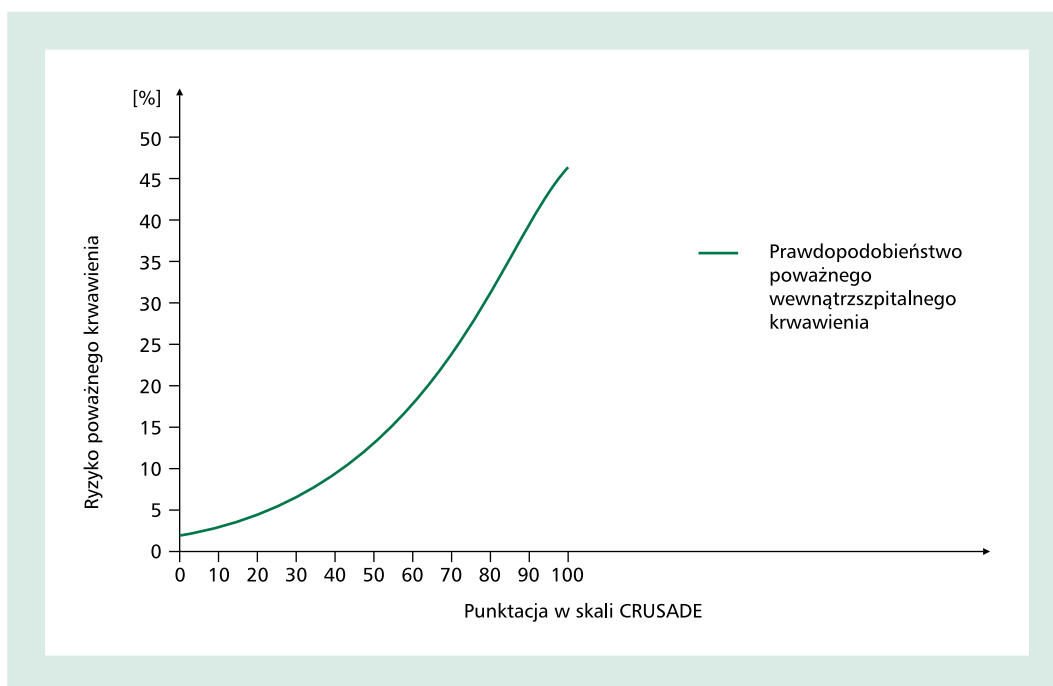
5.1. LEKI PRZECIWNIEDOKRWIENNE

Leki o działaniu przeciwniedokrwinnym zmniejszają zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen (poprzez redukcję częstotliwości rytmu serca, obniżenie ciśnienia tętniczego, zmniejszenie obciążenia wstępnego lub kurczliwości miokardium) lub zwiększają dowóz tlenu do miokardium (poprzez rozkurcz naczyń wieńcowych).

Leki β -adrenolityczne

Leki z tej grupy kompetycyjnie hamują wpływ krążących amin katecholowych na mięsień sercowy i zmniejszają zużycie tlenu przez miokardium poprzez redukcję częstotliwości rytmu serca i kurczliwości LV oraz obniżenie ciśnienia tętniczego. Dane potwierdzające korzystne działanie β -adrenolityków ekstrapolowano z wczesnych badań obejmujących chorych ze STEMI i stabilną dławicą piersiową [85, 86]. W dwóch badaniach z randomizacją przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby oceniano β -adrenolityki w porównaniu z placebo u pacjentów z niestabilną dławicą piersiową [87, 88]. Wyniki metaanalizy tych badań wskazują, że stosowanie β -adrenolityków powodowało względne zmniejszenie ryzyka (RRR) progresji do STEMI o 13% [89]. Choć w tych stosunkowo małych badaniach nie wykazano istotnego wpływu terapii β -adrenolitykami na śmiertelność u chorych z NSTEMI-ACS, można ekstrapolować na tę grupę chorych wyniki większych badań z randomizacją obejmujących osoby z MI, niezależnie od jego typu [90]. W rejestrze CRUSADE, który zawiera dane dotyczące leczenia chorych z NSTEMI/niestabilną dławicą piersiową w 509 szpitalach w okresie od 2001 do 2004 roku, u pacjentów wytypowanych przez zespół terapeutyczny do zastosowania w fazie ostrej blokady receptorów β stwierdzono zmniejszenie o 34% śmiertelności wewnątrzszpitalnej po skorygowaniu względem ryzyka (3,9% v. 6,9%; $p < 0,001$) [91].

W przeglądzie systematycznym nie znaleziono przekonujących dowodów zmniejszenia śmiertelności wewnątrzszpitalnej w wyniku wczesnego stosowania β -adrenolityków u chorych z ostrym MI lub jego podejrzeniem i skonkludowano, że dostępne dane nie potwierdzają zasadności podawania tych leków u chorych z ACS w ciągu pierwszych 8 godzin [92]. Zastrzeżenia wobec podawania β -adrenolityków są wynikiem ekstrapolacji rezultatów badania COMMIT, obejmującego



Rycina 2. Ryzyko poważnych krwawień w zależności od punktacji w skali CRUSADE (www.crusadebleedingscore.org)

głównie chorych ze STEMI, w którym zaobserwowano istotnie większą częstość przypadków wstrząsu kardiogennego u osób, u których zastosowano metoprolol (5,0%) niż w grupie kontrolnej (3,9%; $p < 0,0001$) [93]. W analizie wrażliwości wykazano, że wykluczenie z metaanalizy danych z badania COMMIT spowodowało zmianę ryzyka względnego (RR) zgonu wewnątrzszpitalnego [RR 0,86; 95-procentowy przedział ufności (CI) 0,77–0,96] na korzyść leczenia β -adrenolitykami [92].

Azotany

Stosowanie azotanów w niestabilnej dławicy piersiowej opiera się głównie na przesłankach patofizjologicznych i doświadczeniu klinicznym. Korzyści terapeutyczne wynikające z przyjmowania azotanów i leków podobnych klas, takich jak syntoniminy, wynikają z ich wpływu na naczynia obwodowe i wieńcowe. Najważniejsze korzyści terapeutyczne wiążą się prawdopodobnie z naczyniorozkurczowym działaniem na żyły, co prowadzi do zmniejszenia obciążenia wstępnego i objętości końcoworozkurczowej LV, a w efekcie do ograniczenia zużycia tlenu przez mięsień sercowy. Ponadto azotany rozszerzają prawidłowe oraz zmienione miażdżycowo tętnice wieńcowe i zwiększają przepływ w krążeniu obocznym.

Badania dotyczące stosowania azotanów w niestabilnej dławicy piersiowej były małe i miały charakter obserwacyjny. Brakuje badań z randomizacją i grupą kontrolną przyjmującą placebo, które potwierdziłyby skuteczność leków z tej grupy w zmniejszaniu ryzyka poważnych niepożądanych zdarzeń sercowych. Chociaż w starszych analizach badania TIMI-7 nie stwierdzono, aby długookresowe doustne przyjmowanie azotanów chroniło przed niestabilną dławicą lub MI [94],

to jednak dane z rejestru GRACE wskazują, że długotrwała terapia tymi lekami wiąże się ze zmianą charakteru zdarzeń niedokrwiennych — zmniejszeniem częstości STEMI na rzecz zwiększenia częstości NSTEMI-ACS — oraz z niższymi stężeniami markerów martwicy mięśnia sercowego [95].

U chorych z NSTEMI-ACS wymagających hospitalizacji azotany dożylnie są bardziej skuteczne niż podane doustnie pod względem łagodzenia objawów i regresji obniżenia odcinka ST [96]. Dawkę należy stopniowo zwiększać do momentu ustąpienia objawów (dławicy i/lub duszności) lub wystąpienia działań niepożądanych (przede wszystkim bólu głowy lub hipotonii). Ograniczeniem ciągłej terapii azotanami jest zjawisko tolerancji, które zależy zarówno od wielkości dawki, jak i czasu leczenia. Nie należy stosować azotanów u osób przyjmujących inhibitory fosfodiesterazy-5 (sildenafil, wardenafil, tadalafil) ze względu na ryzyko silnego rozszerzenia naczyń i bardzo znacznego spadku ciśnienia tętniczego.

Antagoniści wapnia

Leki z tej grupy działają rozszerzająco na naczynia krwionośne. Niektóre z nich wywierają również bezpośredni wpływ na przewodzenie przedsionkowo-komorowe i częstotliwość rytmu serca. Wyróżnia się 3 podgrupy antagonistów wapnia, różniące się budową chemiczną i efektami farmakologicznymi: pochodne dihydropirydyny (np. nifedypina), benzotiazepiny (np. diltiazem) i fenyloalkilaminy (np. weraipamil). Leki należące do poszczególnych podgrup różnią się pod względem siły działania naczyniorozkurczowego, zmniejszania kurczliwości mięśnia sercowego i hamowania przewodzenia przedsionkowo-komorowego. Pochodne

Zalecenia dotyczące diagnostyki i stratyfikacji ryzyka

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo
U pacjentów z podejrzeniem NSTEMI-ACS rozpoznanie i stratyfikacja wczesnego ryzyka niedokrwienia/krwawienia powinny się opierać na łącznej analizie wywiadu, objawów, wyników badania przedmiotowego, EKG (kilkakrotnego lub ciągłego monitorowania odcinka ST) i biomarkerów	I	A	[16, 18, 27, 30, 56–58]
Pacjentów z ACS należy przyjąć do szpitala, najlepiej do oddziału obserwacyjnego dla chorych z bólem w klatce piersiowej lub oddziału intensywnej opieki kardiologicznej	I	C	[47]
Do ustalenia rokowania i ryzyka krwawienia należy wykorzystywać uznane skale ryzyka (np. GRACE, CRUSADE)	I	B	[50, 83]
12-odprowadzeniowy EKG należy wykonać w ciągu 10 minut od pierwszego kontaktu chorego z personelem medycznym. EKG powinien zostać niezwłocznie oceniony przez doświadczonego lekarza. Badanie należy powtórzyć w przypadku nawrotu objawów oraz po 6–9 i 24 godzinach, a także przed wypisaniem chorego ze szpitala	I	B	[17, 18]
Jeśli rutynowe badanie EKG jest niejednoznaczne, zaleca się dodatkowe odprowadzenia (V_{3R} , V_{4R} , V_7 – V_9)	I	C	[18]
Należy niezwłocznie pobrać próbkę krwi na oznaczenie troponin (troponina sercowa T lub I). Wynik powinien być dostępny w ciągu 60 minut. Badanie należy powtórzyć po 6–9 godzinach, jeśli wynik pierwszego badania nie był rozstrzygający. Zaleca się wykonanie kolejnego oznaczenia troponin po 12–24 godzinach, jeśli stan kliniczny nadal sugeruje ACS	I	A	[27, 30]
Zaleca się zastosowanie szybkiego protokołu wykluczającego (0 i 3 godz.), jeśli jest dostępny wysokoczuły test troponinowy (patrz ryc. 5)	I	B	[20, 21, 23]
Zaleca się wykonanie badania echokardiograficznego u wszystkich chorych w celu oceny regionalnej i ogólnej czynności LV i potwierdzenia lub wykluczenia alternatywnych rozpoznań	I	C	–
Koronarografia jest wskazana u chorych, u których należy określić zaawansowanie CAD lub zidentyfikować zmianę będącą przyczyną niedokrwienia (patrz rozdz. 5.4)	I	C	–
Tomografię komputerową naczyń wieńcowych należy rozważyć jako alternatywę dla angiografii inwazyjnej w celu wykluczenia ACS, kiedy ryzyko CAD jest małe lub pośrednie i kiedy wynik oznaczenia troponin i EKG nie są rozstrzygające	Ila	B	[37–41]
U chorych bez nawrotu bólu w klatce piersiowej, z prawidłowym EKG, ujemnymi wynikami oznaczenia troponin sercowych i niskim poziomem ryzyka przed podjęciem decyzji o wdrożeniu procedur inwazyjnych zaleca się przeprowadzenie nieinwazyjnego badania obciążeniowego wykrywającego niedokrwienie	I	A	[35, 54, 55]

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych; NSTEMI-ACS — ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST; ACS — ostry zespół wieńcowy; LV — lewa komora; CAD — choroba wieńcowa

niedihydropirydynowe mogą wywołać blok przedsionkowo-komorowy. Nifedypina i amlodypina najsilniej, a diltiazem najsłabiej rozszerzają tętniczki obwodowe. Leki z wszystkich podgrup z podobną siłą oddziałują na rozszerzenie tętnic wieńcowych. Z tego powodu antagoniści wapnia są lekami preferowanymi u chorych z dławicą naczyniowo-skurczową. Diltiazem i werapamil cechują się podobną skutecznością w łagodzeniu objawów jak leki β -adrenolityczne i można je uznać za ich zamienniki [97, 98].

Wpływ stosowania antagonistów wapnia na rokowanie u chorych z NSTEMI-ACS oceniano jedynie w małych badaniach z randomizacją. Większość danych dotyczących pochodnych dihydropirydynowych pochodzi z badań nad nifedypiną. W żadnym z nich nie wykazano istotnych ko-

rzyści wynikających ze stosowania tego leku w pierwotnej lub wtórnej prewencji MI, natomiast odnotowano trend w kierunku szkodliwego działania; badanie HINT przerwano przed czasem, ponieważ w grupie stosującej nifedypinę odnotowano zwiększenie częstości ponownych MI w porównaniu z osobami przyjmującymi metoprolol [88]. Z kolei łączna analiza badań DAVIT-I oraz DAVIT-II, w których oceniano werapamil, wykazała istotne zmniejszenie częstości nagłych zgonów i ponownych MI oraz redukcję śmiertelności całkowitej, przy czym największe korzyści odniosły osoby z zachowaną funkcją LV [99]. Podobne trendy obserwowano w badaniach nad diltiazemem [100]. W przeciwieństwie do β -adrenolityków, w przypadku antagonistów wapnia nie występuje efekt klasy.

Inne leki przeciwdławicowe

Wykazano, że nikorandil, lek otwierający kanały potasowe, powoduje zmniejszenie częstości zdarzeń zaliczanych do głównego złożonego punktu końcowego u chorych na stabilną dławicę piersiową, jednak nigdy nie przeprowadzono badań u osób z ACS [101]. Iwabradyna selektywnie hamuje prąd rozrusznikowy w węźle zatokowym i może być stosowana u wybranych pacjentów z przeciwwskazaniami do leczenia β -adrenolitykami [102].

Ranolazyna działa przeciwdławicowo poprzez hamowanie późnego prądu sodowego. W badaniu MERLIN-TIMI 36 lek ten okazał się nieskuteczny w zmniejszaniu częstości poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, jednak ograniczał występowanie nawracających epizodów niedokrwiennych [103].

5.2. LEKI PRZECIWPŁYTKOWE

Aktywacja i agregacja płytek krwi odgrywają najważniejszą rolę w rozwoju zakrzepicy w tętnicach i dlatego te procesy są głównym celem terapeutycznym w leczeniu ACS. Terapię przeciwpłytkową należy rozpocząć możliwie szybko po postawieniu diagnozy NSTEMI-ACS, aby zmniejszyć ryzyko ostrych powikłań niedokrwiennych i nawracających incydentów zakrzepowych. Do zahamowania aktywności płytek można zastosować 3 klasy leków, z których każda ma inny mechanizm działania.

Kwas acetylosalicylowy oddziałuje na cyklooksygenazę (COX-1), hamuje produkcję tromboksanu A_2 i powoduje nieodwracalną inhibicję czynności płytek. Jednak, aby zapewnić skuteczność leczenia i zapobiec zakrzepicy naczyń wieńcowych, należy zablokować dodatkowe szlaki komplementarnej agregacji płytek krwi. Istotną rolę w aktywacji i agregacji płytek krwi odgrywa adenozyndifosforan (ADP), który wiąże się do płytkowego receptora $P2Y_{12}$ i powoduje nasilenie początkowej odpowiedzi płytek na uszkodzenie śródbłonna. Antagoniści receptora $P2Y_{12}$ są głównymi środkami terapeutycznymi w leczeniu ACS. Proleki preparatów z grupy tienopirydyn, takie jak kłopidogrel i prasugrel, podlegają aktywnej biotransformacji do cząsteczek, które wiążą się w sposób nieodwracalny z receptorem $P2Y_{12}$. Tikagrelor, lek należący do nowej klasy pochodnych pirymidyny, bez biotransformacji wiąże się w sposób odwracalny z receptorem $P2Y_{12}$ i hamuje sygnałowanie ADP oraz aktywację płytek krwi. Miejscem działania dożylnych inhibitorów receptorów GP IIb/IIIa (abciksymab, eptifibatyd, tirofiban) jest wspólny końcowy szlak agregacji płytek.

5.2.1. Kwas acetylosalicylowy

Badania przeprowadzone 30 lat temu wykazały, że kwas acetylosalicylowy zmniejsza częstość ponownych MI oraz zgonów u chorych z niestabilną dławicą piersiową [iloraz szans (OR) 0,47; CI 0,37–0,61; $p < 0,001$] [104–106]. Zaleca się dawkę wysycającą leku wynoszącą 150–300 mg w postaci zwykłej niepowlekanej tabletki [107]. Alternatyw-

Zalecenia dotyczące stosowania leków przeciwniedokrwiennych

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Písmienictwo
Doustne lub dożylnie azotany są wskazane do łagodzenia dolegliwości dławicowych; dożylnie stosowanie azotanów zaleca się u pacjentów z nawracającą dławicą piersiową i/lub objawami niewydolności serca	I	C	–
U chorych przyjętych z powodu ACS, którzy przyjmują przewlekłe β -adrenolityki, należy kontynuować terapię tymi lekami, o ile nie są w klasie Killipa \geq III	I	B	[91]
Doustne β -adrenolityki są wskazane u wszystkich chorych z dysfunkcją LV (patrz rozdz. 5.5.5), u których nie ma przeciwwskazań do ich stosowania	I	B	[86, 90, 91]
Stosowanie antagonistów wapnia w celu złagodzenia dolegliwości zaleca się u chorych, którzy już otrzymują azotany i β -adrenolityki (pochodne dihydropirydyny), oraz u osób z przeciwwskazaniami do stosowania β -adrenolityków (preparaty z grupy benzotiazepin lub pochodnych fenyloalkilaminy)	I	B	[88]
U chorych z dławicą naczyniowoskurczową zaleca się stosowanie antagonistów wapnia	I	C	–
U chorych stabilnych hemodynamicznie (klasa Killipa $<$ III) ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym i/lub tachykardią należy rozważyć podanie przy przyjęciu do szpitala dożylnych β -adrenolityków	IIa	C	[93]
Nie zaleca się stosowania nifedypiny ani innych pochodnych dihydropirydynowych, chyba że w skojarzeniu z β -adrenolitykami	III	B	[88]

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych; ACS — ostry zespół wieńcowy; LV — lewa komora serca

ną drogą podania kwasu acetylosalicylowego jest aplikacja doustna, jednak lek w tej postaci nie został dotychczas oceniony w badaniach klinicznych i nie jest wszędzie dostępny. Dobowa dawka podtrzymująca wynosząca 75–100 mg jest równie skuteczna jak większe dawki, a wiąże się z mniejszym ryzykiem niepożądanych objawów żołądkowo-jelitowych [108], które są przyczyną zaprzestania terapii u 1% chorych. Reakcje alergiczne na kwas acetylosalicylowy (wstrząs anafilaktyczny, wysypki skórne i reakcje astmatyczne) występują rzadko (< 0,5%). U niektórych pacjentów można zastosować odczulanie.

Ze względu na fakt, że kwas acetylosalicylowy nieodwracalnie hamuje COX-1, nie ma potrzeby monitorowania jego działania, chyba że stwierdzenie braku *compliance* może pomóc w postępowaniu z chorym. Niesteroïdowe leki przeciwzapalne (NSAID), na przykład ibuprofen, odwracalnie hamują COX-1 i zapobiegają nieodwracalnej inhibicji przez kwas acetylosalicylowy, a ponadto działają prozakrzepowo poprzez hamowanie COX-2. W efekcie NSAID mogą zwiększać ryzyko zdarzeń niedokrwiennych i dlatego należy unikać ich stosowania [109].

5.2.2. Inhibitory receptora P2Y₁₂

5.2.2.1. Kłopidogrel

W tabeli 7 przedstawiono ogólną charakterystykę inhibitorów receptorów P2Y₁₂. Tiklopidyna była pierwszą pochodną tienopirydiny badaną u osób z ACS, jednak zastąpiono ją kłopidogrelem z powodu działań niepożądanych. Obecnie nadal można stosować tiklopidynę u chorych uczulonych na kłopidogrel, jednak możliwe jest wystąpienie reakcji krzyżowej. W badaniu CURE uwodniony siarczan kłopidogrelu stosowany początkowo w dawce nasycającej 300 mg, a następnie w dawce podtrzymującej 75 mg/d. przez 9–12 miesięcy jako uzupełnienie terapii kwasem acetylosalicylowym spowodował zmniejszenie częstości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i MI niezakończonych zgonem lub udarów mózgu w porównaniu z kwasem acetylosalicylowym stosowanym w monoterapii (9,3% v. 11,4%; RR 0,80; 95% CI 0,72–0,90; p < 0,001) u chorych z NSTEMI-ACS z podwyższonym stężeniem markerów sercowych lub obniżeniem odcinka ST w EKG lub w wieku > 60 lat z CAD w wywiadzie [110]. Odnotowano istotne ograniczenie ryzyka MI oraz trend w kierunku zmniejszenia częstości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i udarów mózgu. Terapia przyniosła korzystne efekty u chorych z wszystkich grup ryzyka i wszystkich podgrup (osoby w podeszłym wieku, chorzy z nieprawidłowościami w zakresie odcinka ST, z podwyższonym i prawidłowym stężeniem biomarkerów sercowych, pacjenci, u których wykonano PCI, i osoby, u których tego zabiegu nie przeprowadzono, chorzy na cukrzycę). Korzyści z leczenia utrzymywały się nie tylko przez pierwsze 30 dni, ale również w ciągu następnych 11 miesięcy [111]. Po zaprzestaniu terapii kłopidogrelem liczba incydentów sercowo-naczyniowych może ponownie wzrosnąć, zwłaszcza u chorych leczonych

zachowawczo [112]. Brakuje jednak solidnych dowodów naukowych przemawiających za stosowaniem tego leku dłużej niż 12 miesięcy.

U osób stosujących kłopidogrel zaobserwowano zwiększenie częstości poważnych krwawień (3,7% v. 2,7%; RR 1,38; 95% CI 1,13–1,67; p = 0,001), jednak liczba krwawień zagrażających życiu i zakończonych zgonem wzrosła nieistotnie [110]. Korzyści wynikające z terapii kłopidogrelem przeważały nad ryzykiem krwawienia w całej badanej kohorcie, również u osób poddanych rewaskularyzacji z zastosowaniem PCI lub CABG. Leczenie 1000 chorych powodowało zmniejszenie o 21 liczby zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, MI lub udarów mózgu, jednak wiązało się ze zwiększeniem o 7 liczby chorych wymagających przetoczenia krwi, ponadto odnotowano trend w kierunku zwiększenia (o 4) liczby osób, u których wystąpiły krwawienia zagrażające życiu [113].

Podanie kłopidogrelu w dawce nasycającej wynoszącej 600 mg powoduje szybszy początek działania i silniejsze zahamowanie płytek niż zastosowanie dawki nasycającej 300 mg [114, 115]. Podobnie jest w przypadku dawki podtrzymującej — przyjmowanie 150 mg/d. pozwala uzyskać nieco silniejsze i trwalsze zahamowanie aktywności płytek w porównaniu z dawką dobową wynoszącą 75 mg [116]. W badaniu CURRENT-OASIS [117] porównano stosowanie kłopidogrelu w dawce nasycającej 600 mg, następnie 150 mg/d. przez 7 dni, a później 75 mg/d. ze standardowym dawkowaniem tego leku u chorych ze STEMI lub NSTEMI-ACS. Warunkiem włączenia do badania były zmiany w EKG świadczące o niedokrwieniu lub podwyższone stężenie biomarkerów sercowych. Koronarografię z zamiarem wykonania PCI należało przeprowadzić możliwie szybko, jednak nie później niż 72 godziny po randomizacji. Największe dawki leku nie okazały się bardziej skuteczne niż dawkowanie standardowe — w obu grupach odnotowano podobną częstość zdarzeń zaliczanych do głównego złożonego punktu końcowego (zgonu sercowo-naczyniowego lub udaru mózgu) w ciągu 30 dni [odpowiednio 4,2% v. 4,4%; hazard względny (HR) 0,94; 0,83–1,06; p = 0,30], jednak wiązały się ze zwiększeniem odsetka chorych, u których w ciągu 30 dni doszło do poważnych krwawień, ocenianych według kryteriów CURRENT (2,5% v. 2,0%; HR 1,24; 1,05–1,46; p = 0,01) lub TIMI (1,7% v. 1,3%; HR 1,26; 1,03–1,54; p = 0,03), i osób wymagających przetoczenia krwi (2,2% v. 1,7%; HR 1,28; 1,07–1,54; p = 0,01). W analizie określonych wcześniej podgrup 17 263 chorych (w tym 63,1% z NSTEMI-ACS) poddanych PCI wykazano zmniejszenie częstości złożonego punktu końcowego obejmującego zgon sercowo-naczyniowy, MI i udar mózgu (3,9% v. 4,5%; HR 0,86; 95% CI 0,74–0,99; p = 0,039), wynikające głównie z mniejszej liczby MI u osób przyjmujących większe dawki kłopidogrelu (2,0% v. 2,6%; HR 0,69; 95% CI 0,56–0,87; p = 0,001). Częstość zakrzepicy w stencie (według definicji ARC) uległa istotnemu zmniejszeniu, niezależnie od rodzaju stentu, zarówno w przypadku, gdy rozpatrywano potwierdzoną i podejrzaną zakrzepicę w stencie (HR 0,69;

Tabela 7. Zestawienie badań nad inhibitorami P2Y₁₂

Badanie	Populacja	Porównanie	Główny punkt końcowy	Śmiertelność	MI	CVA	Zakrzepica w stencie ^a	Krwawienia
Cure [110] (2001)	12 562 chorych z NSTEMI-ACS	Klopidogrel 75 mg (dawka nasycająca 300 mg) v. placebo	Zgon CV, MI, CVA Klopidogrel 9,3% Placebo 11,4% (p < 0,001) ARR 2,1%; RRR 20%; NNT 48	Z przyczyn CV Klopidogrel 5,1% Placebo 5,5% (p = NS)	Klopidogrel 5,2% Placebo 6,7% (p brak danych)	Klopidogrel 1,2% Placebo 1,4% (p brak danych)	Brak danych	Powazne krwawienie ^b Klopidogrel 3,7% Placebo 2,7% (p = 0,001); NNH: 100
PCI Cure [146] (2001)	2658 chorych z NSTEMI-ACS poddanych PCI	Jak w badaniu CURE (po PCI klopidogrel w obu grupach przez miesiąc)	Zgon CV, MI lub TVR w trybie pilnym w ciągu 30 dni Klopidogrel 4,5% Placebo 6,4% ARR 1,9%; RRR 30%; NNT 53	Klopidogrel ^c 2,4% Placebo 2,3% (p = NS)	Klopidogrel ^c 4,5% Placebo 6,4% (p brak danych)	Brak danych	Brak danych	Powazne krwawienie ^b Klopidogrel 2,7% Placebo 2,5% (p = 0,69)
TRITON [130] (2007)	13 608 chorych poddanych PCI NSTEMI-ACS 74% STEMI 26%	Prasugrel 10 mg (dawka nasycająca 60 mg) v. klopidogrel 75 mg (dawka nasycająca 300 mg)	Zgon CV, MI, CVA Prasugrel 9,9% Klopidogrel 12,1% (p < 0,001) ARR 2,2%; RRR 27%; NNT 45	Z przyczyn CV Prasugrel 2,1% Klopidogrel 2,4% (p = 0,31) Całkowita Prasugrel 3,0% Klopidogrel 3,2% (p = 0,64)	Prasugrel 7,3% Klopidogrel 9,5% (p < 0,001)	Prasugrel 1,0% Klopidogrel 1,0% (p = 0,93)	Prasugrel 1,1% Klopidogrel 2,4% (p < 0,001)	Powazne krwawienie niezwiązane z CABG ^d Prasugrel 2,4% Klopidogrel 1,8% (p = 0,03) NNH: 167 Powazne krwawienie związane z CABG Prasugrel 13,4% Klopidogrel 3,2% (p < 0,001); NNH: 10 (CABG)
PLATO [132] (2009)	18 624 chorych z NSTEMI-ACS: 59% STEMI: 38% (leczenie inwazyjne i nieinwazyjne)	Tikagrelor 90 mg 2 x/d. (dawka nasycająca 180 mg) v. klopidogrel 75 mg (dawka nasycająca 300-600 mg)	Zgon z przyczyn naczyniowych, MI, CVA Tikagrelor 9,8% Klopidogrel 11,7% (p < 0,001) ARR 1,9%; RRR 16%; NNT 53	Z przyczyn naczyniowych Tikagrelor 4,0% Klopidogrel 5,1% (p = 0,001) Całkowita Tikagrelor 4,5% Klopidogrel 5,9% (p < 0,001)	Tikagrelor 5,8% Klopidogrel 6,9% (p = 0,005)	Tikagrelor 1,5% Klopidogrel 1,3% (p = 0,22)	Patrz niżej	Powazne krwawienie ^e Tikagrelor 11,6% Klopidogrel 11,2% (p = 0,43) NNH: NA Krwawienie niezwiązane z CABG Tikagrelor 4,5% Klopidogrel 3,8% (p = 0,03); NNH: 143 (osoby niepoddane CABG)

PLATO planowane leczenie inwazyjne [133] (2010)	13 408 chorych (leczenie inwazyjne) NSTE-ACS 50,9% STEMI 49,1%	Jak w badaniu PLATO	Zgon z przyczyn naczyniowych, MI, CVA Tikagrelor 9,0% Klopidogrel 10,7% (p = 0,0025) ARR 1,7%; RRR 16%; NNT 59	Z przyczyn CV Tikagrelor 3,4% Klopidogrel 4,3% (p = 0,25) Całkowita Tikagrelor 3,9% Klopidogrel 5,0% (p = 0,010)	Tikagrelor 5,3% Klopidogrel 6,6% (p = 0,0023)	Tikagrelor 1,2% Klopidogrel 1,1% (p = 0,65)	Tikagrelor 2,2% Klopidogrel 3,0% (p = 0,014)	Poważne krwawienie ^e Tikagrelor 11,6% Klopidogrel 11,5% NNH: NA
CURRENT OASIS 7 [117] (2010)	25 086 chorych (leczenie inwazyjne) NSTE-ACS 63% STEMI 37%	Klopidogrel w podwójnej dawce (dawka nasycająca 600 mg, 150 mg dzień 2.-7., następnie 75 mg) v. dawka standardowa 75 mg (dawka nasycająca 150 mg)	Zgon CV, MI, CVA (w ciągu 30 dni) Podwójna 4,2% Standardowa 4,4% (p = 0,30)	Z przyczyn CV Podwójna 2,1% Standardowa 2,2% Całkowita Podwójna 2,3% Standardowa 2,4%	Podwójna 1,9% Standardowa 2,2% (p = 0,09)	Podwójna 0,5% Standardowa 0,5% (p = 0,95)	Brak danych	Poważne krwawienie ^f Podwójna 2,5% Standardowa 2,0% (p = 0,01) NNH: 200
CURRENT PCI [108] (2010)	17 263 chorych poddanych PCI, w 95% z wszczęciem stentów NSTE-ACS 63% STEMI 37%	Jak w badaniu CURRENT	Zgon CV, MI, CVA (w ciągu 30 dni) Podwójna 3,9% Standardowa 4,5% (p = 0,039) ARR 0,6%; RRR 14%; NNT 167	Z przyczyn CV Podwójna 1,9% Standardowa 1,9% Całkowita Podwójna 1,9% Standardowa 2,1%	Podwójna 2,0% Standardowa 2,6% (p = 0,018)	Podwójna 0,4% Standardowa 0,4% (p = 0,56)	Brak danych w liczbach bezwzględnych (RRR 31% dla podwójnej dawki v. dawka standardowa)	Poważne krwawienie ^f Podwójna 1,6% Standardowa 1,1% (p = 0,009); NNH: 200

^aPrawdopodobna lub potwierdzona zakrzepica w stencie według kryteriów ARC

^bWedług definicji CURE

^cDane dotyczą całego okresu obserwacji (nie tylko pierwszych 30 dni, jak w przypadku głównego punktu końcowego)

^dWedług kryteriów TIMI

^eWedług kryteriów PLATO

^fWedług kryteriów CURRENT

MI — zawał serca; CV — sercowo-naczyniowy; CVA — incydent naczyniowo-mózgowy; ARR — bezwzględne zmniejszenie ryzyka; RRR — względne zmniejszenie ryzyka; NNT — liczba pacjentów, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu; NNH — liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NSTE-ACS — ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST; NS — nieistotne statystycznie; PCI — przeszczepienie aortalno-wieńcowa; TVR — ponowna rewaskularyzacja tego samego naczynia; STEMI — zawał serca z uniesieniem odcinka ST; CABG — pomostowanie aortalno-wieńcowe; NA — nie dotyczy

95% CI 0,56–0,87; $p = 0,001$), jak i wtedy, gdy brano pod uwagę tylko potwierdzoną zakrzepicę w stencie (HR 0,54; 95% CI 0,39–0,74; $p = 0,0001$). Poważne krwawienia według kryteriów CURRENT występowały częściej u osób stosujących podwójną dawkę kłopidogrelu niż u przyjmujących dawkę standardową (1,6% v. 1,1%; HR 1,41; 95% CI 1,09–1,83; $p = 0,009$). Jednak częstość poważnych krwawień według klasyfikacji TIMI nie różniła się istotnie między grupami (1,0% v. 0,7%; HR 1,36; 95% CI 0,97–1,90; $p = 0,074$). Nie odnotowano istotnego wzrostu ryzyka zakończonych zgonem krwawień wewnątrzczaszkowych lub krwawień związanych z CABG w przypadku stosowania większych dawek kłopidogrelu. Nie było rozbieżności między wynikami uzyskanymi w grupie chorych ze STEMI i NSTEMI-ACS. Częstość głównego złożonego punktu końcowego uległa zmniejszeniu w tym samym stopniu w obu podgrupach (STEMI: 4,2% v. 5,0%; HR 0,83; 95% CI 0,66–1,05; $p = 0,117$; NSTEMI-ACS: 3,6% v. 4,2%; HR 0,87; 95% CI 0,72–1,06; $p = 0,167$) [108].

Istnieje duża zmienność farmakodynamicznej reakcji na kłopidogrel związana z wieloma czynnikami, do których należą polimorfizmy genowe. Kłopidogrel jest przetwarzany w wątrobie do aktywnego metabolitu w dwóch etapach, zależnych od izoenzymów cytochromu P450 (CYP), w tym CYP3A4 i CYP2C19. Ponadto absorpcja kłopidogrelu (i prasugrelu) jest regulowana przez glikoproteinę P (kodowaną przez ABCB1), która jest ATP-zależną pompą efluksową transportującą różne cząsteczki przez błonę otaczającą komórkę i błony wewnątrzkomórkowe. Glikoproteina P występuje między innymi na komórkach nabłonka jelitowego, gdzie jej zwiększona ekspresja lub czynność może wpływać na biodostępność leków będących dla niej substratami. W rezultacie efektywność tworzenia aktywnego metabolitu różni się znacznie między poszczególnymi osobami i zależy (oprócz innych czynników, takich jak wiek, cukrzyca, czynność nerek) od wariantów genów, które wpływają na czynność glikoproteiny P i CYP2C19 [118]. Wykazano, że polimorfizmy pojedynczych nukleotydów w genach ABCB1 i CYP2C19 z częściową lub całkowitą utratą funkcji wiążą się ze słabszą inhibicją agregacji płytek krwi i zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, chociaż publikowano również prace zawierające odmienne dane na ten temat [119, 120]. Ze względu na fakt, że badań genetycznych nie stosuje się rutynowo w praktyce klinicznej, próbowano identyfikować osoby słabo reagujące na kłopidogrel poprzez ocenę czynności płytek *ex vivo* [121]. Wykazano, że wysoka reaktywność płytek po podaniu kłopidogrelu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zakrzepicy w stencie i innymi incydentami niedokrwienymi [122, 123]. Jednak nie ustalono jeszcze, jakie znaczenie w praktyce klinicznej ma ocena czynności płytek krwi. W jedynym badaniu z randomizacją, w którym modyfikowano dawki kłopidogrelu w zależności od rezydualnej aktywności płytek, nie uzyskano klinicznych korzyści w wyniku zwiększania dawki kłopidogrelu u osób słabo reagujących na ten lek, mimo umiarkowanego

zwiększenia inhibicji płytek [124]. Rezultaty kilku obecnie trwających badań mogą pomóc w ustaleniu wpływu modyfikowania dawki na podstawie oceny reaktywności płytek krwi, jednak na razie nie można zalecić rutynowego stosowania w praktyce klinicznej testów oceniających czynność płytek u chorych z ACS leczonych kłopidogrelem.

Inhibitory pompy protonowej, które hamują aktywność CYP2C19, zwłaszcza omeprazol, zmniejszają indukowaną przez kłopidogrel inhibicję płytek *ex vivo*, lecz nie ma obecnie jednoznacznych danych z badań klinicznych, które wskazywałyby, że łączne stosowanie kłopidogrelu i inhibitorów pompy protonowej zwiększa ryzyko incydentów niedokrwienych [125, 126]. W badaniu z randomizacją (przedwcześnie przerwany z powodu braku funduszy) porównano rutynowe podawanie omeprazolu w połączeniu z kłopidogrelem z leczeniem samym kłopidogrelem u chorych ze wskazaniami do stosowania podwójnej terapii przeciwplatek (DAPT) przez 12 miesięcy, również u chorych po PCI, u pacjentów z ACS i innymi wskazaniami. W grupie przyjmującej omeprazol nie stwierdzono zwiększenia częstości incydentów niedokrwienych, odnotowano natomiast mniej krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego [127]. Jednak częstość incydentów niedokrwienych w tym badaniu była niewielka i nie wiadomo, czy omeprazol może zmniejszać skuteczność kłopidogrelu u chorych obciążonych większym ryzykiem. Leki silnie hamujące (np. ketonazol) lub pobudzające (np. rifampicyna) aktywność CYP3A4 mogą istotnie zmniejszyć lub zwiększyć działanie kłopidogrelu, jednak są rzadko stosowane u chorych z NSTEMI-ACS.

Działania niepożądane kłopidogrelu. Oprócz krwawień, stosowanie kłopidogrelu może sporadycznie powodować zaburzenia żołądkowo-jelitowe (biegunka, dyskomfort w jamie brzusznej) i wysypki skórne. Rzadko występuje zakrzepowa plamica małopłytkowa i skazy krwotoczne. W leczeniu nadwrażliwości na kłopidogrel można zastosować odczulanie.

5.2.2.2. Prasugrel

Do powstania aktywnego metabolitu prasugrelu, zbliżonego pod względem chemicznym do aktywnego metabolitu kłopidogrelu, konieczne są dwuetapowe przemiany metaboliczne [119]. Pierwszy etap wymaga obecności esteraz osoczkowych, natomiast drugi przebiega w wątrobie i pośredniczą w nim enzymy CYP. Prasugrel powoduje szybszą i silniejszą inhibicję aktywności płytek niż kłopidogrel [128]. Inhibitory CYP, w tym inhibitory pompy protonowej, warianty genu CYP2C19 związane z utratą czynności i zmniejszenie czynności ABCB1 nie wpływają istotnie na odpowiedź na leczenie prasugrelem [129].

W badaniu TRITON-TIMI 38 porównano terapię prasugrelem w dawce nasycającej 60 mg, a następnie 10 mg/d. z leczeniem kłopidogrelem w dawce nasycającej 300 mg, a następnie 75 mg/d. u chorych niestosujących wcześniej kłopidogrelu, poddanych PCI (pierwotna PCI u chorych ze STEMI lub po niedawno przeżytym STEMI bądź u chorych z NSTEMI-ACS z grupy

umiarkowanego lub wysokiego ryzyka, po koronarografii) [130]. Chorych z NSTEMI-ACS leczonych zachowawczo wykluczono z badania. Włączono do niego natomiast osoby z NSTEMI-ACS spełniające następujące kryteria: występowanie objawów niedokrwiennych w ciągu ostatnich 72 godzin, punktacja w skali TIMI wynosząca ≥ 3 i zmiana położenia odcinka ST ≥ 1 mm lub zwiększenie stężeń biomarkerów sercowych. W kohorcie chorych z NSTEMI-ACS (10 074 osoby) badane leki można było podawać w okresie od momentu stwierdzenia anatomii tętnic wieńcowych umożliwiającą przeprowadzenie PCI do 1 godziny po opuszczeniu pracowni kardiologii inwazyjnej. Główny złożony punkt końcowy (zgon sercowo-naczyniowy, MI niezakończony zgonem lub udar mózgu niezakończony zgonem) wystąpił u 11,2% chorych leczonych kłopidogrelem i u 9,3% osób przyjmujących prasugrel (HR 0,82; 95% CI 0,73–0,93; $p = 0,002$); różnica między grupami wynikała głównie z istotnego zmniejszenia ryzyka MI (z 9,2% do 7,1%; RRR 23,9%; 95% CI 12,7–33,7; $p < 0,001$) [130]. Częstość niezakończonych zgonem udarów mózgu i zgonów sercowo-naczyniowych była podobna w obu grupach. W całej badanej kohorcie liczba przypadków prawdopodobnej lub potwierdzonej zakrzepicy w stencie (według definicji ARC) była istotnie mniejsza w grupie stosującej prasugrel niż u chorych leczonych kłopidogrelem (odpowiednio 1,1% v. 2,4%; HR 0,48; 95% CI 0,36–0,64; $p < 0,001$). Nie są dostępne odpowiednie dane dotyczące podgrupy chorych z NSTEMI-ACS.

Częstość poważnych krwawień niezwiązanych z CABG (według kryteriów TIMI) w całej kohorcie uległa istotnemu zwiększeniu (2,4% v. 1,8%; HR 1,32; 95% CI 1,03–1,68; $p = 0,03$). Było to głównie spowodowane istotnym wzrostem liczby samoistnych krwawień (1,6% v. 1,1%; HR 1,51; 95% CI 1,09–2,08; $p = 0,01$), a nie zwiększeniem częstości krwawień związanych z dostępem naczyniowym (0,7% v. 0,6%; HR 1,18; 95% CI 0,77–1,82; $p = 0,45$), co oznacza, że długotrwała ekspozycja na silny lek przeciwplatek jest czynnikiem sprzyjającym krwawieniom. U osób leczonych prasugrelem istotnie wzrosła liczba krwawień zagrażających życiu (1,4% v. 0,9%; HR 1,52; 95% CI 1,08–2,13; $p = 0,01$) oraz krwawień prowadzących do zgonu (0,4% v. 0,1%; HR 4,19; 95% CI 1,58–11,11; $p = 0,002$) w porównaniu ze stosującymi kłopidogrel. Wykazano, że u chorych, u których występowały wcześniej incydenty naczyniowo-mózgowe, leczenie prasugrelem powoduje niekorzystny efekt netto [130]. Ponadto nie stwierdzono wyraźnych korzyści netto u chorych w wieku > 75 lat oraz u pacjentów z małą masą ciała (< 60 kg). Większe korzyści bez zwiększonego ryzyka krwawienia obserwowano u chorych na cukrzycę. Skuteczność leczenia była podobna u osób z niewydolnością nerek ($\text{CrCl} < 60$ ml/min) i bez niewydolności nerek ($\text{CrCl} > 60$ ml/min).

Działania niepożądane prasugrelu. Częstość innych działań niepożądanych w badaniu TRITON była podobna u chorych przyjmujących prasugrel i kłopidogrel. Małopłytkowość występowała równie często w obu grupach (0,3%),

Tabela 8. Inhibitory P2Y₁₂

	Kłopidogrel	Prasugrel	Tikagrelor
Klasa	Tienopirydyna	Tienopirydyna	Triazolopirymidyna
Odwracalność	Nieodwracalny	Nieodwracalny	Odwracalny
Aktywacja	Prolek, ograniczona przez metabolizowanie	Prolek, nieograniczona przez metabolizowanie	Aktywny lek
Początek działania ^a	2–4 godz.	30 min	30 min
Czas działania	3–10 dni	5–10 dni	3–4 dni
Zaprzestanie terapii przed poważnymi zabiegami chirurgicznymi	5 dni	7 dni	5 dni

^aZahamowanie agregacji płytek o 50%

natomiast neutropenia zdarzała się rzadziej u osób leczonych prasugrelem ($< 0,1\%$ v. 0,2%; $p = 0,02$).

5.2.2.3. Tikagrelor

Tikagrelor należy do nowej chemicznej klasy leków, cyklo-pentylotriazolopirymidyn. Jest doustnym odwracalnym inhibitorem P2Y₁₂, a jego czas półtrwania w osoczu wynosi około 12 godzin. Stopień inhibicji receptorów P2Y₁₂ zależy głównie od osoczkowego stężenia tikagreloru, a w mniejszym stopniu od stężenia jego aktywnych metabolitów. Podobnie jak prasugrel, tikagrelor ma szybszy początek działania i oddziałuje silniej niż kłopidogrel, lecz dodatkowo cechuje się krótszym czasem działania, dzięki czemu czynność płytek szybciej wraca do normy (tab. 8) [131]. Tikagrelor zwiększa stężenia leków metabolizowanych przez CYP3A, takich jak simwastatyna, z kolei leki umiarkowanie hamujące aktywność CYP3A, na przykład diltiazem, zwiększają stężenie tikagreloru i wydłużają czas jego działania.

W badaniu PLATO chorych z NSTEMI-ACS umiarkowanego lub wysokiego ryzyka (u których planowano wdrożyć leczenie zachowawcze lub inwazyjne) lub ze STEMI, których zamierzano poddać pierwotnej PCI, przydzielono losowo do terapii kłopidogrelem w dawce nasycającej 300 mg, a następnie 75 mg/d. lub tikagrelem w dawce nasycającej 180 mg, a następnie 90 mg 2 \times /d. [132]. Przed przeprowadzeniem PCI dozwolone było podanie w sposób zaślepiony dodatkowej dawki nasycającej 300 mg (łącznie dawka nasycająca 600 mg) kłopidogrelu lub placebo oraz zalecano dodatkową dawkę 90 mg tikagreloru (lub placebo), jeśli upłynęły > 24 godziny od przyjęcia pierwszej dawki nasycającej. Okres kontynuowania terapii wynosił do 12 miesięcy; minimalny planowany czas stosowania leków wynosił 6 miesięcy, a mediana czasu ekspozycji na badany lek — 9 miesięcy [132]. U 11 067 chorych rozpoznano ostatecznie NSTEMI lub niestabilną dławicę

piersiową. W badaniu mogli uczestniczyć chorzy z NSTEMI-ACS, u których objawy pojawiły się w ciągu ostatnich 24 godzin i którzy spełniali co najmniej 2 spośród następujących kryteriów włączenia: podwyższone stężenie biomarkerów martwicy mięśnia sercowego, zmiany odcinka ST typowe dla niedokrwienia, cechy kliniczne związane ze zwiększonym ryzykiem (wiek ≥ 60 lat, przebyty MI lub CABG, CAD ze zwężeniem $\geq 50\%$ w co najmniej 2 tętnicach, rozpoznane wcześniej choroba naczyniowo-mózgowa, cukrzyca, choroba naczyń obwodowych lub przewlekła niewydolność nerek). W łącznej analizie całej kohorty częstość głównego złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn naczyniowych, MI lub udar mózgu) wynosiła 11,7% w grupie stosującej kłopidogrel v. 9,8% u osób przyjmujących tikagrelor (HR 0,84; 95% CI 0,77–0,92; $p < 0,001$). Według analiz statystycznych przeprowadzonych zgodnie z przygotowanym wcześniej planem częstość zgonów z przyczyn naczyniowych zmniejszyła się istotnie odpowiednio od 5,1% do 4,0% (HR 0,79; 95% CI 0,69–0,91; $p = 0,001$), a częstość MI od 6,9% do 5,8% (HR 0,84; 95% CI 0,75–0,95; $p = 0,005$). Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości udarów mózgu (1,3% v. 1,5%; $p = 0,22$). Odsetek potwierdzonej zakrzepicy w stencie zmniejszył się od 1,9% do 1,3% ($p < 0,01$), a śmiertelność całkowita od 5,9% do 4,5% ($p < 0,001$). Częstość poważnych krwawień (wg definicji PLATO) nie różniła się istotnie między grupami przyjmującymi kłopidogrel lub tikagrelor (odpowiednio 11,2% v. 11,6%; $p = 0,43$). Występowanie poważnych krwawień niezwiązanych z CABG zwiększyło się od 3,8% w grupie leczonej kłopidogrelem do 4,5% w grupie stosującej tikagrelor (HR 1,19; 95% CI 1,02–1,38; $p = 0,03$). Poważne krwawienia związane z CABG występowały z podobną częstością u osób leczonych tikagrelem i kłopidogrelem (odpowiednio 7,4% v. 7,9%; $p = 0,32$). Mniejsze krwawienia obserwowano częściej w grupie przyjmującej tikagrelor niż u leczonych kłopidogrelem. Nie było różnic między grupami w częstości zgonów spowodowanych krwawieniem (0,3% w obu grupach), mimo większej liczby śmiertelnych krwawień wewnątrzczaszkowych w grupie leczonej tikagrelem. U chorych z dodatnim wyjściowym wynikiem oznaczenia troponin stwierdzono, że leczenie tikagrelem wiązało się z istotnym zmniejszeniem częstości głównego punktu końcowego w porównaniu ze stosowaniem kłopidogrelu (10,3% v. 12,3%; HR 0,85; CI 0,77–0,94), odmiennie niż u osób, u których wyjściowy wynik oznaczenia troponin był ujemny (7,0% v. 7,0%). Podobne zależności zaobserwowano, porównując osoby z ostatecznym rozpoznaniem NSTEMI (11,4% v. 13,9%; HR 0,83; CI 0,73–0,94) i pacjentów, u których rozpoznano niestabilną dławicę piersiową (odpowiednio 8,6% v. 9,1%; HR 0,96; CI 0,75–1,22). Podczas gdy zmniejszenie częstości zakrzepicy w stencie pod wpływem terapii tikagrelem było zauważalne po krótkim czasie [133], większość korzystnych efektów w postaci zmniejszenia liczby MI i zgonów zwiększała się stopniowo w ciągu 12 miesięcy, a krzywe częstości zdarzeń

w tym okresie w zależności od grupy terapeutycznej coraz bardziej się od siebie oddalały [132].

Tikagrelor powodował zmniejszenie wczesnej i odległej śmiertelności po CABG. W grupie 1261 osób, u których przeprowadzono CABG i które stosowały badany lek przez < 7 dni przed zabiegiem, główny złożony punkt końcowy wystąpił u 10,6% chorych leczonych tikagrelem i u 13,1% przyjmujących kłopidogrel (HR 0,84; 95% CI 0,60–1,16; $p = 0,29$). Terapia tikagrelem spowodowała zmniejszenie śmiertelności całkowitej od 9,7% do 4,7% (HR 0,49; CI 0,32–0,77; $p < 0,01$), liczby zgonów sercowo-naczyniowych od 7,9% do 4,1% (HR 0,52; 95% CI 0,32–0,85; $p < 0,01$) i liczby zgonów z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe od 2,0% do 0,7% ($p = 0,07$). Grupy nie różniły się istotnie pod względem częstości poważnych krwawień związanych z CABG. Zgodnie z protokołem badania należy ponownie rozpocząć stosowanie tikagreloru, jeśli jest to bezpieczne w odniesieniu do ryzyka krwawienia (patrz niżej) [134].

Działania niepożądane tikagreloru. Oprócz zwiększenia częstości niewielkich krwawień lub krwawień niezwiązanych z CABG, do działań niepożądanych tikagreloru należą duszność, bezobjawowe pauzy w EKG i przejściowy wzrost stężeń kwasu moczowego [132, 135, 136]. Duszność spowodowana tikagrelem występuje najczęściej (do 15%) w pierwszym tygodniu przyjmowania leku i może być przemijająca lub utrzymywać się do czasu przerwania terapii, lecz rzadko zdarza się, by była na tyle silna, aby zmusić chorego do zaprzestania leczenia [132, 137]. Wydaje się, że duszność nie wiąże się z żadnym upośledzeniem czynności serca lub płuc [137]. Pauzy komorowe związane ze stosowaniem tikagreloru zwykle są spowodowane bezobjawowymi przerwami w przewodzeniu zatokowo-przedsionkowym; zaleca się ostrożność u chorych z zespołem chorego węzła zatokowo-przedsionkowego lub blokiem przedsionkowo-komorowym II lub III stopnia, o ile nie mają wszczepionego rozrusznika. Mechanizm powstawania duszności i pauz komorowych nie jest znany [137]. W badaniu PLATO u osób leczonych tikagrelem zaobserwowano niewielkie zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy w porównaniu z chorymi przyjmującymi kłopidogrel, jednak ta różnica zniknęła po miesiącu od zaprzestania terapii [132]. Częstość zaburzeń żołądkowo-jelitowych i wysypek skórnych była podobna w obu grupach [136].

5.2.2.4. Wstrzymanie leczenia inhibitorami P2Y₁₂ przed zabiegiem chirurgicznym

U chorych z NSTEMI-ACS należy wcześniej rozpocząć DAPT, ponieważ u wszystkich pacjentów korzyści wynikające z terapii przeważają nad ryzykiem. Wcześniej uważano, że należy przerwać stosowanie pochodnych tienopirydynowych przed koronarografią ze względu na ewentualną konieczność wykonania CABG. Wyniki kilku starszych badań wskazywały na zwiększone ryzyko krwawienia u chorych, którzy przed CABG przyjmowali kłopidogrel. W badaniu CURE mediana czasu od randomizacji do CABG wynosiła 26 dni, a w przy-

padku osób hospitalizowanych czas ten wynosił średnio 12 dni [113]. Decyzja o przerwaniu terapii klopidogrelem należała do zespołu opiekującego się chorym. Korzyści wynikające ze stosowania klopidogrelu w porównaniu z placebo w postaci zmniejszenia ryzyka zdarzeń niedokrwiennych były bardziej widoczne przed CABG (RR 0,82; 95% CI 0,58–1,16) niż po zabiegu (RR 0,97; 95% CI 0,75–1,26). Częstość poważnych krwawień była wyższa w grupie leczonej klopidogrelem (RR 1,27; 95% CI 0,96–1,69), jednak można ją było zmniejszyć, przerywając stosowanie leku 5 dni przed CABG. W późniejszym badaniu obserwacyjnym wykazano istotnie wyższy odsetek chorych, u których konieczne było przetoczenie krwi lub reoperacja, jednak nie stwierdzono zwiększenia śmiertelności u osób, którym podawano klopidogrel w okresie 5 dni przed CABG [138–140]. W badaniu ACUITY uczestniczyło 1539 chorych poddanych CABG, spośród których 50,9% otrzymywało klopidogrel przed zabiegiem. Pacjenci leczeni klopidogrelem pozostawali dłużej w szpitalu (12,0 dni v. 8,9 dnia; $p = 0,0001$), jednak w tej grupie odnotowano mniej zdarzeń niedokrwiennych (zgon, MI lub nieplanowana rewaskularyzacja) po 30 dniach (12,7% v. 17,3%; $p < 0,01$), a liczba poważnych krwawień niezwiązanych z CABG (3,4% v. 3,2%; $p = 0,87$) lub poważnych krwawień po CABG (50,3% v. 50,9%; $p = 0,83$) nie była większa niż u osób, które nie przyjmowały klopidogrelu przed zabiegiem. Stosowanie klopidogrelu przed CABG było niezależnym czynnikiem prognostycznym zmniejszonej częstości zdarzeń niedokrwiennych, ale nie wiązało się ze wzrostem liczby krwawień [141].

Również inne czynniki poza ramami czasowymi podawania lub odstawienia klopidogrelu przed CABG mogą powodować zwiększenie częstości krwawień. W badaniu obejmującym 4794 chorych poddanych CABG (w trybie planowym lub pilnym) niezależnymi czynnikami wpływającymi na występowanie złożonego krwotocznego punktu końcowego (reoperacja z powodu krwawienia, przetoczenie krwinek czerwonych lub obniżenie hematokrytu o $> 15\%$) były: wyjściowa wartość hematokrytu ($p < 0,0001$), zabieg w krążeniu pozaustrojowym ($p < 0,0001$), doświadczenie chirurga przeprowadzającego CABG ($p = 0,02$), płeć żeńska ($p < 0,0001$), niższy CrCl ($p = 0,002$), występowanie dławicy ($p = 0,0003$), terapia inhibitorami receptorów GP IIb/IIIa przed zabiegiem ($p = 0,0004$) i liczba tętnic objętych zmianami ($p = 0,002$) [142]. Stosowanie klopidogrelu w ciągu 5 dni przed CABG nie wiązało się z częstszymi krwawieniami, kiedy uwzględniono wpływ innych, wymienionych wcześniej czynników (OR 1,23; 95% CI 0,52–2,10; $p = 0,45$).

Nie zaleca się przerywania terapii klopidogrelem u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, na przykład u osób z utrzymującym się niedokrwieniem mięśnia sercowego i z niekorzystną anatomią zmian naczyniowych (choroba głównego pnia lewej tętnicy wieńcowej lub choroba wielonaczyniowa). U tych chorych należy przeprowadzić CABG, kontynuując leczenie klopidogrelem i zwracając szczególną uwagę na

ograniczenie krwawienia [143]. Jedynie u chorych, u których ryzyko krwotoczne jest bardzo wysokie, jak w przypadku konieczności reoperacji lub wykonania złożonego zabiegu obejmującego CABG w połączeniu z plastyką zastawek, celowe jest przerwanie podawania klopidogrelu 3–5 dni przed zabiegiem, nawet u osób z utrzymującym się niedokrwieniem, i rozważenie zastosowania terapii pomostowej (patrz niżej).

W badaniu PLATO zalecano zaprzestanie stosowania klopidogrelu 5 dni przed CABG, a tikagreloru 1–3 dni przed zabiegiem. Analiza chorych otrzymujących badane leki w ciągu 7 dni od CABG wykazała podobną częstość poważnych krwawień związanych z CABG i przetoczeń u osób stosujących klopidogrel i u leczonych tikagrelorem [134]. Mimo że w badanej kohorcie nie stwierdzono istotnych różnic między grupami w częstości MI i udarów mózgu niezakończonych zgonem, w grupie leczonej tikagrelorem śmiertelność była mniejsza o połowę (4,7% v. 9,7%; HR 0,49; 95% CI 0,32–0,77; $p < 0,01$), przy czym różnica w częstości zgonów była widoczna już niedługo po CABG. W tej analizie 36% chorych w każdej grupie zaczęło ponownie przyjmować tikagrelor lub klopidogrel w ciągu 7 dni od zabiegu, 26–27% włączyło ponownie leki po > 7 dniach, a 37–38% nie powróciło do ich stosowania [134]. Nadal nie ma pewności, jaki jest optymalny moment ponownego rozpoczęcia przyjmowania leków po CABG.

5.2.2.5. Przerwanie długotrwałej terapii dwoma lekami przeciwplatekowymi

Zaprzestanie przyjmowania leków przeciwplatekowych może spowodować zwiększenie częstości nawrotów incydentów niedokrwiennych [112, 144]. Przerwanie DAPT niedługo po wszczepieniu stentu zwiększa ryzyko podostrej zakrzepicy w stencie, co wiąże się ze szczególnie niepomyślnym rokowaniem — odsetek zgonów w ciągu miesiąca wynosi 15–45%. Przerwanie DAPT może być uzasadnione w przypadku konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego ponad miesiąc po ACS u chorych, u których nie wszczepiono stentu uwalniającego lek (DES).

Nie można wskazać terapii o udowodnionej skuteczności, którą można byłoby zastosować, kiedy zaniechanie DAPT staje się konieczne, na przykład w sytuacji wymagającej pilnego leczenia chirurgicznego (np. neurochirurgicznego) lub w przypadku poważnego krwawienia, którego nie można opanować środkami działającymi miejscowo. Jako leczenie alternatywne proponowano heparyny drobnocząsteczkowe (LMWH), jednak nie ma dowodów ich skuteczności [145].

Z charakterystyk wszystkich trzech inhibitorów P2Y₁₂ wynika, że należy je odstawić 7 dni przed zabiegiem. Jednak postępowanie u chorych stosujących DAPT, których skierowano na operację, zależy od tego, jak pilne jest wykonanie zabiegu, oraz od ryzyka zakrzepicy i krwawienia ocenianego indywidualnie u każdego pacjenta. Większość procedur chirurgicznych można przeprowadzić u chorych kontynuujących DAPT lub przyjmujących przynajmniej kwas acetylosalicylowy,

Zalecenia dotyczące stosowania doustnych leków przeciwplatek

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmien- nictwo
Kwas acetylosalicylowy należy stosować u wszystkich chorych bez przeciwwskazań w początkowej dawce nasycającej 150–300 mg, a następnie podtrzymującej 75–100 mg/d., długookresowo, niezależnie od strategii leczenia	I	A	[107, 108]
Inhibitor P2Y ₁₂ należy dołączyć jak najszybciej do kwasu acetylosalicylowego i kontynuować terapię przez 12 miesięcy, o ile nie ma przeciwwskazań, na przykład wysokiego ryzyka krwawień	I	A	[110, 130, 132]
Terapię inhibitorem pompy protonowej (raczej nie omeprazol) w połączeniu z DAPT zaleca się u chorych z krwawieniem z przewodu pokarmowego lub wrzodem trawiennym w wywiadzie; jest ona również odpowiednia dla chorych, u których współwystępuje wiele innych czynników ryzyka (zakażenie <i>H. pylori</i> , wiek ≥ 65 lat, jednoczesne stosowanie antykoagulantów lub leków steroidowych)	I	A	[125–127]
Nie powinno się przerywać na dłuższy okres lub całkowicie zaprzestawać leczenia inhibitorami P2Y ₁₂ w ciągu 12 miesięcy po incydencie ACS, o ile nie ma ku temu wskazań klinicznych	I	C	–
Tikagrelor (dawka nasycająca 180 mg, dawka podtrzymująca 90 mg 2 x/d.) zaleca się u wszystkich chorych z grupy umiarkowanego lub wysokiego ryzyka zdarzeń niedokrwiennych (np. z podwyższonym stężeniem troponin), niezależnie od początkowej strategii leczenia, również u osób stosujących wcześniej klopidogrel (należy odstawić klopidogrel, kiedy wdraża się terapię tikagrelorem)	I	B	[132]
Prasugrel (dawka nasycająca 60 mg, dawka podtrzymująca 10 mg/d.) zaleca się u chorych niestosujących wcześniej inhibitorów P2Y ₁₂ (zwłaszcza u chorych na cukrzycę), u których jest znana anatomia naczyń wieńcowych i którzy są przygotowani do PCI, o ile nie występuje u nich wysokie ryzyko zagrażających życiu krwawień lub inne przeciwwskazanie ^c	I	B	[130]
U chorych, którzy nie mogą przyjmować tikagreloru lub prasugrelu, zaleca się klopidogrel (dawka nasycająca 300 mg, dawka podtrzymująca 75 mg/d.)	I	A	[110, 146, 147]
U chorych, u których planuje się leczenie inwazyjne i którzy nie mogą przyjmować tikagreloru lub prasugrelu, zaleca się klopidogrel w dawce nasycającej 600 mg (lub dawkę nasycającą 300 mg, a następnie dodatkową dawkę 300 mg przed PCI)	I	B	[108, 114, 115]
U chorych poddawanych PCI, u których nie występuje zwiększone ryzyko krwawień, należy rozważyć większą podtrzymującą dawkę klopidogrelu wynoszącą 150 mg przez pierwsze 7 dni	IIa	B	[108]
Zwiększenia dawki podtrzymującej klopidogrelu na podstawie oceny czynności płytek krwi nie zaleca się jako postępowania rutynowego, jednak można je rozważyć w wybranych przypadkach	IIb	B	[124]
U niektórych chorych stosujących klopidogrel można rozważyć genotypowanie i/lub ocenę czynności płytek krwi	IIb	B	[119, 121]
U chorych leczonych uprzednio inhibitorami P2Y ₁₂ , u których konieczne jest wykonanie w trybie planowym poważnego zabiegu chirurgicznego (w tym CABG), należy rozważyć odroczenie operacji o co najmniej 5 dni po przerwaniu stosowania tikagreloru lub klopidogrelu i o 7 dni po zaprzestaniu przyjmowania prasugrelu, jeśli pozwala na to sytuacja kliniczna i o ile nie występuje wysokie ryzyko zdarzeń wieńcowych	IIa	C	–
Należy rozważyć (ponowne) rozpoczęcie stosowania tikagreloru lub klopidogrelu po chirurgicznym CABG tak szybko, jak pozwalają na to względy bezpieczeństwa	IIa	B	[134]
Nie zaleca się łącznego stosowania kwasu acetylosalicylowego i NSAID (selektywnych inhibitorów COX-2 i nieselektywnych NSAID)	III	C	–

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych; ^cW wytycznych dotyczących rewaskularyzacji [148] stosowanie prasugrelu jest opatrzone klasą zaleceń IIa jako ogólne wskazanie obejmujące pacjentów leczonych wcześniej klopidogrelom i/lub z nieznaną anatomią naczyń wieńcowych. Klasa zaleceń I odnosi się tutaj do ściśle określonych podgrup chorych; DAPT — podwójna (doustna) terapia przeciwplatekowa; ACS — ostry zespół wieńcowy; PCI — przeszczepienie interwencji wieńcowej; CABG — pomostowanie aortalno-wieńcowe; NSAID — niesteroidowy lek przeciwzapalny; COX — cyklooksygenaza

ponieważ poziom ryzyka jest akceptowalny. Konieczne jest podejście wielodyscyplinarne (kardiolog, anestezjolog, hematolog i chirurg), aby odpowiednio ocenić ryzyko i wybrać najlepszą strategię terapeutyczną.

U chorych z NSTEMI-ACS należy ocenić stosunek ryzyka krwawienia związanego z zabiegiem chirurgicznym do ryzyka nawrotów incydentów niedokrwiennych wynikającego z zaprzestania terapii, biorąc pod uwagę charakter zabiegu,

ryzyko niedokrwienne i rozległość CAD, czas od ostrego epizodu niedokrwienia i — w przypadku pacjentów, u których przeprowadzono PCI — czas od PCI, zastosowanie DES i ryzyko zakrzepicy w stencie. W przypadku procedur chirurgicznych związanych z małym lub umiarkowanym ryzykiem krwawienia należy zachęcać chirurga do operowania chorych kontynuujących DAPT. Jeśli uważa się za właściwe utrzymanie umiarkowanego stopnia inhibicji P2Y₁₂ podczas zabiegu, jak to się często dzieje w przypadku chorych poddanych CABG wcześniej po ACS, można odstawić leki krótko przed operacją. W tej sytuacji można przerwać stosowanie kłopidogrelu 5 dni przed zabiegiem (lub później, jeśli ocena czynności płytek walidowaną metodą wykaże słabą odpowiedź na kłopidogrel), prasugrelu — 7 dni przed zabiegiem, a tikagrelu — 5 dni przed zabiegiem. U chorych obarczonych bardzo wysokim ryzykiem, u których zaprzestanie stosowania leków przeciwplatek przed zabiegiem powoduje duże zagrożenie nawrotem niedokrwienia (tj. w pierwszym tygodniu po wszczepieniu stentu), proponuje się zastosowanie zamiast dotychczasowej terapii leku przeciwplatekowego mającego krótki czas półtrwania i działającego w sposób odwracalny — inhibitora receptorów GP IIb/IIIa, tirofibanu lub eptifibatyd, jednak takie postępowanie nie znalazło jeszcze potwierdzenia w wynikach badań klinicznych. Należy wznowić DAPT, jak tylko uzna się to za bezpieczne.

5.2.3. Inhibitory receptorów glikoproteiny IIb/IIIa

Trzy dożylne inhibitory receptorów GP IIb/IIIa dopuszczone do stosowania w praktyce klinicznej należą do różnych grup chemicznych: abcixymab jest fragmentem monoklonalnego przeciwciała, eptifibatyd — pierścieniowym polipeptydem, a tirofiban — peptydomimetykiem. W metaanalizie danych 29 570 chorych, u których stosowano farmakoterapię przed planowaną PCI, wykazano zmniejszenie o 9% RRR zgonu lub niezakończonego zgonem MI u osób przyjmujących inhibitory receptorów GP IIb/IIIa (10,7% v. 11,5%; $p = 0,02$) [149]. Jednak u pacjentów leczonych wyłącznie metodami farmakologicznymi nie zaobserwowano zmniejszenia częstości zgonów lub MI w porównaniu z osobami przyjmującymi placebo. Istotne korzyści stwierdzono jedynie w przypadku, gdy kontynuowano stosowanie inhibitorów receptorów GP IIb/IIIa podczas PCI (10,5% v. 13,6%; OR 0,74; 95% CI 0,57–0,96; $p = 0,02$). Terapia inhibitorami receptorów GP IIb/IIIa wiązała się ze zwiększonym ryzykiem poważnych powikłań krwotocznych, jednak częstość krwawień śródczaszkowych nie wzrosła istotnie. W wielu starszych badaniach nad tymi lekami nie stosowano kłopidogrelu ani nowszych inhibitorów P2Y₁₂. **Wcześniejsze versus opóźnione rozpoczęcie podawania inhibitorów receptorów glikoproteiny IIb/IIIa u osób poddawanych procedurom inwazyjnym**

W badaniu ACUITY Timing przeprowadzonym według schematu 2 × 2, w którym uczestniczyło 9207 chorych, porównano wybiórcze opóźnione (dopiero podczas PCI)

podawanie inhibitora receptorów GP IIb/IIIa z ich rutynowym wczesnym stosowaniem przed koronarografią [150]. Leki te stosowano przez 13,1 godziny u 55,7% chorych przydzielonych do strategii wybiórczej terapii podczas PCI i przez 18,3 godziny (mediana czasu leczenia przed procedurą wynosiła 4 godz.) u 98,3% chorych przydzielonych do strategii rutynowej wczesnej terapii. Ogółem 64% badanych otrzymało tienopirydynę przed angiografią lub PCI. Opóźnione selektywne podawanie inhibitorów receptorów GP IIb/IIIa wiązało się z mniejszą częstością krwawień niezwiązanych z CABG w ciągu 30 dni (4,9% v. 6,1%; RR 0,80; 95% CI 0,67–0,95; $p = 0,009$), przy braku istotnych różnic w występowaniu incydentów niedokrwienych (7,9% v. 7,1%; RR 1,12; 95% CI 0,97–1,29; $p = 0,13$). Efekt kliniczny netto (włączając zarówno incydenty niedokrwienne, jak i poważne krwawienia) w ciągu 30 dni był podobny (11,7% v. 11,7%; RR 1,00; 95% CI 0,89–1,11; $p = 0,93$; p w analizie *non-inferiority* < 0,001).

W badaniu EARLY-ACS 9492 chorych losowo przydzielono do grupy leczenia inwazyjnego, w której wcześniej podawano eptifibatyd (przed koronarografią), lub do grupy otrzymującej placebo i ewentualnie później eptifibatyd (po koronarografii), przed wykonaniem PCI [151]. Główny złożony punkt końcowy obejmował zgon, MI, nawrót niedokrwienia wymagający pilnej rewaskularyzacji lub wystąpienie powikłań zakrzepowych podczas PCI wymagających leczenia ratunkowego (*thrombotic bailout*) w ciągu 94 godzin. Spośród 5559 chorych poddanych PCI w grupie opóźnionego, warunkowego stosowania eptifibatyd 38% otrzymywało aktywną terapię inhibitorem receptora GP IIb/IIIa. W grupie, w której rutynowo wcześniej rozpoczynano stosowanie eptifibatyd, nie odnotowano istotnej redukcji częstości głównego punktu końcowego w porównaniu z grupą otrzymującą lek warunkowo (9,3% v. 10,0%; OR 0,92; 95% CI 0,80–1,06; $p = 0,23$). Nie stwierdzono również istotnych zależności między najważniejszymi podgrupami (takimi jak osoby z dodatnim wynikiem oznaczenia troponin lub choroby na cukrzycę) i głównym punktem końcowym. Częstość drugorzędowego punktu końcowego, obejmującego zgon z jakiegokolwiek przyczyny i MI w ciągu 30 dni, również była podobna w obu grupach (11,2% w grupie wczesnego v. 12,3% w grupie opóźnionego leczenia eptifibatydem; OR 0,89; 95% CI 0,89–1,01; $p = 0,08$). Te same punkty końcowe oceniano także podczas farmakologicznej fazy badania (do momentu wykonania PCI lub CABG bądź, w przypadku chorych leczonych wyłącznie zachowawczo, do 30 dni) i uzyskano podobne wyniki w 30-dniowej obserwacji (4,3% dla wczesnego stosowania eptifibatyd v. 4,2% dla placebo), co wskazuje na brak efektu terapii u chorych leczonych zachowawczo. Częstość poważnych krwawień, niezależnie od przyjętej definicji, była wyższa u pacjentów przydzielonych do wczesnego leczenia eptifibatydem niż u osób, u których włączano lek później, w zależności od wyniku koronarografii (poważne krwawienie wg TIMI w ciągu 120 godz., 2,6% v. 1,8%; OR 1,42; 95% CI

1,97–1,89; $p = 0,015$). W tym badaniu nie wykazano korzyści wynikających z rutynowego wczesnego włączenia eptifibatydu u osób leczonych inwazyjnie w porównaniu z odroczonego warunkowym podawaniem tego leku w populacji stosującej nowoczesną terapię przeciwplatekową, w której mniejsza część chorych poddanych PCI została przydzielona do odroczonego leczenia eptifibatydem.

Wyniki badań wskazują zgodnie, że rutynowe wczesne podawanie inhibitorów receptorów GP IIb/IIIa wiąże się z częstszym występowaniem krwawień. Dlatego rozsądnie jest wstrzymać się z podawaniem leków z tej grupy do wykonania koronarografii. U chorych, u których planuje się PCI, stosowanie tych leków powinno być uzależnione od wyniku koronarografii (obecności skrzepliny, rozległości zmian), podwyższonego stężenia troponin, wcześniejszej terapii inhibitorem P2Y₁₂, wieku chorego i innych czynników wpływających na ryzyko poważnych krwawień [2, 152]. Wczesne włączenie inhibitorów receptorów GP IIb/IIIa można rozważyć u chorych z grupy wysokiego ryzyka z utrzymującym się niedokrwieniem lub w przypadku, gdy nie można zastosować DAPT. Pacjenci, którzy byli wstępnie leczeni eptifibatydem lub tirofibanem przed angiografią, powinni dalej otrzymywać ten sam lek podczas i po PCI.

Małopłytkowość

Występowanie małopłytkowości wiąże się w różnym stopniu ze stosowaniem 3 zarejestrowanych inhibitorów receptorów GP IIb/IIIa (patrz rozdz. 5.5.10).

Według dostępnych doniesień ostra małopłytkowość w badaniach klinicznych oceniających leczenie inhibitorami receptorów GP IIb/IIIa występuje z częstością 0,5–5,6%, czyli podobną jak w przypadku stosowania samej niefrakcjonowanej heparyny (UFH) [153, 154]. Opóźniona małopłytkowość może wystąpić po 5–11 dniach; zarówno ostra, jak i opóźniona postać małopłytkowości może być spowodowana obecnością przeciwciał indukowanych przez leki [155]. Abciksymb zwiększa ponad dwukrotnie zapadalność na ostrą małopłytkowość w porównaniu z placebo. Mniejsze ryzyko wiąże się ze stosowaniem eptifibatydu (w badaniu PURSUIT zapadalność na ciężką trombocytopenię wynosiła 0,2%) [156] lub tirofibanu. W badaniu TARGET małopłytkowość rozwinęła się u 2,4% chorych leczonych abciksymbem i u 0,5% osób stosujących tirofiban ($p < 0,001$) [157].

Porównanie skuteczności inhibitorów receptorów glikoproteiny IIb/IIIa

Badanie TARGET miało na celu bezpośrednie porównanie abciksymbu i tirofibanu w grupie chorych poddanych PCI, z których 2/3 stanowiły osoby z NSTEMI-ACS [158]. Wykazano, że w standardowych dawkach abciksymb skuteczniej niż tirofiban zmniejszał ryzyko zgonu, MI i rewaskularyzacji w trybie pilnym w ciągu 30 dni, jednak różnica po 6 miesiącach leczenia nie była istotna statystycznie [159]. W kolejnych badaniach oceniano większe dawki tirofibanu w różnych sytuacjach klinicznych, a wyniki metaanalizy

sugerują, że tirofiban w dużych dawkach jednorazowych (25 $\mu\text{g}/\text{kg}$, a następnie we wlewie) ma podobną skuteczność jak abciksymb [160, 161]. Brakuje danych porównawczych dotyczących eptifibatydu.

Skojarzenie inhibitorów receptorów glikoproteiny IIb/IIIa z kwasem acetylosalicylowym i inhibitorami P2Y₁₂

Istnieje niewiele danych na temat korzyści wynikających z dołączenia inhibitorów receptorów GP IIb/IIIa do terapii skojarzonej kwasem acetylosalicylowym i inhibitorem P2Y₁₂ u chorych z NSTEMI-ACS. W badaniu ISAR-REACT-2 2022 osoby z NSTEMI-ACS z grupy wysokiego ryzyka, leczone wcześniej kwasem acetylosalicylowym i kłopidogrelem w dawce 600 mg przydzielono losowo do stosowania podczas PCI abciksymbu albo placebo. W obu grupach był podobny odsetek chorych na cukrzycę (średnio 26,5%); 52% pacjentów miało podwyższone stężenie troponin, a 24,1% przeżyło wcześniej MI. Złożony punkt końcowy obejmujący zgon, MI lub rewaskularyzację w trybie pilnym w ciągu 30 dni występował istotnie rzadziej u chorych leczonych abciksymbem niż u przyjmujących placebo (8,9% v. 11,9%; RR 0,75; 95% CI 0,58–0,97; $p = 0,03$). Zmniejszenie ryzyka w grupie leczonej abciksymbem wynikało głównie z redukcji częstości zgonów i MI niezakończonych zgonem. Efekt leczenia był większy w niektórych określonych wcześniej podgrupach, zwłaszcza u osób z dodatnim wynikiem oznaczenia troponin (13,1% v. 18,3%; HR 0,71; 95% CI 0,54–0,95; $p = 0,02$). Czas wstępnego leczenia kłopidogrelem nie miał żadnego wpływu na rezultat badania; nie stwierdzono również wykrywalnego efektu leczenia abciksymbem u osób z ujemnym wynikiem oznaczenia troponin i u chorych na cukrzycę. Jednak liczba chorych na cukrzycę włączonych do tego badania była zbyt mała, aby zapewnić wystarczającą moc statystyczną do wykrycia jakiegokolwiek wpływu leczenia.

W badaniach TRITON i PLATO odsetek chorych leczonych inhibitorami receptorów GP IIb/IIIa wynosił odpowiednio 55% i 27%. W badaniu TRITON stosowanie inhibitorów receptorów GP IIb/IIIa wiązało się z większym ryzykiem poważnych i mniejszych krwawień niezwiązanych z CABG, ocenianych według kryteriów TIMI, ale nie wpływało na względne ryzyko krwawień u osób leczonych prasugrelem w porównaniu z chorymi przyjmującymi kłopidogrel (p dla interakcji 0,19) [162]. Prasugrel spowodował zmniejszenie częstości zgonów, MI lub udarów mózgu w porównaniu z kłopidogrelem zarówno w skojarzeniu z inhibitorami receptorów GP IIb/IIIa (6,5% v. 8,5%; HR 0,76; 95% CI 0,64–0,90), jak i w monoterapii (4,8% v. 6,1%; HR 0,78; 95% CI 0,63–0,97). W badaniu PLATO tikagrelor również spowodował zmniejszenie częstości zgonów, MI lub udarów mózgu u chorych otrzymujących (10,0% v. 11,1%; HR 0,90; 95% CI 0,76–1,07) lub nieotrzymujących (9,7% v. 11,9%; HR 0,82; 95% CI 0,74–0,92) inhibitora receptorów GP IIb/IIIa [132].

Generalnie, celowe jest łączenie inhibitora receptorów GP IIb/IIIa z kwasem acetylosalicylowym i inhibitorem P2Y₁₂

u chorych z NSTEMI-ACS leczonych PCI z wysokim ryzykiem proceduralnego MI, u których nie występuje duże ryzyko krwawienia.

Inhibitory receptorów glikoproteiny IIb/IIIa a terapia wspomagająca lekami przeciwzakrzepowymi

W większości badań, w których wykazano korzyści związane ze stosowaniem inhibitorów receptorów GP IIb/IIIa, podawano również leki o działaniu antykoagulacyjnym. W kilku próbach klinicznych dotyczących NSTEMI-ACS, a także w badaniach obserwacyjnych obejmujących osoby poddane PCI wykazano, że LMWH, głównie enoksaparynę, można bezpiecznie stosować w połączeniu z inhibitorami receptorów GP IIb/IIIa bez ujemnego wpływu na skuteczność, chociaż enoksaparyna podawana podskórną nie chroni dostatecznie przed zakrzepicą w cewniku podczas pierwotnej PCI, mimo stosowania jej w kombinacji z innymi lekami [163]. W badaniu OASIS-5 podawano inhibitory receptorów GP IIb/IIIa łącznie z kwasem acetylosalicylowym, kłopidogrelem i fondaparynuksem u 1308 chorych lub z enoksaparyną u 1273 chorych [164]. Ogółem powikłania krwotoczne występowały rzadziej u osób leczonych fondaparynuksem niż u przyjmujących enoksaparynę (patrz rozdz. 5.3). W badaniu ACUITY biwalirudyna i UFH/LMWH okazały się tak samo bezpieczne i skuteczne niezależnie od tego, czy stosowano je z kwasem acetylosalicylowym, kłopidogrelem czy inhibitorem receptorów GP IIb/IIIa [165]. W przypadku łącznego podawania biwalirudyny i inhibitora receptorów GP IIb/IIIa częstość zdarzeń niedokrwiennych jest podobna jak przy leczeniu samą biwalirudyną, jednak wiąże się z większą liczbą poważnych krwawień [166]. Nie można zatem zalecać rutynowego stosowania tej kombinacji leków.

Dawkowanie inhibitorów receptorów glikoproteiny IIb/IIIa

Stosowanie inhibitorów receptorów GP IIb/IIIa w rutynowej praktyce oceniano na podstawie danych z kilku rejestrów. Obserwowano częste występowanie poważnych krwawień, spowodowane głównie zbyt dużymi dawkami tych leków [167, 168]. Do czynników ryzyka związanych z nadmiernymi dawkami należą: starszy wiek, płeć żeńska, niewydolność nerek, mała masa ciała, cukrzyca i zastoinowa niewydolność serca. U chorych przyjmujących zbyt duże dawki inhibitorów receptorów GP IIb/IIIa skorygowana częstość poważnych krwawień była o 30% większa niż u osób, które otrzymywały właściwe dawki. Tak więc częstość krwawień obserwowana w badaniach klinicznych może być mniejsza niż w rzeczywistej populacji chorych, zwykle bardziej obciążonej współistniejącymi chorobami.

Inhibitory receptorów glikoproteiny IIb/IIIa a pomostowanie tętnic wieńcowych

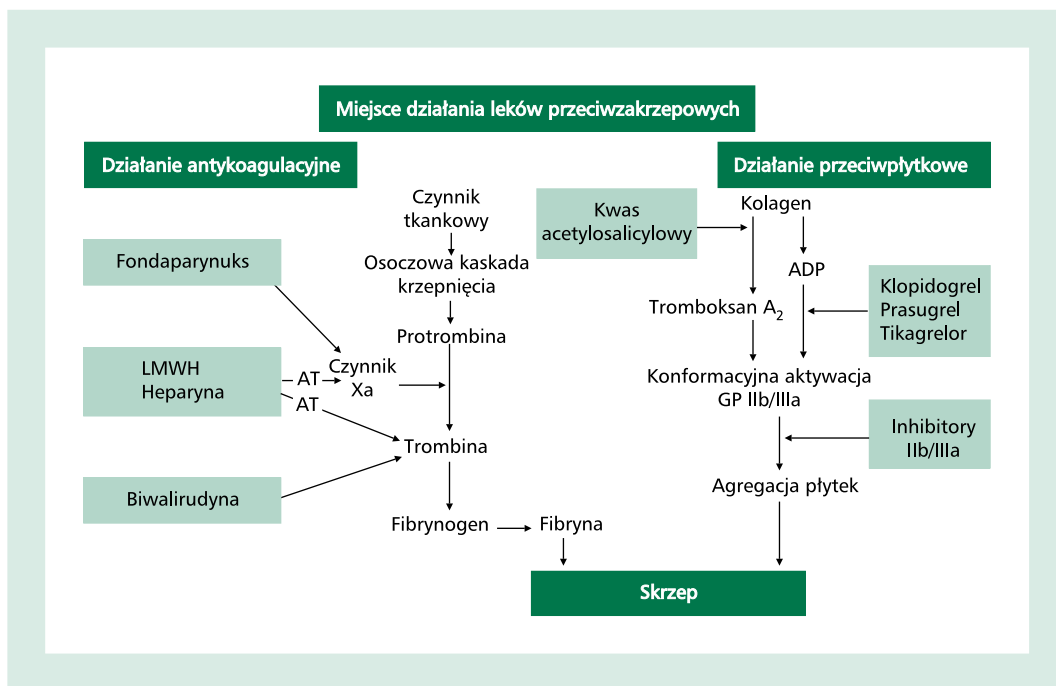
U chorych poddawanych CABG, którym podaje się inhibitory receptorów GP IIb/IIIa, należy zastosować odpowiednie środki w celu zapewnienia wystarczającej hemostazy. Konieczne jest przerwanie podawania tych leków przed zabiegiem lub, jeśli to niemożliwe, w chwili jego rozpoczęcia. Eptifibatyd i tirofiban mają krótki czas półtrwania (ok. 2 godz.) i wiążą się z receptorami w sposób odwracalny, więc czynność płytek

Zalecenia dotyczące stosowania inhibitorów receptorów GP IIb/IIIa

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo
Przy wyborze terapii skojarzonej lekami przeciwplatek, inhibitorami receptorów GP IIb/IIIa i antykoagulantami należy brać pod uwagę ryzyko zdarzeń niedokrwiennych i krwawienia	I	C	–
U pacjentów leczonych DAPT zaleca się dołączenie inhibitorów receptorów GP IIb/IIIa przed przeprowadzeniem PCI obciążonej wysokim ryzykiem (podwyższone stężenie tropoin, widoczne skrzepliny), jeśli ryzyko krwawienia jest małe	I	B	[152, 161]
Należy rozważyć dołączenie eptifibatydu lub tirofibanu do kwasu acetylosalicylowego przed angiografią u chorych z grupy wysokiego ryzyka, u których wcześniej nie zastosowano inhibitorów P2Y ₁₂	IIa	C	–
U chorych z grupy wysokiego ryzyka można rozważyć zastosowanie eptifibatydu lub tirofibanu w połączeniu z DAPT przed wczesną angiografią, jeśli utrzymują się objawy niedokrwienia, a ryzyko krwawienia jest małe	IIb	C	–
Nie zaleca się rutynowego stosowania inhibitorów receptorów GP IIb/IIIa przed angiografią u chorych leczonych inwazyjnie	III	A	[151, 170]
Nie zaleca się stosowania inhibitorów receptorów GP IIb/IIIa u chorych stosujących DAPT leczonych zachowawczo	III	A	[150, 151]

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych; GP — glikoproteina; DAPT — podwójna (doustna) terapia przeciwplatek; PCI — przeszskórna interwencja wieńcowa

może wrócić do normy przed zakończeniem CABG. Abcixymab ma krótki czas półtrwania w osoczu (10 min), ale wolno dysocjuje z płytek krwi, gdzie jego czas półtrwania wynosi około 4 godzin, zatem powrót do prawidłowej lub prawie prawidłowej czynności płytek zajmuje około 48 godzin od zakończenia wlewu (choć abcixymab związany z receptorem można wykryć jeszcze znacznie później). Jeśli występuje



Rycina 3. Miejsce działania leków przeciwzakrzepowych. LMWH — heparyna drobnocząsteczkowa; AT — antytrombina; GP — glikoproteina; ADP — adenozyndifosforan

obfite krwawienie, można zastosować przetoczenie świeżych płytek krwi (patrz rozdz. 5.5.9). W przypadku poważnych powikłań krwotocznych związanych z podawaniem trombolitów lub eptifibatydu można rozważyć suplementację fibrynogenu poprzez przetoczenie świeżego mrożonego osocza lub krioprecypitatu [169].

5.3. LEKI PRZECIWKAZRZEPOWE

W terapii NSTEMI-ACS stosuje się leki przeciwzakrzepowe w celu zahamowania produkcji i/lub aktywności trombiny, ograniczając w ten sposób ryzyko incydentów zakrzepowo-zatorowych. Wyniki badań dowodzą, że leczenie przeciwzakrzepowe jest skuteczne w połączeniu z preparatami hamującymi aktywność płytek, a takie skojarzenie 2 lub więcej leków jest bardziej efektywne niż stosowanie każdego z nich osobno [171, 172]. Trwają badania nad stosowaniem u chorych z NSTEMI-ACS kilku leków przeciwzakrzepowych działających na różnych poziomach kaskady krzepnięcia:

Pośrednie inhibitory krzepnięcia (do pełnego działania wymagają antytrombiny)

Pośrednie inhibitory trombiny:

- UFH
- LMWH

Pośrednie inhibitory czynnika Xa:

- LMWH
- fondaparynuks

Bezpośrednie inhibitory krzepnięcia

Bezpośrednie inhibitory czynnika Xa: apiksaban, riwaroksaban, otamiksaban

Bezpośrednie inhibitory trombiny (DTI): bivalirudyna, dabigatran

Na rycinie 3 przedstawiono dostępne leki przeciwzakrzepowe i miejsce ich działania. Szczegółowe dane na temat tej grupy leków znajdują się w innych publikacjach [171].

5.3.1. Pośrednie inhibitory kaskady krzepnięcia

5.3.1.1. Fondaparynuks

Jedynym selektywnym inhibitorem aktywowanego czynnika X (czynnika Xa) dostępnym do użytku klinicznego jest fondaparynuks, syntetyczny pentasacharyd o strukturze podobnej do sekwencji wiążącej antytrombinę, wspólnej dla wszystkich form heparyny. Hamuje on czynnik krzepnięcia Xa poprzez odwracalne i niekowalentne wiązanie się z antytrombiną, do której ma duże powinowactwo. Katalizuje zależną od antytrombiny inhibicję czynnika Xa, zapobiegając w ten sposób produkcji trombiny. Fondaparynuks zwiększa 300-krotnie zdolność antytrombiny do hamowania aktywności czynnika Xa. Zablokowanie 1 j. czynnika Xa zapobiega produkcji 50 j. trombiny.

Biodostępność fondaparynuksu po podaniu podskórnym wynosi 100%, a czas półtrwania — 17 godzin, dlatego można go podawać 1 ×/d. Fondaparynuks jest wydalany głównie przez nerki i przeciwwskazany, jeśli CrCl wynosi < 20 ml/min. Lek ten nie ulega inaktywacji przez białka neutralizujące heparynę, uwalniane przez płytki krwi. Nie opisywano żadnych potwierdzonych przypadków małopłytkowości poheparynowej (HIT) w związku z przyjmowaniem fondaparynuksu, nawet po stosowaniu dużych dawek w ramach prewencji i leczenia

zylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE). Dlatego nie ma konieczności monitorowania liczby płytek krwi podczas terapii. Nie istnieje również potrzeba modyfikowania dawki ani monitorowania aktywności anty-Xa. Fondaparynuks nie wpływa istotnie na standardowe parametry służące do monitorowania aktywności antykoagulacyjnej, takie jak: czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT), czas krzepnięcia po aktywacji (ACT), czas protrombinowy i trombinowy.

U chorych z ACS zaleca się stosowanie stałej dawki fondaparynuksu wynoszącej 2,5 mg/d. Taką dawkę wybrano na podstawie wyników badania PENTUA, w którym oceniano różne dawki fondaparynuksu, a następnie przetestowano ją w kolejnych 2 dużych badaniach III fazy (OASIS-5 i OASIS-6) [173–175]. W badaniu PENTUA dawka 2,5 mg/d. okazała się co najmniej równie skuteczna i bezpieczna jak większe dawki. Fondaparynuks w dawkach 2,5 i 5 mg *i.v.* oceniano również u osób poddanych planowej lub pilnej PCI. Nie stwierdzono istotnej różnicy w zakresie bezpieczeństwa i skuteczności między dawką 2,5 mg i 5 mg ani między obiema dawkami fondaparynuksu a grupą kontrolną stosującą UFH [176], jednak do badania włączono tylko 350 chorych i nie miało ono wystarczającej mocy statystycznej. Nagła niedrożność naczynia i nieoczekiwane stwierdzenie skrzepliny w koronarografii zdarzały się częściej w obu grupach stosujących fondaparynuks niż w grupie leczonej UFH (odpowiednio 2,5% i 5,1% w grupie stosującej fondaparynuks w dawce 2,5 mg oraz 0% i 4,3% w grupie stosującej fondaparynuks w dawce 5,0 mg *v.* 0,9% i 0,9% w grupie kontrolnej przyjmującej UFH) [176].

W badaniu OASIS-5 20 078 chorych z NSTEMI-ACS przydzielono losowo do stosowania 2,5 mg fondaparynuksu podskórnie 1 \times /d. lub enoksaparyny w dawce 1 mg/kg podskórnie 2 \times /d. przez maksymalnie 8 dni (śr. przez odpowiednio 5,2 *v.* 5,4 dnia) [175]. Częstość głównego punktu końcowego oceny skuteczności obejmującego zgon, MI i niedokrwienie oporne na leczenie w ciągu 9 dni wynosiła 5,7% w grupie przyjmującej enoksaparynę *v.* 5,8% w grupie leczonej fondaparynuks (HR 1,01; 95% CI 0,90–1,13), tym samym zostało spełnione kryterium *non-inferiority*. Jednocześnie terapia fondaparynuks w wiązała się z 2-krotnie mniejszą częstością poważnych krwawień (2,2%) niż leczenie enoksaparyną (4,1%; HR 0,52; 95% CI 0,44–0,61; $p < 0,001$). Poważne krwawienia były niezależnym czynnikiem prognostycznym śmiertelności odległej; w grupie przyjmującej fondaparynuks odnotowano istotnie mniejszą liczbę zgonów w ciągu 30 dni (2,9% *v.* 3,5%; HR 0,83; 95% CI 0,71–0,97; $p = 0,02$) i w czasie 6 miesięcy (5,8% *v.* 6,5%; HR 0,89; 95% CI 0,80–1,00; $p = 0,05$). Częstość złożonego punktu końcowego obejmującego zgon, MI i udar mózgu była istotnie niższa u osób leczonych fondaparynuks w porównaniu z przyjmującymi enoksaparynę (11,3% *v.* 12,5%; HR 0,89; 95% CI 0,82–0,97; $p = 0,007$). W populacji chorych poddanych PCI wykazano, że częstość poważnych powikłań krwotocznych

(w tym krwawień w miejscu dostępu naczyniowego) w ciągu 9 dni była istotnie niższa w grupie stosującej fondaparynuks niż u osób przyjmujących enoksaparynę (2,4% *v.* 5,1%; HR: 0,46; 95% CI 0,35–0,61; $p < 0,001$). Co ciekawe, czas od wstrzyknięcia ostatniej dawki fondaparynuksu do zabiegu nie wpływał na częstość poważnych krwawień (1,6% *v.* 1,3% odpowiednio dla 6 godz. *v.* > 6 godz.). Zakrzepicę w cewniku obserwowano częściej w przypadku stosowania fondaparynuksu (0,9%) niż enoksaparyny (0,4%), jednak można ją było wyeliminować poprzez wstrzyknięcie ustalonej empirycznie dawki UFH podczas PCI. W związku z faktem, że częstość zdarzeń niedokrwienych w ciągu 9 dni była podobna u osób leczonych fondaparynuks i stosujących heparynę, w analizie korzyści klinicznych netto w postaci zmniejszenia liczby zgonów, MI i poważnych krwawień wykazano przewagę fondaparynuksu nad enoksaparyną (8,2% *v.* 10,4%; HR 0,78; 95% CI 0,67–0,93; $p = 0,004$).

Przedstawiono mechanistyczne wyjaśnienie różnic między efektami leczenia fondaparynuks i enoksaparyną [177]. Fondaparynuks w dawce 2,5 mg/d. wywołuje o około 50% mniejszy efekt przeciwwzakrzepowy niż enoksaparyna w standardowych dawkach, co oceniano na podstawie aktywności anty-Xa. Lek ten powoduje również 2-krotnie słabszą inhibicję produkcji trombin, ocenianej na podstawie endogennego potencjału trombin. Można wnioskować, że niski poziom antykoagulacji wystarcza do zapobieżenia kolejnym zdarzeniom niedokrwienym podczas ostrej fazy NSTEMI-ACS u chorych stosujących kompletne leczenie przeciwplatek obejmujące kwas acetylosalicylowy i kłopidogrel plus inhibitor receptorów GP IIb/IIIa, ponieważ w badaniu OASIS-5 nie wykazano różnicy w częstości głównego punktu końcowego po 9 dniach między grupą stosującą fondaparynuks i grupą przyjmującą enoksaparynę [175]. Niski poziom antykoagulacji tłumaczy istotne zmniejszenie ryzyka krwawień, jednak nie jest wystarczający, by podczas PCI, w bardzo trombogenicznym środowisku, zapobiec zakrzepicy w cewniku. To potwierdza również, że dodatkowy bolus UFH jest potrzebny w czasie PCI u chorych początkowo leczonych fondaparynuks.

Optymalną dawkę UFH podawanej w bolusie podczas PCI u pacjentów leczonych wstępnie fondaparynuks oceniano w badaniu FUTURA/OASIS-8 [178]. W tym badaniu 2026 chorym leczonym początkowo fondaparynuks, poddawanych PCI w ciągu 72 godzin od rozpoczęcia przyjmowania leku, podawano dożylnie małą dawkę UFH w bolusie (50 μ m./kg), niezależnie od dawki inhibitorów receptorów GP IIb/IIIa (jeśli je stosowano), lub standardową dawkę UFH, to jest 85 μ m./kg (w przypadku stosowania inhibitorów receptorów GP IIb/IIIa dawki zmniejszono do 60 μ m./kg). Dawki modyfikowano w zależności od ACT. Zabieg PCI wykonywano wkrótce po podaniu ostatniej dawki fondaparynuksu (4 godz.). Nie było istotnych różnic między grupami w zakresie częstości głównego złożonego punktu końcowego (poważne krwawienia, mniejsze krwawienia, powikłania w miejscu głównego

dostępu naczyniowego) w ciągu 48 godzin po PCI (4,7% v. 5,8%, odpowiednio małe v. standardowe dawki; OR 0,80; 95% CI 0,54–1,19; $p = 0,27$). Częstość poważnych krwawień nie różniła się istotnie między grupami (1,2% v. 1,4%, odpowiednio standardowe v. małe dawki) i była podobna do obserwowanej u chorych poddanych PCI w grupie leczonej fondaparynuksem w badaniu OASIS-5 (1,5% w ciągu 48 godz., taka sama definicja krwawienia). Mniejsze krwawienia występowały rzadziej w grupie stosującej małe dawki (0,7% v. 1,7%, odpowiednio małe v. standardowe dawki; OR 0,40; 95% CI 0,16–0,97; $p = 0,04$). Większe korzyści kliniczne netto (poważne krwawienia w ciągu 48 godz. lub rewaskularyzacja docelowej tętnicy w czasie 30 dni) wiązały się ze standardowymi dawkami UFH (5,8% v. 3,9%, odpowiednio małe v. standardowe dawki; OR 1,51; 95% CI 1,00–2,28; $p = 0,05$). Również ocena drugorzędowego punktu końcowego, obejmującego zgon, MI i rewaskularyzację docelowej tętnicy, wykazała lepsze efekty w grupie stosującej standardowe dawki (4,5% v. 2,9%, odpowiednio małe v. standardowe dawki; OR 1,58; 95% CI 0,98–2,53; $p = 0,06$). Zakrzepica w cewniku występowała rzadko (0,5% w grupie stosującej małą dawkę i 0,1% w grupie stosującej standardową dawkę; $p = 0,15$). Dane z powyższych badań mają praktyczne implikacje kliniczne w postaci zalecenia, że u chorych leczonych wcześniej fondaparynuksem należy podawać w czasie PCI standardowe dawki UFH w bolusie, ponieważ wiąże się to z większymi korzyściami klinicznymi netto i mniejszym ryzykiem zakrzepicy w cewniku w porównaniu z małymi dawkami UFH.

5.3.1.2. Heparyny drobnocząsteczkowe

Heparyny drobnocząsteczkowe są klasą pochodnych heparyny o masie cząsteczkowej 2000–10 000 Da. Ich aktywność anty-Xa i anty-IIa zależy od masy cząsteczkowej — im większa masa cząsteczkowa, tym większa aktywność anty-IIa. Heparyny drobnocząsteczkowe mają różne właściwości farmakokinetyczne i zróżnicowaną aktywność antykoagulacyjną, dlatego nie można ich stosować zamiennie. Mają korzystniejsze właściwości niż UFH — ulegają niemal całkowitej absorpcji po podaniu podskórnym, w mniejszym stopniu wiążą się z białkami i powodują mniejszą aktywację płytek krwi, co sprawia, że zależność efektu od dawki jest bardziej przewidywalna [171]. Ponadto stosowanie LMWH wiąże się z mniejszym ryzykiem HIT niż w przypadku UFH. Eliminacja LMWH zachodzi, przynajmniej w części, przez nerki. Ryzyko kumulowania się ich w organizmie wzrasta wraz z pogarszaniem się czynności nerek, co powoduje zwiększone zagrożenie krwawieniami. Większość LMWH jest przeciwwskazana w niewydolności nerek, kiedy CrCl wynosi < 30 ml/min. Jednak w przypadku enoksaparyny u osób z CrCl < 30 ml/min zaleca się zmniejszenie dawki (1 mg/kg 1 \times /d. zamiast 2 \times /d.).

Dawki LMWH stosowane w NSTEMI ustalają się w zależności od masy ciała i zwykle podaje się podskórną 2 \times /d., chociaż można podać wstępny bolus *i.v.* u pacjen-

tów z grupy wysokiego ryzyka [179–182]. Dawki stosowane obecnie w praktyce klinicznej nie wymagają monitorowania aktywności anty-Xa, poza szczególnymi populacjami chorych, na przykład z niewydolnością nerek lub otyłością. Nadal nie ustalono optymalnego poziomu aktywności anty-Xa, jaki należałoby osiągnąć u chorych z NSTEMI-ACS. U pacjentów leczonych z powodu VTE terapeutyczny zakres stężeń wynosi 0,6–1,0 jm./ml i nie ma wyraźnej zależności między aktywnością anty-Xa a efektem klinicznym. Jednak przy aktywności anty-Xa powyżej 1,0 jm./ml wzrasta ryzyko krwawień [183]. U chorych z NSTEMI-ACS oceniano enoksaparynę w badaniach, w których porównywano dawki wynoszące 1,25 i 1,0 mg/kg 2 \times /d. Maksymalna aktywność anty-Xa wynosiła 1,5 jm./ml przy większej dawce i 1,0 jm./ml przy mniejszej dawce. U osób stosujących dawkę 1,25 mg/kg częstość poważnych krwawień w ciągu 14 dni wynosiła 6,5% (głównie w miejscach wykonywania zabiegów medycznych). W przypadku stosowania dawki 1,0 mg/kg częstość poważnych krwawień uległa zmniejszeniu do 1,9%. U chorych z poważnymi krwawieniami aktywność anty-Xa wynosiła 1,8–2,0 jm./ml [184]. W dużej, niewyselekcjonowanej grupie chorych z niestabilną dławicą/NSTEMI mała aktywność anty-Xa ($< 0,5$ jm./ml) podczas stosowania enoksaparyny wiązała się z > 3 -krotnym zwiększeniem śmiertelności w porównaniu z pacjentami, u których aktywność anty-Xa mieściła się w docelowym zakresie wynoszącym 0,5–1,2 jm./ml. Niskie poziomy aktywności anty-Xa ($< 0,5$ jm./ml) były niezależnie związane ze śmiertelnością w ciągu 30 dni, co wskazuje, że o ile to możliwe, należy dążyć do uzyskania u osób leczonych enoksaparyną poziomu aktywności anty-Xa wynoszącego co najmniej 0,5 jm./ml [185]. Ponadto w badaniach obserwacyjnych i małych próbach klinicznych wykazano, że u osób poddanych PCI aktywność anty-Xa $> 0,5$ jm./ml wiązała się z małą częstością zdarzeń niedokrwienych i krwotocznych [186, 187].

Opublikowano kilka metaanaliz badań retrospektywnych dotyczących porównania skuteczności LMWH i UFH u chorych z NSTEMI-ACS. Pierwsza z nich, do której włączono 12 badań nad różnymi lekami obejmujących łącznie 17 157 chorych, potwierdziła, że u osób z NSTEMI-ACS leczonych kwasem acetylosalicylowym stosowanie heparyn powoduje istotne zmniejszenie częstości zgonów i MI w porównaniu z placebo (OR 0,53; 95% CI 0,38–0,73; $p = 0,0001$). Nie stwierdzono istotnej przewagi LMWH nad UFH na podstawie oceny punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa [172]. W metaanalizie wszystkich badań klinicznych, w których porównywano enoksaparynę i UFH i w których uczestniczyło łącznie 21 946 pacjentów, nie wykazano istotnej różnicy w zakresie odsetka zgonów w ciągu 30 dni w zależności od stosowanego leczenia (3,0% v. 3,0%; OR 1,00; 95% CI 0,85–1,17; $p = \text{NS}$). Stwierdzono natomiast istotną różnicę w częstości złożonego punktu końcowego obejmującego zgon i MI w ciągu 30 dni na korzyść enoksaparyny (10,1% v. 11,0%; OR 0,91; 95% CI 0,83–0,99).

W analizie podgrup wydzielonych *post-hoc* wykazano, że u chorych leczonych enoksaparyną, którzy nie otrzymywali UFH przed randomizacją, liczba zgonów lub MI w ciągu 30 dni była istotnie mniejsza niż w grupie, która stosowała UFH (odpowiednio 8,0% v. 9,4%; OR 0,81; 95% CI 0,70–0,94). Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości przetoczeń krwi (7,2% v. 7,5%; OR 1,01; 95% CI 0,89–1,14) lub poważnych krwawień (4,7% v. 4,5%; OR 1,04; 95% CI 0,83–1,30) w ciągu 7 dni od randomizacji zarówno w całej badanej populacji, jak i w grupie pacjentów, którzy nie otrzymywali żadnych leków przeciwzakrzepowych przed randomizacją. Do kolejnej metaanalizy włączono wszystkie badania obejmujące chorych z ACS, a nie tylko z NSTEMI-ACS, i uzyskano podobne rezultaty [188]. Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa LMWH w porównaniu z UFH stosowanych w połączeniu z inhibitorami receptorów GP IIb/IIIa przeprowadzono w mniejszych badaniach klinicznych. W ogólnej analizie nie stwierdzono istotnych różnic w częstości punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa terapii. W żadnym z powyższych badań nie wykazano różnic w skuteczności w odniesieniu do twardych punktów końcowych, z wyjątkiem badania INTE-RACT, w którym istotnie skuteczniejsza okazała się terapia enoksaparyną i eptifibatydem w porównaniu z leczeniem UHT i eptifibatydem [189–191]. Jednak żadne z tych badań nie miało wystarczającej mocy statystycznej, aby wyciągnąć wiążące wnioski.

Większość tych badań przeprowadzono w czasie, gdy nie stosowano rutynowo leczenia inwazyjnego, a w niektórych z nich strategia inwazyjna była niezalecana. W rezultacie tylko niewielką część chorych uczestniczących w tych badaniach poddano leczeniu inwazyjnemu i dlatego jakiegokolwiek wnioski sformułowane na ich podstawie obecnie prawdopodobnie będą nieaktualne. Jedynym badaniem, w którym porównywano enoksaparynę i UFH, stosując u znacznego odsetka chorych PCI, rewaskularyzację, stentowanie oraz aktywne leczenie przeciwplatek kwasem acetylosalicylowym, kłopidogrelem i inhibitorami receptorów GP IIb/IIIa, było badanie SYNERGY [192]. Włączono do niego 10 027 pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, u których przeprowadzono wczesną diagnostykę inwazyjną i rewaskularyzację; 76% uczestników badania stosowało leki przeciwzakrzepowe przed randomizacją. Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości zgonów i MI w ciągu 30 dni (enoksaparyna v. UFH, 14,0% v. 14,5%; OR 0,96; 95% CI 0,86–1,06; $p = \text{NS}$) [193]. Więcej krwawień odnotowano u osób leczonych enoksaparyną, przy czym istotnie zwiększyła się liczba poważnych krwawień według TIMI (9,1% v. 7,6%; $p = 0,008$), natomiast nie stwierdzono istotnego wzrostu częstości tych zdarzeń według kryteriów GUSTO (2,7% v. 2,2%; $p = 0,08$) ani zwiększenia liczby przetoczeń krwi (17,0% v. 16,0%; $p = 0,16$). Z perspektywy czasu można przypuszczać, że zwiększenie liczby krwawień prawdopodobnie było spowodowane stosowaniem przez znaczny odsetek uczestników leków przeciwzakrzepowych przed randomizacją, a być może

również częstym przechodzeniem już po randomizacji z grupy stosującej jeden antykoagulant do grupy przyjmującej inny lek z tej grupy.

Heparyny drobnocząsteczkowe, głównie enoksaparyna, często są stosowane podczas PCI, mimo że nie można łatwo monitorować działania antykoagulacyjnego. Enoksaparyna podawana *i.v.* ma odmienny profil farmakokinetyczny/farmakodynamiczny niż w przypadku podania podskórnego. W planowej PCI stosuje się ten lek dożylnie w dawce 1 mg/kg. Dawki *i.v.* oceniane w badaniach klinicznych były mniejsze (zwykle 0,5 mg/kg) i osiągnęto taką samą maksymalną aktywność anty-Xa w ciągu 3 minut [194]. Podawanie *i.v.* zapewnia natychmiastowe i przewidywalne działanie antykoagulacyjne przez 2 godziny. Mniejsze dawki enoksaparyny oceniano również w badaniu STEEPLE [195]. W tej populacji chorych bez ACS leczenie enoksaparyną 0,5 i 0,75 mg/kg wiązało się z rzadszym występowaniem krwawień niż terapia UFH. Badanie to nie miało jednak wystarczającej mocy, aby wykryć różnice w skuteczności między grupami stosującymi różne dawki enoksaparyny.

U chorych z NSTEMI-ACS leczonych wcześniej enoksaparyną nie zaleca się dodatkowego podawania enoksaparyny podczas PCI, jeżeli ostatnie podskórne wstrzyknięcie leku wykonano < 8 godzin przed zabiegiem; jeśli natomiast upłynęło od niego > 8 godzin, zalecany jest dodatkowy bolus 0,3 mg/kg *i.v.* Zdecydowanie odradza się zamianę jednego leku przeciwzakrzepowego na drugi podczas PCI.

5.3.1.3. Heparyna niefrakcjonowana

Heparyna niefrakcjonowana jest niejednorodną mieszaniną polisacharydów, których masa cząsteczkowa wynosi 2000–30 000 (najczęściej 15 000–18 000) Da. Jedna trzecia cząsteczek znajdujących się w standardowym preparacie UFH zawiera sekwencję pentasacharydową, która wiąże się z antytrombiną i nasila hamowanie czynnika Xa przez antytrombinę. Do hamowania aktywności czynnika IIa konieczna jest heparyna, ponieważ wiąże się ona z trombiną i antytrombiną, tworząc połączenie między nimi. Heparyna niefrakcjonowana słabo się wchłania po wstrzyknięciu podskórnym, dlatego preferuje się dożylną drogę podania. Zakres stężeń terapeutycznych leku jest wąski, dlatego należy często wykonywać badanie aPTT, a optymalna wartość docelowa wynosi 50–75 s, co odpowiada 1,5–2,5-krotności górnej granicy normy. Przy wyższych wartościach aPTT ryzyko powikłań krwotocznych wzrasta, nie obserwuje się natomiast dalszego zwiększenia korzystnego efektu przeciwzakrzepowego. Gdy wartość aPTT wynosi < 50 s, efekt przeciwzakrzepowy jest niewielki. Zaleca się stosowanie UFH w dawce uzależnionej od masy ciała; należy rozpocząć od jednorazowej dawki 60–70 j.m./kg, maksymalnie 5000 j.m., a następnie podawać UFH we wlewie *i.v.* 12–15 j.m./kg/godz., maksymalnie 1000 j.m./godz. Obecnie zaleca się taki schemat dawkowania, ponieważ jego stosowanie umożliwia uzyskanie docelowych wartości aPTT [171]. Działanie przeciwzakrzepowe UFH szybko ustaje

(w ciągu kilku godzin) po zaprzestaniu jej podawania. W ciągu pierwszych 24 godzin po przerwaniu leczenia istnieje ryzyko ponownej aktywacji procesów krzepnięcia, a tym samym — przejściowe zwiększenie ryzyka nawrotu niedokrwienia, mimo stosowania kwasu acetylosalicylowego.

W łącznej analizie 6 badań oceniających krótkotrwałą terapię UFH w porównaniu z placebo lub nieleczoną grupą kontrolną wykazano zmniejszenie o 33% ryzyka zgonu i MI (OR 0,67; 95% CI 0,45–0,99; $p = 0,04$) [172]. Ten korzystny efekt niemal całkowicie zależał od zmniejszenia ryzyka MI. W badaniach, w których u osób z NSTEMI-ACS porównywano skojarzoną terapię UFH w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym z przyjmowaniem samego kwasu acetylosalicylowego, zaobserwowano trend w kierunku większej skuteczności przeciwzakrzepowej połączenia UFH/kwas acetylosalicylowy, jednak kosztem zwiększonego ryzyka krwawień. Nawroty incydentów niedokrwienych po zaprzestaniu podawania UFH są powodem, dla którego korzyści wynikające z terapii nie utrzymują się dłużej, o ile chory nie zostanie poddany rewaskularyzacji przed odstawieniem leku.

Przed PCI podaje się UFH *i.v.* w bolusach modyfikowanych na podstawie ACT (aby uzyskać ACT w zakresie 250–350 s lub 200–250 s, jeśli chory otrzymuje inhibitor receptorów GP IIb/IIIa) lub w zależności od masy ciała (zwykle 70–100 $\mu\text{m}^2/\text{kg}$ lub 50–60 $\mu\text{m}^2/\text{kg}$ w połączeniu z inhibitorami receptorów GP IIb/IIIa) [171]. Ze względu na znaczną zmienność biodostępności UFH zaleca się ustalanie dawki w zależności od ACT, zwłaszcza w przypadku dłuższych zabiegów, gdy mogą być konieczne dodatkowe dawki. Nie zaleca się kontynuowania heparinizacji po zakończeniu zabiegu ani podawania heparyny w okresie przed lub po usunięciu koszulki tętnicznej.

Jeśli chory zostaje przewieziony do pracowni kardiologii inwazyjnej z trwającym *i.v.* wlewem heparyny, należy później podać UFH w bolusie, którego wielkość powinna być uzależniona od wartości ACT, i zastosować inhibitor receptorów GP IIb/IIIa.

5.3.2. Bezpośrednie inhibitory trombiny (bivalirudyna)

Przez wiele lat prowadzono badania nad kilkoma lekami z grupy bezpośrednich inhibitorów trombiny (DTI), lecz tylko bivalirudynę wprowadzono do stosowania klinicznego podczas PCI u chorych z ACS. Bivalirudyna wiąże się bezpośrednio z trombiną (czynnik IIa) i w ten sposób hamuje indukowaną przez trombinę konwersję fibrynogenu w fibrynę. Inaktywuje zarówno trombinę związaną z fibryną, jak i wolną, krążącą w płynach ustrojowych. Ze względu na fakt, że nie wiąże się z białkami osocza, jej działanie przeciwzakrzepowe jest bardziej przewidywalne. Bivalirudyna jest wydalana przez nerki. Wyniki testów krzepnięcia krwi (aPTT i ACT) dobrze korelują ze stężeniami bivalirudyny w osoczu, dlatego te dwa parametry mogą być stosowane w monitorowaniu aktywności przeciwzakrzepowej leku.

Bivalirudynę oceniano początkowo u chorych poddanych PCI. W badaniu REPLACE-2 wykazano, że stosowanie bivalirudyny z inhibitorami receptorów GP IIb/IIIa było nie mniej skuteczne niż stosowanie UFH z inhibitorami receptorów GP IIb/IIIa pod względem ochrony przed zdarzeniami niedokrwienymi podczas zabiegów PCI, a przy tym wiązało się z istotnie mniejszą częstością poważnych powikłań krwotocznych (2,4% *v.* 4,1%; $p < 0,001$). Nie stwierdzono istotnej różnicy w częstości twardych punktów końcowych w ciągu miesiąca, 6 miesięcy i roku. Bivalirudyna obecnie jest zaaprobowana do stosowania w czasie pilnej i planowej PCI w dawce 0,75 mg/kg w bolusie, a następnie 1,75 mg/kg/godz. we wlewie. U chorych z NSTEMI-ACS bivalirudynę zaleca się w dawce 0,1 mg/kg *i.v.* w bolusie, a następnie we wlewie 0,25 mg/kg/godz. do zakończenia PCI.

Badanie ACUITY było jedynym, które zaplanowano swoiście w celu oceny bivalirudyny w leczeniu NSTEMI-ACS [196]. Było to badanie z randomizacją, przeprowadzone metodą otwartej próby, obejmujące 13 819 chorych z NSTEMI-ACS z grupy umiarkowanego i wysokiego ryzyka, u których planowano leczenie inwazyjne. Chorych przydzielono losowo do stosowania 1 z 3 niezaślepionych terapii: standardowego leczenia skojarzonego UFH lub LMWH z inhibitorem receptorów GP IIb/IIIa (grupa kontrolna; $n = 4603$), stosowania bivalirudyny z inhibitorem receptorów GP IIb/IIIa ($n = 4604$) lub samej bivalirudyny ($n = 4612$). Bivalirudynę włączano przed koronarografią, podając *i.v.* bolus 0,1 mg/kg, następnie we wlewie 0,25 mg/kg/godz., a później bezpośrednio przed PCI stosowano dodatkowy bolus *i.v.* 0,5 mg/kg i wlew 1,75 mg/kg/godz. Po PCI przerywano podawanie leku. Nie stwierdzono istotnej różnicy między standardowym leczeniem UFH/LMWH plus inhibitor receptorów GP IIb/IIIa a skojarzeniem bivalirudyny i inhibitora receptorów GP IIb/IIIa pod względem częstości złożonego niedokrwienego punktu końcowego w ciągu 30 dni (odpowiednio 7,3% *v.* 7,7%; RR 1,07; 95% CI 0,92–1,23; $p = 0,39$) lub poważnych krwawień (5,7% *v.* 5,3%; RR 0,93; 95% CI 0,78–1,10; $p = 0,38$). Bivalirudyna w monoterapii nie ustępowała standardowej terapii UFH/LMWH w połączeniu z inhibitorem receptorów GP IIb/IIIa pod względem skuteczności ocenianej na podstawie złożonego niedokrwienego punktu końcowego (7,8% *v.* 7,3%; RR 1,08; 95% CI 0,93–1,24; $p = 0,32$), a jednocześnie wiązała się z istotnie mniejszą częstością poważnych krwawień (3,0% *v.* 5,7%; RR 0,53; 95% CI 0,43–0,65; $p < 0,001$). Dlatego efekt kliniczny netto w ciągu 30 dni był istotnie lepszy (10,1% *v.* 11,7%; RR 0,86; 95% CI 0,77–0,94; $p = 0,02$) w przypadku stosowania samej bivalirudyny niż UFH/LMWH w połączeniu z inhibitorem receptorów GP IIb/IIIa [196].

Rezultaty stosowania samej bivalirudyny w odniesieniu do efektu klinicznego netto były podobne we wszystkich określonych wcześniej podgrupach, oprócz chorych, którzy nie byli leczeni kłopidogrelem przed PCI. U tych pacjentów

leczenie samą bivalirudyną wiązało się z istotnie większą częstością zdarzeń niedokrwiennych niż terapia UFH/LMWH plus inhibitor receptorów GP IIb/IIIa (9,1% v. 7,1%; RR 1,29; 95% CI 1,03–1,63).

Bivalirudyna stosowana z inhibitorami receptorów GP IIb/IIIa lub bez okazała się równie skuteczna jak heparyna/LMWH w skojarzeniu z inhibitorami receptorów GP IIb/IIIa, natomiast istotnie zmniejszała ryzyko poważnych powikłań krwotocznych [197]. Jednak w badaniu ACUITY nie stwierdzono istotnych różnic w efektach terapeutycznych między tymi dwiema strategiami leczenia przeciwzakrzepowego, zarówno w obserwacji krótko-, jak i długoterminowej [198]. Dane sugerują, że zastąpienie stosowanych dotychczas UFH lub LMWH bivalirudyną w czasie PCI nie powoduje zwiększenia ryzyka krwotocznego, przeciwnie — zmniejsza zagrożenie krwawieniami [199].

5.3.3. Leki przeciwzakrzepowe w trakcie badań klinicznych

Obecnie trwają badania nad nowymi lekami przeciwzakrzepowymi u chorych z ACS. Większość z nich jest przeznaczona raczej do prewencji wtórnej niż do stosowania we wczesnej fazie choroby. Leki hamujące aktywność czynnika Xa były oceniane w badaniach II fazy [200, 201]. Różne dawki doustnych bezpośrednich inhibitorów czynnika Xa, apiksabanu (badanie APPRAISE) [202] i rivaroksabanu (badanie ATLAS ACS-TIMI) [201], w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym lub DAPT (kwas acetylosalicylowy plus klopidogrel), oceniano u chorych, którzy niedawno przebyli ACS, w obserwacji 6-miesięcznej. W obu badaniach zaobserwowano zależne od dawki zwiększenie częstości krwawień, z trendem w kierunku zmniejszenia liczby zdarzeń niedokrwiennych, szczególnie wyraźnym u pacjentów leczonych tylko kwasem acetylosalicylowym. Te wyniki były podstawą do przeprowadzenia badań klinicznych III fazy z obydwoma lekami (APPRAISE-2 i ATLAS-2). Badanie APPRAISE-2 przerwano przed czasem ze względu na zwiększoną liczbę krwawień u osób leczonych apiksabanem.

Bezpośredni inhibitor trombiny, dabigatran, oceniano w badaniu II fazy, którego celem było ustalenie optymalnej dawki (RE-DEEM, nieopublikowane). Przeprowadzono również badanie II fazy z otamiksabanem, dożylnym bezpośrednim inhibitorem czynnika Xa [203]; obecnie trwa badanie III fazy dotyczące tej cząsteczki.

5.3.4. Skojarzone leczenie przeciwzakrzepowe i przeciwplatekcyjne

Leczenie przeciwzakrzepowe i DAPT z użyciem kwasu acetylosalicylowego i inhibitora P2Y₁₂ jest zalecane w terapii I linii, w czasie początkowej fazy NSTEMI-ACS. Czas stosowania leków przeciwzakrzepowych jest ograniczony do ostrej fazy niedokrwienia, natomiast zaleca się kontynuację DAPT przez 12 miesięcy z lub bez PCI i wszczęcia stentu.

U znacznego odsetka chorych (6–8%) z NSTEMI-ACS występują wskazania do długotrwałej antykoagulacji antagonistą witaminy K (VKA) w postaci różnych schorzeń, takich jak umiarkowane lub wysokie ryzyko zatorowości związane z AF, mechaniczna zastawka serca lub VTE. Podwójna (np. kwas acetylosalicylowy lub klopidogrel plus VKA) lub potrójna (DAPT plus VKA) terapia wiąże się z 3–4-krotnym zwiększeniem częstości poważnych powikłań krwotocznych. Leczenie takich pacjentów jest trudne ze względu na fakt, że należy utrzymywać odpowiedni poziom aktywności przeciwzakrzepowej nie tylko w ostrej fazie niedokrwienia, ale również podczas długotrwałego stosowania leku. Przerwanie terapii VKA może narazić chorego na zwiększone ryzyko epizodów zakrzepowo-zatorowych. Procedury inwazyjne, takie jak koronarografia, PCI lub CABG, mogą być trudne lub niemożliwe do przeprowadzenia przy pełnej aktywności przeciwzakrzepowej VKA; istnieje wyraźny związek między długotrwałym stosowaniem potrójnej terapii a wysokim ryzykiem krwawień. W związku z tym należy rozważyć zastosowanie pewnych środków bezpieczeństwa, opisanych w opublikowanym ostatnio konsensusie dotyczącym postępowania w planowych interwencjach wieńcowych oraz w przypadku ostrego niedokrwienia (NSTEMI lub STEMI) [204]. Stosowanie DES należy ograniczyć wyłącznie do określonych sytuacji klinicznych i/lub anatomicznych, takich jak długie zwężenia, zmiany w małych naczyniach czy cukrzyca, w których można się spodziewać większych korzyści niż w przypadku zastosowania stentu niepowlekanego (BMS). Jeśli chory stosujący podwójną lub potrójną terapię wymaga ponownej koronarografii, należy wybrać dostęp przez tętnicę promieniową, który wiąże się z mniejszym ryzykiem krwawienia okołozabiegowego. Zaleca się również przeprowadzanie PCI bez przerywania terapii VKA, aby uniknąć leczenia pomostowego, które może doprowadzić do zwiększenia częstości powikłań krwotocznych lub niedokrwiennych.

W ostrej fazie niedokrwienia może być uzasadnione przerwanie terapii VKA oraz zastosowanie leków przeciwplatekcyjnych i przeciwzakrzepowych, zalecanych kiedy międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) wynosi < 2,0. Jeśli konieczne jest średnio- lub długookresowe stosowanie VKA w połączeniu z klopidogrelem i/lub małymi dawkami kwasu acetylosalicylowego, należy ściśle monitorować INR i dążyć do utrzymania jego wartości w zakresie 2,0–2,5. Należy ograniczyć czas stosowania potrójnej terapii w zależności od sytuacji klinicznej, wszczęcia BMS lub DES i ryzyka niedokrwienno-krwotocznego ocenianego za pomocą skal oceny ryzyka i/lub na podstawie wyjściowej charakterystyki chorego (tab. 6). Ze względu na fakt, że około 50% wszystkich samoistnych krwawień stanowią krwawienia z przewodu pokarmowego, należy pamiętać o ochronie żołądka i zastosować inhibitor pompy protonowej.

5.4. REWASKULARYZACJA MIĘŚNIA SERCOWEGO

Przeprowadzenie rewaskularyzacji u osób z NSTEMI-ACS powoduje złagodzenie objawów, skrócenie pobytu w szpitalu i poprawę rokowania. Wskazania i optymalny moment do rewaskularyzacji mięśnia sercowego oraz wybór najlepszej metody (PCI lub CABG) zależą od wielu czynników, do których należą stan chorego, obecność czynników ryzyka, choroby współistniejące oraz rozległość i ciężkość zmian w koronarografii.

Należy możliwie szybko dokonać stratyfikacji ryzyka, aby zidentyfikować osoby z grupy wysokiego ryzyka i nie opóźniać wdrożenia wczesnych procedur inwazyjnych. Chorzy z NSTEMI-ACS stanowią populację zróżnicowaną pod względem ryzyka i rokowania. Należą do nich zarówno osoby z grupy niskiego ryzyka, u których korzystne efekty przynosi leczenie zachowawcze i wybiórcze stosowanie procedur inwazyjnych, jak i pacjenci obciążeni wysokim ryzykiem zgonu oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych, których należy niezwłocznie skierować na koronarografię i rewaskularyzację. Dlatego stratyfikacja ryzyka ma podstawowe znaczenie w wyborze optymalnej strategii postępowania. W celu określenia profilu ryzyka danego pacjenta można się posłużyć powszechnie przyjętymi kryteriami wysokiego ryzyka i/lub wykorzystać gotowe skale ryzyka, na przykład GRACE (patrz podrozdz. 4.4) [205].

5.4.1. Leczenie inwazyjne a leczenie zachowawcze

W wielu badaniach z randomizacją i grupą kontrolną (RCT) oraz metaanalizach porównywano wczesne i odległe efekty rutynowego stosowania leczenia inwazyjnego z rezultatami terapii zachowawczej lub wybiórczego leczenia inwazyjnego. Trudno dokonać porównania rzeczywistych korzyści z leczenia rewaskularyzacyjnego i zwykle w tych badaniach są one niedoszacowane ze względu na fakt, że część chorych przydzielona pierwotnie do terapii zachowawczej przechodzi do grupy leczonej metodami inwazyjnymi (*crossover*; odsetek tych pacjentów wynosi 25–58%). Generalnie korzyści z zastosowania strategii inwazyjnej są wyraźniejsze, jeśli grupa leczona inwazyjnie i grupa leczona zachowawczo znacznie różnią się pod względem częstości wykonywania rewaskularyzacji. Ponadto możliwy był również błąd selekcji, ponieważ do niektórych badań włączano wszystkich pacjentów przyjmowanych kolejno do szpitala, natomiast w innych wykluczano osoby z ciężką niestabilną dławicą.

W metaanalizie 7 RCT porównujących rutynowe wykonywanie koronarografii i rewaskularyzacji z wybiórczym stosowaniem strategii inwazyjnej wykazano w tej pierwszej grupie zmniejszenie częstości złożonego punktu końcowego obejmującego zgon i MI, przy czym trend w kierunku redukcji liczby zgonów był nieistotny, a istotne zmiany dotyczyły zmniejszenia liczby MI [206]. Rutynowe leczenie inwazyjne wiązało się jednak ze wzrostem ryzyka w początkowym okresie, odnotowano bowiem istotne zwiększenie częstości

Zalecenia dotyczące stosowania leków przeciwzakrzepowych

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmienictwo
U wszystkich chorych zaleca się leczenie antykoagulacyjne jako uzupełnienie terapii przeciwplatekcyjnej	I	A	[171, 172]
Wybór leczenia przeciwzakrzepowego powinien być uzależniony od ryzyka zarówno niedokrwienia, jak i krwawienia oraz od bezpieczeństwa i skuteczności danego leku	I	C	–
Zaleca się stosowanie fondapariny (2,5 mg/d. podskórnym) ze względu na najkorzystniejszy stosunek bezpieczeństwa terapii do skuteczności działania przeciwzakrzepowego	I	A	[173, 175]
W przypadku gdy jako pierwszy lek przeciwzakrzepowy zastosowano fondapariny, podczas PCI należy podać dodatkowo UFH w bolusie (85 j.m./kg pod kontrolą ACT lub 60 j.m. w połączeniu z inhibitorami receptorów GP IIb/IIIa)	I	B	[178]
Enoksaparynę (1 mg/kg 2 x/d.) zaleca się, jeśli fondapariny jest niedostępny	I	B	[175, 193]
Jeśli fondapariny i enoksaparyna nie są dostępne, należy zastosować UFH z docelowym aPTT wynoszącym 50–70 s lub inne LMWH w zalecanych dawkach	I	C	–
Biwalirudynę plus ewentualnie inhibitory receptorów GP IIb/IIIa zaleca się jako alternatywę dla terapii skojarzonej UFH z inhibitorami receptorów GP IIb/IIIa u pacjentów zakwalifikowanych do pilnej lub wczesnej strategii inwazyjnej, zwłaszcza u chorych z wysokim ryzykiem krwawienia	I	B	[165, 196, 197]
U chorych leczonych wyłącznie zachowawczo należy kontynuować terapię przeciwzakrzepową do momentu wypisania ze szpitala	I	A	[175, 180–182]
Po przeprowadzeniu zabiegu inwazyjnego należy rozważyć przerwanie leczenia przeciwzakrzepowego, chyba że istnieją inne wskazania	IIa	C	–
Nie zaleca się stosowania zamiennie różnych rodzajów heparyny (UFH i LMWH)	III	B	[171, 183, 193]

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych; PCI — przeszłona interwencja wieńcowa; UFH — heparyna niefrakcjonowana; ACT — aktywowany czas krzepnięcia; GP — glikoproteina; aPTT — aktywowany czas częściowej trombolizacji; LMWH — heparyna drobnocząsteczkowa

zgonów oraz łącznej częstości zgonów i MI podczas pierwszej hospitalizacji. Jednak postępowanie oceniane w 4 z 7 badań włączonych do metaanalizy nie odzwierciedlało współcześnie stosowanego leczenia z uwagi na marginalne użycie stentów i inhibitorów receptorów GP IIb/IIIa. W innej metaanalizie, obejmującej dane z 7 badań, w których stosowano bardziej nowoczesne leczenie wspomagające, u osób poddanych wczesnej strategii inwazyjnej wykazano istotne zmniejszenie ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny i MI niezakończonych zgonem w ciągu 2 lat w porównaniu z osobami leczonymi zachowawczo, bez wzrostu ryzyka zgonu i niezakończonych zgonem MI w ciągu pierwszego miesiąca [207]. W nowszej metaanalizie 8 RTC stwierdzono istotne zmniejszenie rocznej częstości zgonów, MI lub ponownych hospitalizacji z powodu ACS w grupie leczonej inwazyjnie [208]. Jednak ten korzystny efekt wynikał głównie z poprawy wyników leczenia u osób z dodatnim wynikiem oznaczenia troponin (z grupy wysokiego ryzyka). Jak wykazano w analizie z uwzględnieniem płci badanych, kobiety i mężczyźni z dodatnim wynikiem oznaczenia biomarkerów odnieśli porównywalne korzyści z leczenia inwazyjnego. Co ważne, u kobiet z ujemnym wynikiem oznaczenia biomarkerów zwykle częściej występowały niepożądane zdarzenia w przypadku zastosowania wczesnego leczenia inwazyjnego, a zatem należy unikać wczesnych procedur inwazyjnych u kobiet z grupy niskiego ryzyka z ujemnym wynikiem oznaczenia troponin. W przeprowadzonej niedawno metaanalizie, w której wykorzystano indywidualne dane uczestników badań FRISC-2, ICTUS i RITA-3 w celu porównania rutynowego i selektywnego leczenia inwazyjnego, wykazano zmniejszenie częstości zgonów i MI niezakończonych zgonem w ciągu 5-letniej obserwacji; największe różnice odnotowano u chorych z grupy wysokiego ryzyka [209]. Wiek, cukrzyca, przebyty MI, obniżenie odcinka ST, nadciśnienie tętnicze, wskaźnik masy ciała ($< 25 \text{ kg/m}^2$ lub $> 35 \text{ kg/m}^2$) oraz strategia leczenia były niezależnymi czynnikami prognostycznymi zgonu i niezakończonych zgonem MI w okresie obserwacji [209]. Bez względu na zmniejszenie ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i MI u chorych z grupy niskiego i pośredniego ryzyka wynosiło 2,0–3,8%, natomiast w grupie wysokiego ryzyka — 11,1%. Powyższe dane potwierdzają zasadność rutynowego stosowania leczenia inwazyjnego, jednocześnie zwracając uwagę na znaczenie stratyfikacji ryzyka w podejmowaniu decyzji terapeutycznych.

Podgrupy chorych wysokiego ryzyka, którzy odnoszą korzyści z wczesnego leczenia inwazyjnego (chorzy na cukrzycę, osoby w podeszłym wieku, pacjenci z niewydolnością nerek), omówiono w następujących rozdziałach.

5.4.2. Wybór momentu przeprowadzenia koronarografii i leczenia inwazyjnego

Przeprowadzono wiele badań, których celem było ustalenie optymalnego czasu przeprowadzenia angiografii i rewaskularyzacji wieńcowej. Jednak do RCT zwykle nie

włączano chorych obarczonych bardzo wysokim ryzykiem, czyli osób z oporną dławicą piersiową, ciężką niewydolnością serca, zagrażającymi życiu zaburzeniami rytmu serca lub niestabilnych dynamicznie, aby nie wstrzymywać leczenia ratującego życie. Tacy chorzy mogą mieć rozwijający się MI i dlatego należy niezwłocznie (< 2 godz.) wykonać u nich badanie inwazyjne, niezależnie od wyników EKG lub stężeń biomarkerów.

W ubiegłych latach toczyła się dyskusja, czy wczesna angiografia, a następnie rewaskularyzacja wiąże się z wczesnym ryzykiem [206]. W 5 prospektywnych RCT porównywano bardzo wczesne wdrożenie procedur inwazyjnych (0,5–14 godz.) i opóźnione leczenie inwazyjne (21–86 godz.). Spośród nich tylko badanie TIMACS miało odpowiednią wielkość (opis badania znajduje się w wytycznych ESC dotyczących rewaskularyzacji [148]). W metaanalizie 4 badań — ABOARD [210], ELISA [211], ISAR-COOL [170] i TIMACS [212] — wczesne cewnikowanie, po którym przeprowadzono interwencję wieńcową w 1. dniu hospitalizacji, okazało się bezpieczne, a ponadto wiązało się z mniejszym ryzykiem nawrotu niedokrwienia (-41%) i krótszym pobytem chorego w szpitalu (-28%) [213]. W odniesieniu do twardych punktów końcowych, w małym badaniu OPTIMA stwierdzono zwiększenie częstości MI związanych z procedurą inwazyjną u chorych, u których przeprowadzono ją niezwłocznie (30 min), w porównaniu z osobami, u których została ona wykonana później (25 godz.) [214]. Z kolei w badaniu ABOARD nie potwierdzono różnicy w częstości MI rozpoznanego na podstawie uwalniania troponin, kiedy porównano niezwłoczne interwencje (1,2 godz.) z interwencjami odroczeniemi do następnego dnia roboczego (śr. 21 godz.) [210].

Ze względu na zróżnicowane profile ryzyka, optymalny czas wykonania procedur inwazyjnych może być odmienny w różnych grupach ryzyka. Coraz więcej dowodów naukowych wskazuje na korzystne efekty w przypadku wdrożenia strategii inwazyjnej w ciągu 24 godzin u chorych z grupy wysokiego ryzyka. W badaniu TIMACS wykazano istotne zmniejszenie (o 38%) częstości zgonów, MI lub udarów mózgu w ciągu 6 miesięcy u chorych z grupy wysokiego ryzyka (punktacja w skali GRACE > 140), u których zastosowano wczesną (≤ 24 godz.) strategię inwazyjną, w porównaniu z osobami poddanymi opóźnionemu (≥ 36 godz.) leczeniu inwazyjnemu. Nie zaobserwowano istotnych różnic między pacjentami z grupy niskiego i pośredniego ryzyka (punktacja w skali GRACE ≤ 140) [212]. Co ważne, w tym badaniu wczesna strategia inwazyjna nie była związana z pogorszeniem bezpieczeństwa. W analizie danych z badania ACUITY opóźnienie przeprowadzenia PCI > 24 godz. było niezależnym czynnikiem prognostycznym śmiertelności 30-dniowej i rocznej [215]. Zwiększenie częstości zdarzeń niedokrwieniowych było szczególnie wyraźne u chorych z grupy pośredniego i wysokiego ryzyka (wg skali oceny ryzyka TIMI).

Tabela 9. Kryteria wysokiego ryzyka ze wskazaniem do leczenia inwazyjnego

Główne
• Istotny wzrost lub obniżenie stężenia troponin ^a
• Dynamiczne zmiany odcinka ST lub załamka T (przebieg objawowy lub bezobjawowy)
Dodatkowe
• Cukrzyca
• Niewydolność nerek (eGFR < 60 ml/min/1,73 m ²)
• Dysfunkcja LV (frakcja wyrzutowa < 40%)
• Wczesna dławica pozawałowa
• Niedawno wykonana PCI
• CABG w wywiadzie
• Pośrednie lub wysokie ryzyko wg skali GRACE (tab. 5)

^aWzrost/obniżenie stężenia troponin w zależności od precyzji metody pomiaru (patrz rozdz. 3.2.3). eGFR — oszacowana filtracja kłębuszkowa; LV — lewa komora; PCI — przeszłokórna interwencja wieńcowa; CABG — pomostowanie aortalno-wieńcowe

Optymalna farmakoterapia wspomagająca ma ważne znaczenie w strategii inwazyjnej, jednak leczenie wstępne nie powinno opóźnić koronarografii i interwencji wieńcowej [151]. Celowe opóźnienie koronarografii w celu ustabilizowania stanu chorego z użyciem inhibitorów receptorów GP IIb/IIIa („wychłodzenie”) nie zapewnia żadnych korzyści [151, 170].

Podsumowując, czas wykonania koronarografii i rewaskularyzacji powinien zależeć od profilu ryzyka chorego. U pacjentów obciążonych bardzo wysokim ryzykiem (opisanych powyżej) należy rozważyć pilną koronarografię (< 2 godz.). U chorych z grupy wysokiego ryzyka, z punktacją w skali GRACE wynoszącą > 140 lub z co najmniej 1 głównym kryterium wysokiego ryzyka rozsądnym terminem jest wczesna strategia inwazyjna w ciągu 24 godzin. Wiąże się to z koniecznością przetransportowania do innego ośrodka chorych przyjętych do szpitali nieposiadających pracowni kardiologii inwazyjnej. W podgrupie pacjentów cechujących się niższym ryzykiem, z punktacją w skali GRACE wynoszącą < 140, lecz spełniających co najmniej 1 kryterium wysokiego ryzyka (tab. 9), można opóźnić ocenę inwazyjną bez zwiększenia ryzyka, jednak należy ją przeprowadzić w ciągu 72 godzin od przyjęcia do szpitala. W przypadku takich chorych nie jest konieczne natychmiastowe przeniesienie do innego ośrodka, jednak należy je zorganizować w ciągu 72 godzin (np. w przypadku chorych na cukrzycę). U innych chorych z grupy niskiego ryzyka, bez nawrotu objawów, należy przeprowadzić nieinwazyjne badanie obciążające indukujące niedokrwienie przed wypisaniem ze szpitala. W przypadku dodatniego wyniku takiego badania należy wykonać koronarografię.

5.4.3. Przesłokórna interwencja wieńcowa a pomostowanie aortalno-wieńcowe

Nie przeprowadzono swoistych RTC mających na celu porównawczą ocenę PCI i CABG u chorych z NSTEMI-ACS. We wszystkich badaniach porównujących wczesną i późną strategię inwazyjną lub leczenie inwazyjne i farmakoterapię decyzja o tym, kiedy przeprowadzić CABG lub PCI należała do badacza.

U chorych, których stan ustabilizował się po epizodzie ACS, dokonując wyboru metody rewaskularyzacji, można się kierować podobnymi przesłankami jak w przypadku stabilnej CAD [148]. U około 1/3 chorych angiografia ujawnia chorobę jednonaczyniową, co w większości przypadków oznacza możliwość przeprowadzenia PCI *ad hoc*. U kolejnych 50% w badaniu wykazuje się chorobę wielonaczyniową [181, 182]. W tej sytuacji decyzja jest trudniejsza, bowiem w niektórych przypadkach trzeba dokonać wyboru między PCI w obrębie zmiany odpowiedzialnej za niedokrwienie, wielonaczyniową PCI, CABG lub złożoną (hybrydową) rewaskularyzacją. Wybór strategii rewaskularyzacyjnej zależy od stanu klinicznego, ciężkości i rozmieszczenia CAD oraz cech zwężenia.

Zabieg PCI w obrębie zmiany odpowiedzialnej za niedokrwienie jest zwykle postępowaniem pierwszego wyboru u większości pacjentów z chorobą wielonaczyniową. Nie dokonano jeszcze porównania strategii wielonaczyniowego wszczepiania stentów w tych miejscach istotnych zwężeń, w których jest to możliwe, i stentowania jedynie zmiany odpowiedzialnej za niedokrwienie w randomizowanych badaniach klinicznych. Jednak w dużej bazie danych, zawierającej informacje na temat 105 866 chorych z wielonaczyniową CAD i z NSTEMI-ACS, porównano wielonaczyniową PCI z jednonaczyniową PCI [216]. Wielonaczyniowa PCI wiązała się z niższym wskaźnikiem udanych zabiegów, lecz z podobną śmiertelnością wewnątrzszpitalną i chorobowością, chociaż nie przedstawiono wyników odległych.

Przeprowadzono analizy mające na celu porównanie CABG i PCI w odpowiednio dobranych grupach uczestników badania ACUITY z chorobą wielonaczyniową (*propensity-matched analysis*) [217]. U chorych poddanych PCI odnotowano rzadsze występowanie udarów mózgu, MI, krwawień i przypadków uszkodzenia nerek, podobną śmiertelność 30-dniową i roczną, lecz istotnie większą częstość nieplanowanych rewaskularyzacji, zarówno w obserwacji miesięcznej, jak i rocznej. Jednak tylko 43% chorych skierowanych na CABG można było dobrać w parę, a ponadto zaobserwowano silny trend w kierunku zwiększonej liczby poważnych zdarzeń sercowych w ciągu roku u chorych poddanych PCI w porównaniu z CABG (25,0% v. 19,5%; $p = 0,05$). Te wyniki są zgodne z rezultatami badania SYNTAX, w którym 28,5% badanej populacji (leczeni PCI i CABG) stanowiły osoby, które niedawno przeszły ACS [218]. Nie opublikowano wyników analiz cząstkowych przeprowadzonych u tych chorych.

Nie ma konieczności omawiania każdego przypadku PCI w obrębie zmiany odpowiedzialnej za niedokrwienie przez wielodyscyplinarne zespoły opieki kardiologicznej (*heart team*), jeśli stan kliniczny chorego lub wynik koronarografii wskazuje na konieczność przeprowadzenia zabiegu *ad hoc* bezpośrednio po ocenie inwazyjnej [148]. Jednak w każdym ośrodku zespół specjalistów powinien przygotować protokół oparty na punktacji SYNTAX, w którym określa się kryteria anatomiczne i kliniczne pozwalające wytypować podgrupy chorych, które można leczyć *ad hoc* lub kierować na CABG [219]. Po przeprowadzeniu PCI w obrębie zmiany odpowiedzialnej za niedokrwienie zespół kardiologiczny powinien omówić dalsze postępowanie u chorych z punktacją w 2 wyższych tercylach skali SYNTAX, biorąc pod uwagę czynnościową ocenę pozostałych zmian. Należy uwzględnić również ocenę chorób współistniejących i indywidualnej charakterystyki pacjentów.

5.4.4. Pomostowanie aortalno-wieńcowe

Odsetek chorych z NSTEMI-ACS poddawanych chirurgicznemu pomostowaniu naczyń wieńcowych w czasie pierwszej hospitalizacji wynosi około 10% [220]. Podczas gdy korzyści z PCI u chorych z NSTEMI-ACS są związane z jej wczesnym przeprowadzeniem, korzyści z CABG są większe, kiedy chorzy mogą być operowani po kilku dniach stabilizującego leczenia farmakologicznego, w zależności od indywidualnego poziomu ryzyka. Ponieważ nie ma randomizowanych badań porównujących wczesne i odroczone CABG, przyjęto konsensus zalecający, aby czekać 48–72 godziny u chorych, u których przeprowadzono PCI zmiany odpowiedzialnej za niedokrwienie i którzy mają dodatkowo ciężką CAD. W analizie dużej bazy danych niewyselekcjonowanych pacjentów hospitalizowanych z powodu ACS przeprowadzenie wczesnej CABG, nawet u osób obciążonych wyższym ryzykiem, wiązało się z bardzo niską śmiertelnością wewnątrzszpitalną [221]. U chorych z NSTEMI odnotowanych w rejestrach CRUSADE i ACTION oraz objętych programem *Get With The Guidelines* analizy w modelach skorygowanych i nieskorygowanych nie wykazały różnic w wynikach uzyskanych u chorych poddanych wczesnej (≤ 48 godz.) lub późnej wewnątrzszpitalnej (> 48 godz.) CABG, chociaż zabieg ten częściej odraczano u osób z grupy wysokiego ryzyka, co sugeruje, że kliniczna ocena przeprowadzona przez wielodyscyplinarny zespół specjalistów zapewnia lepszy wybór optymalnego momentu wykonania zabiegu [222]. Dlatego u pacjentów zakwalifikowanych do CABG należy ustalić moment wykonania zabiegu na podstawie indywidualnej oceny, zależnie od dolegliwości, wydolności hemodynamicznej, anatomii naczyń wieńcowych i testów na indukowane niedokrwienie lub pomiarów rezerwy przepływu. W przypadku utrzymującego się lub nawracającego niedokrwienia, komorowych zaburzeń rytmu lub chorych niestabilnych hemodynamicznie należy niezwłocznie przeprowadzić CABG. U pacjentów z chorobą pnia lewej tętnicy wieńcowej lub z chorobą trójnaczyńową obejmującą proksymalny odcinek gałęzi zstępującej lewej tętnicy wieńcowej

należy przeprowadzić operację podczas tego samego pobytu w szpitalu. W procesie decyzyjnym ważne jest uwzględnienie ryzyka powikłań krwotocznych u chorych poddanych CABG, jeśli początkowo stosowano u nich intensywne leczenie przeciwplatekcyjne [142, 223, 224]. Wstępna terapia 2 lub 3 lekami przeciwplatekcyjnymi może być jedynie względnym wskazaniem do wczesnej CABG, lecz wymaga zapewnienia odpowiedniego postępowania podczas zabiegu chirurgicznego w celu zminimalizowania krwawienia. U chorych, u których konieczna jest operacja w trybie pilnym przez zakończeniem okresu wyplukiwania tienopirydyn, należy przeprowadzić CABG bez krążenia pozaustrojowego lub stosować układy do krążenia pozaustrojowego z minimalnym wypełnieniem, śródoperacyjne odzyskiwanie krwi oraz przetoczenie płytek krwi w celu ograniczenia ryzyka krwawień i ich następstw.

5.4.5. Techniki wykonywania przeszłonej interwencji wieńcowej

Wyniki leczenia po przeprowadzeniu PCI u chorych z NSTEMI-ACS znacznie się poprawiły po wprowadzeniu do użytku stentów wewnątrzwieńcowych i nowoczesnych terapii przeciwzakrzepowych i przeciwplatekcyjnych. U wszystkich chorych poddanych PCI wszczęcie stentu pozwala zmniejszyć zagrożenie nagłym zamknięciem naczynia i restenozą. Nie przeprowadzono badań prospektywnych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności DES w tej konkretnej populacji, jednak chorzy, u których niedawno wystąpił NSTEMI-ACS, stanowią do 50% uczestników większości badań nad PCI. Z uwagi na fakt, że u podstaw ACS leży aktywacja płytek i zapalenie, efekty wszczęcia DES mogą się różnić od uzyskiwanych u chorych ze stabilną CAD. Jednak w randomizowanym badaniu HORIZONS AMI, w którym porównano DES i BMS u chorych ze STEMI, nie stwierdzono żadnego pogorszenia bezpieczeństwa w związku z implantacją stentów uwalniających lek, zaobserwowano natomiast zmniejszenie częstości restenozy i nieplanowanych rewaskularyzacji [225]. Ze względu na brak danych z badań z randomizacją u chorych z NSTEMI-ACS wybór między użyciem BMS lub DES powinien być uzależniony od indywidualnej oceny korzyści i ryzyka [226]. Niezależnie od rodzaju zastosowanego stentu, należy kontynuować DAPT przez 12 miesięcy. U chorych z istotnymi wskazaniami do stosowania długotrwałego leczenia przeciwzakrzepowego można rozważyć wszczęcie BMS, angioplastykę balonową lub CABG, aby ograniczyć czas stosowania potrójnej terapii do 1 miesiąca. Można zastosować trombektomie aspiracyjną u osób z NSTEMI, brakuje natomiast danych z prospektywnych badań na temat korzyści związanych z tą metodą leczenia u chorych z NSTEMI-ACS [227]. Nie ustalono również, czy celowe są mechaniczne interwencje w innych odcinkach tętnic wieńcowych, w których występują nieistotne zwężenia z cechami sugerującymi niestabilność blaszki miażdżycowej i dlatego nie zachęca się do takiego postępowania. W celu uzyskania informacji na temat ultrasonografii wewnątrz naczyniowej i FFR — patrz rozdział 3.2.4.

Zalecenia dotyczące diagnostyki inwazyjnej i rewaskularyzacji

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo
Leczenie inwazyjne (w ciągu 72 godz. od przyjęcia do szpitala) jest wskazane u chorych <ul style="list-style-type: none"> • z co najmniej jednym kryterium wysokiego ryzyka (tab. 9) • z nawracającymi objawami 	I	A	[148]
Pilną koronarografię (< 2 godz.) zaleca się u pacjentów, u których występuje bardzo wysokie ryzyko zdarzeń niedokrwienych (oporna dławica u chorych z niewydolnością serca, zagrażającymi życiu zaburzeniami rytmu lub niestabilnych hemodynamicznie)	I	C	[148, 209]
Wczesną strategię inwazyjną (< 24 godz.) zaleca się u chorych, u których punktacja w skali GRACE wynosi > 140 lub występuje co najmniej jedno główne kryterium wysokiego ryzyka	I	A	[212, 215]
U chorych z grupy niskiego ryzyka bez nawracających objawów przed przeprowadzeniem diagnostyki inwazyjnej zaleca się nieinwazyjną ocenę indukowanego niedokrwienia	I	A	[54, 55, 148]
Decyzję o wyborze strategii rewaskularyzacji (wykonanie <i>ad-hoc</i> PCI w zakresie zmiany odpowiedzialnej za niedokrwienie/wielonaczyniowej PCI/CABG) należy podejmować, biorąc pod uwagę stan kliniczny oraz zaawansowanie CAD, to jest rozmieszczenie i angiograficzne cechy zmian (np. punktację w skali SYNTAX), zgodnie z protokołem przyjętym przez interdyscyplinarny zespół kardiologiczny w danym ośrodku (<i>heart team</i>)	I	C	–
W związku z tym, że nie ma obaw co do bezpieczeństwa stosowania DES u chorych z ACS, decyzję o ich wszyczeniu należy podejmować indywidualnie u każdego pacjenta, biorąc pod uwagę wyjściową charakterystykę, anatomię naczyń wieńcowych i ryzyko krwawienia	I	A	[225, 226]
Nie zaleca się przeprowadzania PCI w zakresie nieistotnych zwężeń	III	C	–
Nie zaleca się rutynowej diagnostyki inwazyjnej u chorych z grupy niskiego ryzyka	III	A	[148, 208]

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych; PCI — przezskórna interwencja wieńcowa; CABG — pomostowanie aortalno-wieńcowe; DES — stent uwalniający lek; ACS — ostre zespoły wieńcowe; CAD — choroba wieńcowa

5.5. SZCZEGÓLNE POPULACJE I STANY CHOROBY

5.5.1. Osoby w podeszłym wieku

Termin „podeszły wiek” jest arbitralnie używany do opisu różnych grup wiekowych. Chociaż stosowaną tradycyjnie wartością progową jest wiek 65 lat, wydaje się, że wraz ze starzeniem się społeczeństwa bardziej właściwa byłaby granica 75 lub 80 lat. Oprócz wieku biologicznego, należałoby brać pod uwagę również choroby współistniejące i związane z nimi zaburzenia, takie jak osłabienie, upośledzenie czynności poznawczych i sprawności fizycznej oraz utrata samodzielności.

W europejskich rejestrach NSTEMI-ACS 27–34% chorych to osoby w wieku > 75 lat [228, 229]. Mimo że w tych rejestrach odsetek chorych w podeszłym wieku jest wysoki, osoby te (> 75 lat) stanowią nie więcej niż 20% wszystkich uczestników przeprowadzonych ostatnio badań dotyczących NSTEMI-ACS. Nawet jeśli rekrutuje się starszych pacjentów do prób klinicznych, osoby poddane randomizacji mają znacznie mniej chorób współistniejących niż pacjenci spotykani w codziennej praktyce klinicznej [230]. Dlatego wydaje się wątpliwe, by obserwacje z badań klinicznych można było przełożyć na warunki rutynowej praktyki klinicznej.

Rozpoznanie i stratyfikacja ryzyka u osób w podeszłym wieku

Objawy kliniczne NSTEMI-ACS u osób w podeszłym wieku są często nietypowe i mniej nasilone niż u młodszych

chorych [15]. Wśród osób w starszym wieku z nietypowymi objawami klinicznymi NSTEMI-ACS najczęstszym objawem jest duszność, natomiast rzadziej występują omdlenia, złe samopoczucie i splątanie. EKG rzadziej wykazuje wyraźne odchylenie odcinka ST. U osób starszych częściej występuje NSTEMI-ACS niż STEMI.

Wiek jest jednym z najważniejszych czynników ryzyka w NSTEMI-ACS [50]. U pacjentów w wieku > 75 lat odsetek zgonów jest co najmniej 2-krotnie większy u niż osób < 75 lat. Występowanie powikłań związanych z ACS, takich jak niewydolność serca, krwawienia, udar mózgu, niewydolność nerek i zakażenia, znacznie zwiększa się z wiekiem.

Zagadnienia związane z leczeniem

Osoby starsze są bardziej zagrożone działaniami niepożądanymi farmakoterapii. Dotyczy to zwłaszcza ryzyka krwawień związanego ze stosowaniem leków przeciwplatek i antykoagulantów, ale również hipotonii, bradykardii i niewydolności nerek. Dodatkowo, oprócz zwiększonego ryzyka krwawień z powodu podeszłego wieku, chorzy ci częściej otrzymują zbyt duże dawki leków przeciwzakrzepowych wydalanych przez nerki [231].

Ryzyko poważnych krwawień związane ze stosowaniem UFH, enoksaparyny, inhibitorów receptorów GP IIb/IIIa i inhibitorów P2Y₁₂ jest istotnie zwiększone u chorych w podeszłym wieku. W badaniu SYNERGY nie zaobserwowano żadnych różnic w częstości zgonów lub MI w ciągu 30 dni oraz śmier-

Zalecenia dotyczące chorych w podeszłym wieku

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmienictwo
Osoby w podeszłym wieku (> 75 lat) często mają nietypowe objawy, dlatego nawet jeśli istnieje niewielkie podejrzenie NSTE-ACS, należy ich diagnozować pod tym kątem	I	C	[15, 230]
Przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych u osób w podeszłym wieku (> 75 lat) należy brać pod uwagę oczekiwaną długość życia, choroby współistniejące, jakość życia oraz życzenia i preferencje pacjentów	I	C	[230]
U osób w podeszłym wieku należy w taki sposób dobrać leki przeciwzakrzepowe i ich dawkowanie, aby uniknąć działań niepożądanych	I	C	[230]
W tej grupie chorych należy rozważyć wczesne procedury inwazyjne z możliwością rewaskularyzacji po dokładnej ocenie stosunku korzyści i ryzyka	Ila	B	[233–235]

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych; NSTE-ACS — ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST

telności 30-dniowej i rocznej między grupami stosującymi UFH i enoksaparynę w grupie chorych w wieku > 75 lat. Jednak częstość poważnych krwawień według TIMI i ciężkich krwawień według GUSTO była istotnie większa w grupie przyjmującej enoksaparynę. Jak z tego wynika, enoksaparynę należy stosować ostrożnie u osób w podeszłym wieku, dostosowując dawkę do czynności nerek. U osób powyżej 75 lat należy zmniejszyć dawkę do 1 mg/kg 1 ×/d. i monitorować aktywność anty-Xa [232]. W badaniu OASIS zaobserwowano, że u chorych w wieku > 65 lat istotnie mniejsze ryzyko wiązało się z terapią fondaparinuxem niż enoksaparyną [175].

Starsi pacjenci znacznie rzadziej są poddawani leczeniu inwazyjnemu po NSTE-ACS. Jednak doniesienia z badań klinicznych sugerują, że korzyści z leczenia inwazyjnego były obserwowane głównie u osób w wieku > 65 lat [233, 234]. W analizie podgrup chorych w badaniu TACTICS-TIMI 18 wykazano, że chorzy w wieku > 75 lat z NSTE-ACS uzyskali największe korzyści z leczenia inwazyjnego w postaci względnego i bezwzględnego zmniejszenia ryzyka zdarzeń niedokrwiennych, jednak kosztem zwiększonego ryzyka poważnych krwawień i konieczności przetaczania krwi [235]. Powyższe wyniki znalazły potwierdzenie w rezultatach najnowszych metaanaliz [209].

Podejmując decyzje dotyczące sposobu leczenia osób w podeszłym wieku, należy brać pod uwagę zagrożenie niedokrwienne i ryzyko krwawień, oczekiwaną długość życia, choroby współistniejące, jakość życia, życzenia pacjenta oraz stosunek korzyści i ryzyka związanych z rewaskularyzacją.

5.5.2. Płeć

Kobiety z NSTE-ACS są starsze niż mężczyźni i częściej występują u nich choroby współistniejące (cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca i inne) [236–238]. Częściej również występują nietypowe objawy choroby, na przykład duszność lub symptomy niewydolności serca [228, 239]. Mimo różnic dotyczących wyjściowego ryzyka, rokowanie u osób obojga płci jest podobne, z wyjątkiem pacjentów w podeszłym wieku, bowiem w tej grupie wiekowej rokowanie u kobiet jest lepsze niż u mężczyzn. Można to częściowo tłumaczyć faktem, że u kobiet w badaniu angiograficznym częściej stwierdza się CAD bez istotnych zwężeń w naczyniach wieńcowych [238]. Jednocześnie u kobiet z NSTE-ACS ryzyko krwawień jest większe niż u mężczyzn.

Zagadnienia związane z leczeniem

Chociaż w przypadku większości sposobów leczenia nie opisywano efektu swoistego dla płci, kobiety z NSTE-ACS rzadziej niż mężczyźni są poddawane leczeniu o skuteczności udowodnionej w badaniach klinicznych, w tym również inwazyjnym procedurom diagnostycznym i rewaskularyzacji wieńcowej [236, 237, 240].

Doniesienia na temat wpływu płci na efekty leczenia po zastosowaniu strategii inwazyjnej w NSTE-ACS są sprzeczne. Podczas gdy w badaniach obserwacyjnych stwierdzono lepsze wyniki długoterminowe w niewyselekcjonowanej populacji kobiet poddanych wczesnemu leczeniu inwazyjnemu, w metaanalizie wykazano, że korzyści ze strategii inwazyjnych były ograniczone wyłącznie do mężczyzn, a u kobiet nie stwierdzono żadnych korzystnych efektów w okresie obserwacji trwającym do roku [241]. Ponadto w wielu badaniach z randomizacją [233, 242] wykazano większą częstość zgonów i MI niezakończonych zgonem u kobiet z NSTE-ACS poddanych wczesnemu leczeniu inwazyjnemu. Znaczący wpływ płci stwierdzono również w badaniu FRISC-2, w którym strategia inwazyjna wiązała się z istotnym zmniejszeniem częstości zgonów i MI w 5-letniej obserwacji, ale tylko u mężczyzn [234].

W metaanalizie przeprowadzonej przez *Cochrane Collaboration* wskazano, że kobiety osiągają istotne korzyści odległe z leczenia inwazyjnego w postaci zmniejszenia częstości zgonów lub MI (RR 0,73; 95% CI 0,59–0,91) w porównaniu z leczeniem zachowawczym, jednak wiąże się to ze zwiększeniem wczesnego ryzyka [243]. Wyniki niektórych badań sugerują, że tylko kobiety z grupy wysokiego ryzyka, na przykład z podwyższonym stężeniem troponin [244] lub z chorobą wielonaczyniową, odnoszą korzyści z wczesnego zastosowania strategii inwazyjnych. Opisywano podobne rezultaty w bada-

Zalecenia dotyczące płci

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmienictwo
Mężczyźni i kobiety powinni być diagnozowani i leczeni w taki sam sposób	I	B	[246]

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych

niach dotyczących stosowania inhibitorów receptorów GP IIb/IIIa u kobiet [245]. W rzeczywistości, w grupie 35 128 chorych, u których dostępne były dane angiograficzne pochodzące z 11 badań, śmiertelność 30-dniowa u kobiet nie różniła się istotnie od śmiertelności wśród mężczyzn, niezależnie od typu ACS, po skorygowaniu względem ocenianej angiograficznie ciężkości choroby. Zależne od płci różnice śmiertelności 30-dniowej obserwowane wśród chorych z ACS znacznie się zmniejszają po skorygowaniu względem charakterystyki wyjściowej, danych angiograficznych i strategii leczenia [246].

Jak wynika z dostępnych danych, decyzję dotyczącą strategii rutynowego wczesnego leczenia inwazyjnego u kobiet należy podejmować według tych samych zasad co u mężczyzn, to jest po wnikliwej stratyfikacji ryzyka zdarzeń niedokrwiennych i krwawień, obejmującej ocenę kliniczną, zapis EKG, analizę stężeń biomarkerów, chorób współistniejących i użycie skal oceny ryzyka (patrz rozdz. 4).

5.5.3. Cukrzyca

Okolo 20–30% wszystkich chorych z NSTEMI-ACS stanowią osoby z rozpoznaną cukrzycą, a co najmniej drugie tyle — z niezdiagnozowaną cukrzycą lub nieprawidłową tolerancją glukozy [247]. W badaniu *Euro Heart Survey* wykazano, że 37% chorych z NSTEMI-ACS stanowiły osoby z ustalonym uprzednio rozpoznaniem cukrzycy lub nowo wykrytą cukrzycą [248]. Kobiety chorują na cukrzycę częściej niż mężczyźni. Pacjenci z cukrzycą są starsi i mają więcej chorób współistniejących, takich jak nadciśnienie tętnicze i niewydolność nerek; częściej występują u nich nietypowe objawy i są bardziej podatni na rozwój powikłań, zwłaszcza niewydolności serca i krwawień [248].

U chorych z NSTEMI-ACS cukrzyca jest niezależnym czynnikiem prognostycznym śmiertelności. U chorych na cukrzycę ryzyko zgonu jest 2-krotnie wyższe [249, 250]. Ponadto u osób z upośledzoną tolerancją glukozy lub nieprawidłową glikemią na czczo rokowanie jest gorsze niż u osób z prawidłową tolerancją glukozy, ale lepsze niż u pacjentów z potwierdzoną cukrzycą.

Hiperглиkemia stwierdzona przy przyjęciu lub podczas pobytu w szpitalu jest silnym niezależnym wskaźnikiem niekorzystnego rokowania w ACS, niezależnie od tego, czy pacjent choruje na cukrzycę, i może być nawet silniejszym czynnikiem ryzyka niż rozpoznana cukrzyca [251].

Zagadnienia związane z leczeniem

Dane z rejestrów zgodnie wskazują, że chorzy z NSTEMI-ACS, u których współistnieje cukrzyca, są obarczeni większym wczesnym i odległym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych w porównaniu z pacjentami bez cukrzycy, a ponadto są niedostatecznie leczeni. Jak wynika z europejskich rejestrów, u chorych na cukrzycę rzadziej niż u osób bez cukrzycy stosowano rewaskularyzację (jakąkolwiek metodą), tienopirydyny i inhibitory receptorów GP IIb/IIIa, co miało wyraźny wpływ na śmiertelność wewnątrzszpitalną i odległą (5,9% v. 3,2% w ciągu miesiąca i 15,2% v. 7,6% w ciągu roku). Ponadto w tej grupie chorych rzadziej stosuje się leczenie reperfuzyjne i rewaskularyzacyjne w porównaniu z pacjentami niechorującymi na cukrzycę [248, 250].

Chorzy na cukrzycę należą do grupy wysokiego ryzyka i dlatego wymagają intensywnego leczenia zarówno farmakologicznego, jak i inwazyjnego. Ponadto należy u nich stosować wieloczynnikową prewencję wtórną, obejmującą farmakoterapię i zmianę stylu życia [252].

Dane dotyczące wpływu ścisłej kontroli glikemii na częstość MI są niejednoznaczne [251]. W badaniu DIGAMI wykazano, że u chorych z NSTEMI ścisła kontrola glikemii spowodowała zmniejszenie rocznej śmiertelności o 30%, jednak nie potwierdzono tego w badaniu DIGAMI-2. Wyniki najnowszych badań obejmujących chorych na cukrzycę ze stabilną CAD, leczonych na oddziale intensywnej terapii, wykazały, że ścisła kontrola glikemii nie powoduje poprawy wyników leczenia, natomiast wiąże się ze zwiększeniem częstości epizodów hipoglikemii [253]. Dopóki nie pojawią się nowe dane, celem leczenia powinno być przeciwdziałanie ciężkiej hiperglykemii [stężenie glukozy > 10–11 mmol/l (> 180–200 mg/dl)] oraz unikanie hipoglikemii [< 5 mmol/l (< 90 mg/dl)]. Nie ma dowodów, że wlew glukozy, insuliny i potasu poprawia wyniki leczenia, a może nawet być szkodliwy [254].

U chorych na cukrzycę rewaskularyzacja wiąże się ze specyficznymi problemami. Miażdżycy w naczyniach wieńcowych jest zwykle rozsiana i bardziej zaawansowana, a odsetek restenozy i okluzji po PCI i CABG jest wyższy niż u pozostałych chorych. Powtórne zabiegi rewaskularyzacyjne wykonuje się częściej u chorych poddanych PCI niż po CABG. Wykazano, że wczesne leczenie inwazyjne zapewnia dobre efekty w tej podgrupie chorych wysokiego ryzyka, przy czym chorzy na cukrzycę odnoszą większe korzyści z takiej terapii niż pacjenci bez cukrzycy [255].

W niewyselekcjonowanej populacji chorych na cukrzycę z chorobą wielonaczyniową uzyskano lepsze efekty, stosując CABG niż w przypadku przeprowadzenia PCI. W metaanalizie danych 7812 osób z 10 badań z randomizacją wykazano, że u chorych na cukrzycę CABG wiąże się z istotnie mniejszą śmiertelnością w obserwacji 5,9-letniej niż PCI [256]. W całej analizowanej populacji nie było różnic w śmiertelności, w zależności od wykonanej procedury CABG v. PCI (15% v.

16%; HR 0,91; 95% CI 0,82–1,02; $p = 0,12$), jednak w grupie 1233 chorych na cukrzycę śmiertelność była istotnie niższa u osób poddanych CABG (23% v. 29%; HR 0,70; 95% CI 0,56–0,87; $p = 0,05$; NNT = 17). W badaniu BARI-2D chorych na cukrzycę ze stabilną dławicą piersiową przydzielono losowo do intensywnego leczenia farmakologicznego lub do intensywnej farmakoterapii w połączeniu z rewaskularyzacją metodą CABG lub PCI (wybór lekarza). W ciągu 5-letniej obserwacji w grupie 763 chorych poddanych CABG częstość zgonów z jakiegokolwiek przyczyny lub MI była istotnie niższa niż u osób, u których zastosowano wyłącznie intensywną farmakoterapię (21,1% v. 29,2%; $p < 0,010$). Podobną zależność stwierdzono dla częstości zgonów sercowo-naczyniowych i MI (15,8% v. 21,9%; $p < 0,03$) i częstości MI (10% v. 17,6%; $p < 0,003$). Nie wykazano istotnych różnic w zakresie punktów końcowych między osobami stosującymi wyłącznie intensywne leczenie farmakologiczne i chorymi, u których połączono intensywną farmakoterapię z PCI [257, 258]. W badaniu SYNTAX, w którym dokonano porównania między CABG a PCI z wszczepieniem DES u osób z chorobą głównego pnia lewej tętnicy wieńcowej lub chorobą wielonaczyniową, wykazano, że różnica między procedurami w częstości poważnych niekorzystnych zdarzeń sercowych i mózgowych w rocznej obserwacji była 2-krotnie większa w podgrupie pacjentów z rozpoznaną wcześniej cukrzycą, co było spowodowane głównie powtórna rewaskularyzacją [259]. Nie stwierdzono natomiast istotnych różnic dotyczących odsetka zgonów i częstości MI. W analizie danych z rejestru New York Registry wykazano trend w kierunku lepszych efektów leczenia u chorych na cukrzycę poddanych CABG w porównaniu z wszczepieniem DES (OR zgonu lub MI w ciągu 18 miesięcy 0,84; 95% CI 0,69–1,01) [260].

Wyniki wszystkich badań sugerują, że u chorych na cukrzycę CABG wiąże się z większymi korzyściami klinicznymi niż PCI. Jednak należy zwrócić uwagę na to, że w tych badaniach uczestniczyły głównie, jeśli nie wyłącznie, osoby z przewlekłą stabilną dławicą piersiową i nie ma pewności, że dane z tej populacji można ekstrapolować na chorych z NSTEMI-ACS.

W metaanalizie, której celem była ocena wyboru stentu, wykazano, że DES są co najmniej równie bezpieczne jak BMS, pod warunkiem że przez > 6 miesięcy kontynuuje się DAPT, co jest i tak wskazane w ACS [261]. Powtórna rewaskularyzację docelowej tętnicy przeprowadzano znacznie rzadziej w przypadku zastosowania DES niż po wszczepieniu BMS (OR 0,29 dla stentów uwalniających sirolimus; 0,38 dla stentów uwalniających paklitaksel). Można przypuszczać, że podobnie jest w przypadku chorych na cukrzycę z ACS. Jeśli chodzi o wybór rodzaju pomostu, wyniki badań obserwacyjnych sugerują, że pomosty tętnicze wiążą się z lepszym rokowaniem niż pomosty z żyły odpiszczelowej. Nadal trwają dyskusje nad wpływem rewaskularyzacji metodą CABG z zastosowaniem podwójnego pomostu tętniczego na rokowanie odległe i ryzyko zakażenia

Zalecenia dotyczące chorych na cukrzycę

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmienictwo
Wszystkich chorych z NSTEMI-ACS należy przebadać w kierunku cukrzycy. U osób ze zdiagnozowaną cukrzycą lub z hiperglikemią przy przyjęciu do szpitala należy często mierzyć stężenie glukozy we krwi	I	C	–
W leczeniu podwyższonego stężenia glukozy we krwi należy unikać zarówno nadmiernej hiperglikemii [> 10 – 11 mmol/l (> 180 – 200 mg/dl)], jak i hipoglikemii [< 5 mmol/l (< 90 mg/dl)]	I	B	[251, 253]
Podobnie jak w przypadku pacjentów niechorujących na cukrzycę, wskazane jest leczenie przeciwzakrzepowe	I	C	–
Po ekspozycji na środki kontrastowe należy ściśle monitorować czynność nerek	I	C	–
Zaleca się strategię wczesnego leczenia inwazyjnego	I	A	[233, 255]
Zaleca się wszczepienie DES w celu zmniejszenia częstości powtórnych rewaskularyzacji	I	A	[148, 261]
U chorych na cukrzycę ze zmianami w obrębie pnia lewej tętnicy wieńcowej i/lub z chorobą wielonaczyniową preferowaną metodą jest CABG, a nie PCI	I	B	[259]

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych; NSTEMI-ACS — ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST; DES — stent uwalniający lek; CABG — pomostowanie aortalno-wieńcowe; PCI — przeszskórna interwencja wieńcowa

śródpiercia. Brakuje na ten temat danych z badań obejmujących wyłącznie chorych z ACS.

Nie ma wskazań do stosowania u chorych na cukrzycę innego leczenia przeciwzakrzepowego niż u pozostałych pacjentów. Jednak w badaniu TRITON-TIMI 38 leczenie prasugrelem wiązało się z większą redukcją częstości złożonego punktu końcowego, obejmującego zgon sercowo-naczyniowy, MI i udar mózgu, niż terapia klopidoogrelem, a przy tym nie powodowało zwiększenia liczby poważnych krwawień [262]. Jak wskazują wyniki badania PLATO, również tikagrelor okazał się bardziej skuteczny niż klopidoogrel w obniżaniu częstości zdarzeń niedokrwieniowych u pacjentów z ACS, niezależnie od tego, czy chorowali na cukrzycę i od stopnia kontroli gli-

kemii, nie zwiększając częstości poważnych krwawień [263]. Tikagrelor spowodował zmniejszenie śmiertelności całkowitej u chorych, u których wartości HbA_{1c} były większe od mediany (> 6%). Chociaż w przeprowadzonej wcześniej metaanalizie wykazano, że inhibitory receptorów GP IIb/IIIa (bez jednoczesnego stosowania pochodnych tienopirydyny) wpływają korzystnie na rokowanie u chorych na cukrzycę [264], w późniejszym badaniu EARLY-ACS [151] nie potwierdzono, aby rutynowe stosowanie tych leków jako terapii uzupełniającej wiązało się z poprawą efektów leczenia. Dlatego obecnie, gdy stosuje się duże dawki leków przeciwzakrzepowych, nie wydaje się, by chorzy na cukrzycę odnieśli korzyści z rutynowego dołączania do stosowanej terapii inhibitorów receptorów GP IIb/IIIa.

Zapobieganie nefropatii pokontrastowej jest szczególnie ważne u chorych na cukrzycę poddanych angiografii i/lub PCI (patrz podrozdz. 5.5.4). Nie ma danych wskazujących na konieczność odraczania koronarografii u chorych leczonych metforminą, ponieważ ryzyko kwasicy mleczanowej jest niewielkie [265]. Po ekspozycji na środki kontrastowe należy monitorować czynność nerek.

5.5.4. Przewlekła choroba nerek

Dysfunkcja nerek występuje u 30–40% chorych z NSTEMI-ACS [266, 267]. W celu oceny czynności nerek najlepiej posłużyć się eGFR obliczoną według wzoru MDRD, który uwzględnia pochodzenie etniczne i płeć. Należy obliczać eGFR u wszystkich chorych z przewlekłą chorobą nerek (CKD) lub u osób, u których występuje zwiększone ryzyko tej choroby. Jednak w codziennej praktyce klinicznej można również stosować CrCl obliczony według wzoru Cockcrofta-Gaulta. Definicję CKD zamieszczono w poprzedniej edycji wytycznych ESC [3].

U chorych z CKD częściej występuje niewydolność serca i brak typowego bólu w klatce piersiowej [268]. Chorzy z NSTEMI-ACS i CKD często nie otrzymują leczenia zalecanego w wytycznych. Przewlekła choroba nerek wiąże się z bardzo niekorzystnym rokowaniem [266, 268] i jest niezależnym czynnikiem prognostycznym śmiertelności wczesnej oraz odległej i poważnych krwawień u chorych z NSTEMI-ACS [267].

Zagadnienia związane z leczeniem

Chociaż chorzy z NSTEMI-ACS i CKD są często niedostatecznie reprezentowani w badaniach klinicznych, nie ma szczególnych powodów, aby nie leczyć ich tak samo jak pacjentów bez dysfunkcji nerek. Jednak ze względu na ryzyko powikłań krwotocznych, konieczna jest ostrożność przy stosowaniu leczenia przeciwzakrzepowego [168, 269, 270]. Dane z rejestrów wskazują, że chorzy z CKD często otrzymują zbyt duże dawki leków przeciwzakrzepowych, zwłaszcza antykoagulantów i inhibitorów receptorów GP IIb/IIIa, i dlatego mają większą skłonność do krwawień. Wiele leków wydalanych głównie lub wyłącznie przez nerki należy podawać w zmniejszonych dawkach lub odstawić u chorych

z CKD; należą do nich: enoksaparyna, fondaparynuks, bivalirudyna i drobnocząsteczkowe inhibitory receptorów GP IIb/IIIa (tab. 10). W przypadku ciężkiej niewydolności nerek, kiedy fondaparynuks lub enoksaparyna są przeciwwskazane, należy zastosować UFH. Jednak według danych z rejestru GRACE, UFH nie chroni przed powikłaniami krwotocznymi. U osób stosujących UFH obserwowano stopniowe zwiększanie się skłonności do krwawień wraz z pogarszającą się czynnością nerek, podobnie jak w przypadku stosowania LMWH [269]. Korzyści ze stosowania UFH w porównaniu z innymi lekami przeciwzakrzepowymi u chorych z CKD wynikają z tego, że można łatwo monitorować aktywność antykoagulacyjną za pomocą aPTT i że może być szybko zneutralizowana w przypadku krwawienia. Fondaparynuks ma znacznie bezpieczniejszy profil niż enoksaparyna u chorych z CKD, o czym świadczy znacznie mniejsze ryzyko powikłań krwotocznych obserwowane w badaniu OASIS-5 u chorych stosujących fondaparynuks w porównaniu z enoksaparyną. W badaniu PLATO tikagrelor istotnie zmniejszał częstość niedokrwiennych punktów końcowych i zgonów w porównaniu z kłopidogrelem, bez istotnego zwiększenia liczby poważnych krwawień; odnotowano jednak zwiększenie liczby krwawień niezwiązanych z procedurami medycznymi [271].

Dane dotyczące wpływu stosowania strategii inwazyjnej na kliniczne punkty końcowe u chorych z NSTEMI-ACS i CKD nie są dostępne, ponieważ w wielu badaniach dotyczących rewaskularyzacji w NSTEMI-ACS wykluczano chorych z CKD. W dużym rejestrze oraz w analizach cząstkowych badań klinicznych dotyczących NSTEMI-ACS rokowanie u chorych z CKD poprawiało się po zastosowaniu leczenia inwazyjnego, nie tylko w schyłkowej niewydolności nerek, ale również w stadium umiarkowanej CKD. W badaniach obserwacyjnych wczesne wdrożenie leczenia inwazyjnego wiązało się z lepszą roczną przeżywalnością u chorych z łagodną i umiarkowaną chorobą nerek, jednak korzyści z leczenia zmniejszały się wraz z pogarszaniem się czynności nerek, a u osób z niewydolnością nerek lub dializowanych — były wątpliwe.

Chorzy z CKD są zagrożeni nefropatią pokontrastową. Ryzyko jest większe u osób w podeszłym wieku i u chorych na cukrzycę. W przypadku pilnej angiografii należy ocenić stosunek ryzyka nefropatii pokontrastowej do ryzyka niedokrwienia. Wykazano, że postępowaniem mającym największy wpływ na zmniejszenie ryzyka nefropatii pokontrastowej jest nawadnianie chorego przed (12 godz.) angiografią i po (24 godz.) angiografią i/lub angioplastyce. Ilość środka kontrastowego powinna być utrzymywana na poziomie < 4 ml/kg. Dalsze szczegóły podano w wytycznych ESC dotyczących rewaskularyzacji [148]. Uwzględniając brak danych z perspektywnych badań, przy wyborze metody rewaskularyzacji i rodzaju stentu u chorych ze stabilną CAD należy zwrócić szczególną uwagę na indywidualną ocenę ryzyka oraz oczekiwaną długość życia u danego pacjenta.

Tabela 10. Zalecenia dotyczące stosowania leków przeciwzakrzepowych u chorych z przewlekłą chorobą nerek

Lek	Zalecenia
Klopidogrel	Brak informacji na temat stosowania u pacjentów z dysfunkcją nerek
Prasugrel	Nie ma konieczności modyfikowania dawki, również u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek
Tikagrelor	Nie ma konieczności modyfikowania dawki; brak informacji na temat stosowania u chorych dializowanych
Enoksaparyna	Zmniejszenie dawki do 1 mg/kg 1 x/d. w przypadku ciężkiej niewydolności nerek (CrCl < 30 ml/min). Należy rozważyć monitorowanie aktywności anty-Xa
Fondaparynuks	Przeciwwskazany w ciężkiej niewydolności nerek (CrCl < 20 ml/min). Lek z wyboru u chorych z umiarkowanym upośledzeniem czynności nerek (CrCl 30–60 ml/min)
Biwalirudyna	U chorych z umiarkowanym upośledzeniem czynności nerek (30–59 ml/min) należy podawać wlew z szybkością 1,75 mg/kg/godz. Jeśli CrCl wynosi < 30 ml/min, należy rozważyć zmniejszenie szybkości wlewu do 1 mg/kg/h. Nie ma potrzeby zmniejszania dawki wstępnej. U chorych hemodializowanych należy zmniejszyć szybkość wlewu do 0,25 mg/kg/godz.
Abciximab	Nie ma szczególnych zaleceń dotyczących stosowania abciximabu lub modyfikacji dawki u chorych z niewydolnością nerek. Przed włączeniem leku u tych chorych konieczna jest wnikliwa ocena ryzyka krwawień
Eptifibatyd	U chorych z CrCl < 50 ml/min należy zmniejszyć szybkość wlewu do 1 µg/kg/min. Dawka wstępna (w bolusie) pozostaje niezmienną i wynosi 180 µg/kg. Eptifibatyd jest przeciwwskazany u pacjentów z CrCl < 30 ml/min
Tirofiban	U chorych z niewydolnością nerek konieczna jest modyfikacja dawki; jeśli CrCl wynosi < 30 ml/min, należy zmniejszyć o 50% dawkę wstępną (bolus) i szybkość wlewu

Zalecenia dotyczące stosowania leków wymienionych w tej tabeli mogą się różnić w poszczególnych krajach w zależności od szczególnych warunków rejestracji. CrCl — klirens kreatyniny

5.5.5. Dysfunkcja skurczowa lewej komory i niewydolność serca

Niewydolność serca jest jednym z najczęstszych powikłań NSTEMI-ACS, które stanowi zagrożenie dla życia [274], chociaż częstość występowania tego powikłania wykazuje tendencję spadkową [50]. Zarówno LVEF, jak i niewydolność serca są nie-

Zalecenia dotyczące chorych z przewlekłą chorobą nerek

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo
U chorych z NSTEMI-ACS należy ocenić czynność nerek na podstawie CrCl lub eGFR, zwracając szczególną uwagę na osoby starsze, kobiety i osoby z małą masą ciała, ponieważ zbliżone do prawidłowego stężenie kreatyniny w surowicy może wiązać się u nich z niższymi niż spodziewane wartościami CrCl i eGFR	I	C	–
Chorzy z NSTEMI-ACS i CKD powinni otrzymać takie samo leczenie przeciwzakrzepowe I rzutu jak wszyscy pozostali pacjenci; należy odpowiednio dobrać dawkę w zależności od stopnia dysfunkcji nerek	I	B	[269, 270]
W zależności od stopnia dysfunkcji nerek wskazana jest modyfikacja dawki fondaparynuksu, enoksaparyny, biwalirudyny lub zastąpienie ich UFH. W przypadku drobnocząsteczkowych inhibitorów receptorów GP IIb/IIIa również zaleca się modyfikację dawki	I	B	[269, 270]
Przy stosowaniu większości antykoagulantów zaleca się wlew dożylny UFH pod kontrolą aPTT, gdy CrCl wynosi < 30 ml/min lub eGFR wynosi < 30 ml/min/1,73 m ² (w przypadku fondaparynuksu < 20 ml/min)	I	C	–
U chorych z NSTEMI-ACS i CKD zakwalifikowanych do procedur inwazyjnych zaleca się nawadnianie i stosowanie nisko- lub izoosmolarnych środków kontrastowych w małej objętości (< 4 ml/kg)	I	B	[148, 272]
U pacjentów z CKD kwalifikujących się do leczenia rewaskularyzacyjnego zaleca się CABG lub PCI po wnikliwej analizie stosunku korzyści do ryzyka w odniesieniu do stopnia niewydolności nerek	I	B	[273]

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych; NSTEMI-ACS — ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST; CrCl — klirens kreatyniny; eGFR — szacowana filtracja kłębuszkowa; aPTT — aktywowany czas częściowej trombolastyny; UFH — heparyna niefrakcjonowana; GP — glikoproteina; CABG — pomostowanie aortalno-wieńcowe; PCI — przeszczepowa interwencja wieńcowa; CKD — przewlekła choroba nerek

zależnymi czynnikami prognostycznymi śmiertelności i innych niepożądanych zdarzeń sercowych u chorych z NSTEMI-ACS.

Niewydolność serca występuje częściej u osób w podeszłym wieku i jest związana z gorszym rokowaniem, niezależnie od tego, czy stwierdza się ją już przy przyjęciu do szpitala, czy rozwija się w okresie hospitalizacji [274]. U chorych z niewydolnością serca, którzy nie odczuwają bólu w klatce piersiowej, rozpoznanie ACS może następczo trudności ze względu na to, że w ostrej niewydolności serca występuje podwyższenie stężenia troponin. U tych chorych rozróżnienie samej ostrej niewydolności serca od NSTEMI powikłanego niewydolnością serca może być niemożliwe. Aby odróżnić te stany chorobowe, może być konieczne przeprowadzenie koronarografii.

Zagadnienia związane z leczeniem

Chorzy z NSTEMI-ACS i niewydolnością serca rzadziej są poddawani leczeniu, którego skuteczność udowodniono w badaniach klinicznych; dotyczy to stosowania β -adrenolityków i inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny (ARB), a także koronarografii i rewaskularyzacji [50, 274]. Wszystkie zalecenia oparte na wynikach badań klinicznych przeprowadzonych u chorych po MI można ekstrapolować na chorych z NSTEMI-ACS z niewydolnością serca. Zalecenia te zamieszczono w odpowiednich wytycznych [275].

5.5.6. Nieprawidłowa masa ciała

Mała masa ciała wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu lub MI, a zwłaszcza z ryzykiem krwawień, co jest często spowodowane niewłaściwym dawkowaniem leków przeciwzakrzepowych [279]. Prawidłowe stężenia kreatyniny u chorych z małą masą ciała mogą maskować niewydolność nerek, zwłaszcza u chorych w podeszłym wieku, co może powodować zwiększenie ryzyka toksyczności lub wtórnych efektów leków wydalanych przez nerki. Dlatego zaleca się obliczanie CrCl u chorych z małą masą ciała i skorygowanie dawek dożylnych leków.

Chociaż otyłość wiąże się z większym ryzykiem zdarzeń wieńcowych, u osób otyłych z NSTEMI-ACS obserwuje się lepsze wyniki leczenia w czasie pobytu w szpitalu i w ciągu 1. roku, w tym mniejsze ryzyko krwawień, co określa się mianem „paradoksu otyłości” [279, 280]. Osoby otyłe mają więcej czynników ryzyka, ale są młodsze. Generalnie ta grupa chorych ma większe szanse na leczenie o potwierdzonej naukowo skuteczności, co może tłumaczyć lepsze efekty leczenia w tej populacji [280].

5.5.7. Choroba wieńcowa bez istotnych zwężeń w naczyniach wieńcowych

U znacznego odsetka chorych (ok. 15%) z NSTEMI-ACS tętnice wieńcowe są prawidłowe lub ich zmiany mają nieobstrukcyjny charakter. Patofizjologia NSTEMI-ACS jest niejednorodna, a do potencjalnych mechanizmów powstania tego zespołu należą: kurcz tętnicy wieńcowej (dławica Prinzmetal), śródścienna blaszka miażdżycowa powikłana

Zalecenia dotyczące chorych z niewydolnością serca

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Pięmiennictwo
β -adrenolityki i inhibitory ACE/ARB w odpowiednio dobranej dawce są wskazane u chorych z NSTEMI-ACS i dysfunkcją LV, niezależnie od tego, czy występują u nich objawy niewydolności serca	I	A	[275]
Antagoniści aldosteronu, najlepiej eplerenon, są wskazane u chorych z NSTEMI-ACS, dysfunkcją LV i niewydolnością serca	I	A	[275–277]
U chorych z NSTEMI-ACS i dysfunkcją LV lub niewydolnością serca zaleca się wykonanie rewaskularyzacji wieńcowej, jeśli kwalifikują się do tej procedury	I	A	[209]
U chorych z NSTEMI-ACS i ciężką dysfunkcją LV należy rozważyć po miesiącu zastosowanie urządzeń wszczepialnych (CRT i/lub kardiowerter/defibrylator) jako uzupełnienie optymalnej farmakoterapii, jeśli istnieją ku temu wskazania	Ila	B	[275, 278]

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych; ACE — konwertaza angiotensyny; ARB — antagonist receptoru angiotensyny; NSTEMI-ACS — ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST; LV — lewa komora; CRT — terapia resynchronizująca

ostrą zakrzepicą z późniejszą rekanalizacją, zator tętnicy wieńcowej i „zespół X”.

U chorych przyjętych do szpitala z podejrzeniem NSTEMI-ACS stwierdzenie w koronarografii prawidłowych lub prawie prawidłowych tętnic wieńcowych kwestionuje rozpoznanie. Jednak zmiany odcinka ST i uwolnienie biomarkerów u chorych z typowym bólem w klatce piersiowej i drożnymi tętnicami wieńcowymi bez istotnych zwężeń najprawdopodobniej nie są wynikami fałszywie dodatnimi, lecz odzwierciedlają rzeczywistą martwicę miokardium. Taką sytuację częściej spotyka się u kobiet. Zaawansowana miażdżycowa może występować nawet u osób, u których nie stwierdza się istotnych zwężeń w koronarografii; zmiany mogą mieć charakter rozsiany i prowadzić do przebudowy ściany tętnic, w wyniku której staje się ona grubsza i rozrasta się odśrodkowo, bez zmniejszenia światła naczynia. Rokowanie u tych chorych jest lepsze niż u pacjentów z NSTEMI-ACS i istotną miażdżycą tętnic wieńcowych, dlatego należy u nich stosować optymalne leczenie przeciwzakrzepowe oraz prewencję wtórną z zastosowaniem leków przeciwplatekcyjnych i statyn [281].

Dławica Prinzmetala jest jednostką chorobową, która często pozostaje nierozpoznana. Objawia się bólem w klatce piersiowej spowodowanym niedokrwieniem mięśnia sercowego, którego nie wywołuje wysiłek fizyczny ani stres emocjonalny i który wiąże się z przemijającym uniesieniem odcinka ST. Mechanizmem stanowiącym podstawę dławicy Prinzmetala jest kurcz nasierdziowych tętnic wieńcowych, który może wystąpić w miejscu ciężkich ogniskowych zwężeń, lecz typowo jest widoczny w badaniu angiograficznym w miejscach minimalnych zmian miażdżycowych. Pacjenci z odmiennymi postaciami dławicy są zwykle młodszy niż osoby z typowym NSTEMI-ACS; często są to osoby, które palą dużo tytoniu. Objawy są często ciężkie i mogą im towarzyszyć omdlenia. Ataki dławicy Prinzmetala najczęściej występują kilkakrotnie między północą a godziną 8.00 rano. Kurcz tętnicy może wystąpić samoistnie lub być wywołany przez acetylocholiny, test prowokacji zimnem lub hiperwentylację. Podstawowym leczeniem dławicy Prinzmetala jest podanie antagonistów wapnia, które okazały się skuteczne w zapobieganiu kurczowi naczyń wieńcowych — zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z azotanami. Należy je zalecać w maksymalnych tolerowanych dawkach.

Terminem „zespół X” określa się dolegliwości dławicowe wywołane przez wysiłek fizyczny, z obniżeniem odcinka ST w próbie wysiłkowej i brakiem istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych w angiografii. Ból w klatce piersiowej może się zwiększać pod względem częstości i nasilenia lub wystąpić w spoczynku. Pacjenci mogą mieć typowe objawy niestabilnej dławicy. Rokowanie zwykle jest bardzo dobre. Rzeczywista przyczyna tego zespołu nie została ustalona, jednak najczęściej wiąże się on z upośledzeniem zależnej od śródbłonka relaksacji naczyń, ze zmniejszoną produkcją tlenku azotu i zwiększoną wrażliwością na stymulację współczulną. Istnieje coraz więcej dowodów, że u tych chorych często występuje zwiększona reakcja na ból. W związku z tym, że rokowanie jest bardzo dobre, najważniejszym leczeniem jest uspokojenie chorego i złagodzenie objawów; najskuteczniejsze są azotany, β -adrenolityki i antagoniści wapnia.

Zespół balotującego koniuszka (kardiomiopatia Tako-Tsubo) może objawiać się klinicznie jako STEMI lub NSTEMI-ACS. Charakteryzuje się prawidłowym obrazem tętnic wieńcowych w koronarografii i akinezą koniuszka, a czasami środkowej lub podstawnej części LV, niezależną od obszaru unaczynienia poszczególnych tętnic wieńcowych. Występuje częściej u kobiet, zwykle po silnym stresie emocjonalnym. Czynność LV z reguły wraca do normy w ciągu kilku dni lub tygodni.

W rzadkich przypadkach przyczyną NSTEMI-ACS z prawidłowym lub prawie prawidłowym obrazem tętnic wieńcowych w koronarografii jest zatorowość wieńcowa spowodowana AF lub trzepotaniem przedsionków. W związku z tym, że AF często pozostaje nierozpoznane, występowanie tego mechanizmu NSTEMI-ACS może być niedoszacowane.

Zalecenia dotyczące niedokrwistości

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Pamiętnictwo
Niskie wyjściowe stężenie hemoglobiny jest niezależnym czynnikiem ryzyka niedokrwienia i zdarzeń krwotocznych, dlatego zaleca się jej pomiar w celu stratyfikacji ryzyka	I	B	[69, 283]
Przetoczenie krwi zaleca się jedynie w przypadku chorych niewydolnych hemodynamicznie lub jeśli hematokryt wynosi < 25%, lub stężenie hemoglobiny < 7 g/dl	I	B	[287]

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych

5.5.8. Niedokrwistość

Niedokrwistość wiąże się z gorszym rokowaniem (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, MI lub nawrót niedokrwienia) we wszystkich typach ACS [69]. Uporczywa lub pogarszająca się niedokrwistość po okresie hospitalizacji wiąże się ze zwiększeniem częstości zgonów i niewydolności serca w porównaniu z osobami bez niedokrwistości lub z wyrównaną niedokrwistością [282]. Niedokrwistość wiąże się z współwystępowaniem innych obciążeń, takich jak starszy wiek, cukrzyca i niewydolność nerek, ale również z chorobami niekardiologicznymi (skazy krwotoczne lub choroby nowotworowe), które częściowo są odpowiedzialne za niekorzystne rokowanie. Wykazano, że wyjściowe stężenie hemoglobiny jest niezależnym czynnikiem prognostycznym ryzyka krwawień — im jest niższe, tym większe ryzyko krwawień związanych i niezwiązanych z procedurami medycznymi [283].

Leczenie chorych z NSTEMI-ACS i niedokrwistością jest empiryczne. Ważne jest zidentyfikowanie przyczyny niedokrwistości, zwłaszcza jeśli jest ona spowodowana przez ukryte krwawienie. Należy zwrócić szczególną uwagę na leczenie przeciwzakrzepowe. Powinno się ograniczyć stosowanie DES z powodu konieczności długotrwałego stosowania DAPT. Należy dokonać krytycznej oceny wskazań do angiografii i dostępu naczyniowego (przez tętnicę promieniową), aby uniknąć dalszej utraty krwi [284, 285]. Przetoczenie krwinek czerwonych można przeprowadzić tylko ze ścisłych wskazań, ponieważ istnieją dowody, że transfuzje wiążą się ze zwiększoną śmiertelnością u pacjentów z NSTEMI-ACS. Wyniki badań obserwacyjnych sugerują, że należy unikać transfuzji, dopóki hematokryt wynosi > 25%, a niedokrwistość jest dobrze tolerowana przez chorego [286].

5.5.9. Krwawienie i transfuzja

Krwawienie jest najczęstszym pozaniedokrwinnym powikłaniem obserwowanym w leczeniu NSTEMI-ACS oraz

w sytuacjach klinicznych, takich jak STEMI, PCI i zabiegi kardiologiczne. W poprzedniej edycji wytycznych [3] szczegółowo omówiono istotny wpływ krwawień na rokowanie, co zostało potwierdzone w najnowszych badaniach. Dlatego w niniejszym dokumencie skupiono się tylko na nowych danych.

Ze względu na brak powszechnie przyjętej definicji krwawienia, trudno określić rzeczywistą częstość ich występowania na podstawie danych z badań i rejestrów. Być może „uniwersalna definicja” zaproponowana przez *Bleeding Academic Research Consortium* będzie pomocna w bardziej obiektywnej ocenie krwawień [288]. Co ciekawe, według danych z rejestrów częstość krwawień zmniejszyła się w ciągu ostatnich 7 lat, mimo częstszego wdrażania intensywnego leczenia farmakologicznego, w tym podwójnej lub potrójnej terapii przeciwplatekowej w połączeniu z antykoagulantami, oraz powszechniejszego stosowania strategii inwazyjnych w celach diagnostycznych i terapeutycznych [289]. Może to świadczyć o tym, że lekarze stali się bardziej świadomi ryzyka, jakie niesie ze sobą krwawienie w leczeniu ACS, oraz że stosują u tych chorych odpowiednie strategie terapeutyczne.

Niezależnie od skali użytej do oceny krwawienia, w wielu doniesieniach potwierdza się występowanie zależności typu dawka–efekt między krwawieniem a ryzykiem zgonu i innych zdarzeń niedokrwiennych. Wykazano, że poważne krwawienie wiąże się z 4-krotnym zwiększeniem ryzyka zgonu, 5-krotnym zwiększeniem ryzyka ponownego MI i 3-krotnym zwiększeniem ryzyka udaru mózgu w ciągu 30 dni [290]. Te wyniki zostały potwierdzone przez dalsze analizy danych z rejestru GRACE oraz badań klinicznych, takich jak OASIS-5 [291] i ACUITY [292]. Niewielkie krwawienia mogą również wpływać na rokowanie, jednak w mniejszym stopniu.

Wiele spośród badań poświęcono ocenie krwawień w początkowej fazie ACS (tj. w ciągu pierwszych 30 dni), natomiast ryzyko krwawień występujące u chorych długotrwale stosujących silną terapię przeciwplatekową (≤ 30 dni do końca okresu obserwacji lub w ciągu 1. roku) nie zostało tak dokładnie zbadane. W badaniu CURE [111] ryzyko jakiegokolwiek poważnego krwawienia w ciągu pierwszych 30 dni wynosiło 1,54% w grupie przyjmującej placebo i 2,01% w grupie leczonej kłopidogrelem; odpowiednie wartości w okresie od 30. dnia do końca 1. roku wynosiły 1,18% dla placebo i 1,75% dla kłopidogrelu. W badaniu TRITON częstość poważnych krwawień w okresie od 30. do 450. dnia u osób leczonych inwazyjnie wynosiła 1,23% dla przyjmujących kłopidogrel i 1,71% dla stosujących prasugrel [293]. Nie są dostępne odpowiednie dane z badania PLATO. Nie było istotnej różnicy w ogólnej częstości poważnych krwawień, ale liczba poważnych krwawień niezwiązanych z CABG stopniowo się zwiększała wraz z upływem czasu, a wartość HR w ciągu 1. roku wynosiła 1,19 (95% CI 1,02–1,38; $p < 0,03$) [132]. U chorych ze stabilną chorobą naczyniową zaobserwowano taki sam stopniowy przyrost ryzyka

krwawienia w grupie leczonej kłopidogrelem w stosunku do osób przyjmujących placebo; HR w rocznej obserwacji wynosił 1,88 (95% CI 1,45–2,45; $p = 0,001$) [249]. Jak z tego wynika, ryzyko krwawień jest największe w okresie pierwszych 30 dni, lecz długotrwała ekspozycja chorych na silne leki przeciwplatekowe prowadzi do stałego wzrostu ryzyka krwawienia.

Niezależnymi czynnikami prognostycznymi poważnych krwawień, określonymi na podstawie danych z badań klinicznych i rejestrów, są wyjściowa charakterystyka, zwłaszcza wiek, płeć żeńska, krwawienia w wywiadzie, wyjściowe stężenie hemoglobiny, cukrzyca i niewydolność nerek. Pogorszenie czynności nerek, zwłaszcza gdy CrCl wynosi < 60 ml/min, ma duży wpływ na ryzyko krwawień. Istotne znaczenie ma również zastosowana metoda leczenia. Prawdopodobieństwo krwawienia zwiększa się wraz ze wzrostem liczby przyjmowanych leków przeciwzakrzepowych, włączając antykoagulanty, kwas acetylosalicylowy, inhibitory receptorów P2Y₁₂, a zwłaszcza inhibitory receptorów GP IIb/IIIa. Większe ryzyko wiąże się także z wyborem dostępu przez tętnicę udową (w porównaniu z dostępem przez tętnicę promieniową) [284, 285]. Istotny wpływ na ryzyko krwawienia ma stosowanie zbyt dużych dawek leków przeciwzakrzepowych, co zdarza się często u osób, u których to ryzyko jest największe, na przykład u kobiet, osób w podeszłym wieku lub chorych z niewydolnością nerek [168]. Ponadto połączenie DAPT i VKA, mimo formalnych wskazań u chorych z ACS, może również zwiększyć ryzyko krwawienia [295]. Skale oceny ryzyka zamieszczono w podrozdziale 4.4.

Mechanizmy związane z negatywnym wpływem krwawień na rokowanie pozostają niejasne. Głównym czynnikiem wzrostu ryzyka jest prawdopodobnie konieczność przerwania terapii lekami przeciwplatekowymi i przeciwzakrzepowymi, kiedy dochodzi do krwawienia, co prowadzi do zwiększonego ryzyka zdarzeń niedokrwiennych, zwłaszcza zakrzepicy w stencie po PCI. Czynniki ryzyka krwawień i zdarzeń niedokrwiennych w dużym stopniu się pokrywają, a chorzy obciążeni największym ryzykiem są narażeni na wystąpienie obu rodzajów powikłań i dlatego stosuje się u nich najbardziej intensywne leczenie farmakologiczne i inwazyjne. W rejestrze GRACE wraz z pogarszaniem się czynności nerek obserwuje się równoległy wzrost ryzyka krwawień i zgonów. Te obserwacje potwierdziły wyniki analizy *post-hoc* danych z badania OASIS-5, w której wykazano, że ryzyko krwawień odpowiada zwiększonej punktacji w skali GRACE [296]. Zatem występowanie krwawień może być po prostu czynnikiem wyzwalającym niekorzystne następstwa w tej bardziej podatnej populacji. Do zwiększenia ryzyka zgonu w grupie chorych, u których wystąpiło krwawienie mogą się przyczynić również inne czynniki, do których należą: hemodynamiczne następstwa utraty krwi, potencjalnie szkodliwy wpływ transfuzji i stan prozakrzepowy lub prozapalny wywołany przez krwawienie [297, 298].

Zalecenia dotyczące powikłań krwotocznych

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmienictwo
Zaleca się indywidualną ocenę ryzyka krwawienia na podstawie wyjściowej charakterystyki (używając skal oceny ryzyka) oraz rodzaju terapii farmakologicznej i czasu jej stosowania	I	C	[83]
U chorych, u których występuje wysokie ryzyko krwawienia, należy wybierać leki, terapie wielolekowe i procedury nefarmakologiczne (dostęp naczyniowy), których stosowanie wiąże się z udowodnionym niższym ryzykiem krwotocznym	I	B	[196, 285, 299]
W przypadku poważnego krwawienia należy przerwać stosowanie i/lub zneutralizować działanie zarówno antykoagulantów, jak i leków przeciwplatek, chyba że możliwe jest opanowanie krwawienia za pomocą odpowiedniego postępowania hemostatycznego	I	C	–
U chorych, u których występuje zwiększone ryzyko krwawień z przewodu pokarmowego, zaleca się dołączenie inhibitorów pompy protonowej do terapii lekami przeciwzakrzepowymi	I	B	[125–127]
Niewielkie krwawienia należy leczyć bez przerywania terapii przeciwzakrzepowej	I	C	–
W zależności od stosowanej terapii i nasilenia krwawienia zaleca się przerwanie podawania leków przeciwplatek i neutralizację ich działania poprzez przetoczenie płytek krwi	I	C	–
Przetoczenie krwi może mieć niekorzystny wpływ na wyniki leczenia i dlatego należy rozważyć jego zastosowanie indywidualnie u każdego pacjenta, unikając jednak transfuzji u osób stabilnych hemodynamicznie z hematokrytem > 25% lub stężeniem hemoglobiny > 7 g/dl	I	B	[287, 298]
Nie zaleca się stosowania erytropoetyny w leczeniu niedokrwistości lub po utracie krwi	III	A	[303]

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych

Leczenie powikłań krwotocznych

Zapobieganie krwawieniom jest równie ważnym celem leczenia jak prewencja zdarzeń niedokrwiniowych. Dlatego ocena ryzyka u chorych z NSTEMI-ACS powinna obejmować analizę zagrożenia powikłaniami zarówno zakrzepowymi, jak i krwotocznymi. Zapobieganie krwawieniom obejmuje wybór bezpiecznych leków, odpowiedni dobór dawek (uwzględniając wiek, płeć i CrCl), ograniczenie czasu stosowania leków przeciwzakrzepowych, terapię skojarzoną lekami przeciwzakrzepowymi i przeciwplatekowymi, w zależności od potwierdzonych wskazań, oraz w przypadku stosowania strategii inwazyjnej — wybór dostępu przez tętnicę promieniową, a nie udową [299]. Łączna analiza danych z badań ACUTY i HORIZONS wykazała, że można zmniejszyć ryzyko krwawień, używając urządzeń zamykających otwór w tętnicy i stosując bivalirudynę zamiast konwencjonalnej terapii antykoagulantami w połączeniu z inhibitorami receptorów GP IIb/IIIa [300].

Krwawienia z przewodu pokarmowego stanowią do około 50% wszystkich krwawień samoistnych w początkowej fazie ACS. Dlatego w tym okresie u osób z ACS wskazane jest stosowanie inhibitorów pompy protonowej, zwłaszcza u chorych z wcześniejszymi krwawieniami z przewodu pokarmowego lub wrzodem trawiennym w wywiadzie. Potencjalne interakcje między klopidogrelem a omeprazolem i innymi inhibitorami pompy protonowej nie wydają się klinicznie istotne (patrz podrozdz. 5.2.2).

Niewielkie krwawienie, o ile nie utrzymuje się dłużej, nie wymaga przerywania aktywnego leczenia. Poważne krwawienia, do których należą krwawienia z przewodu pokarmowego, zaotrzewnowe, wewnątrzczaszkowe lub inne związane z dużą utratą krwi, wymagają przerywania i neutralizacji leczenia zarówno przeciwplatekowego, jak i przeciwzakrzepowego, jeśli nie jest możliwe uzyskanie hemostazy za pomocą odpowiednich zabiegów. Odstawienie leków przeciwzakrzepowych może nie być konieczne; można opanować krwawienie środkami o działaniu miejscowym. W praktyce klinicznej należy przeanalizować ryzyko przerywania terapii przeciwzakrzepowej w odniesieniu do ryzyka incydentów zakrzepowych, zwłaszcza jeśli choremu wszczepiono stent.

Działanie UFH można zahamować przez podanie siarczanu protaminy w ekwimolarnym stężeniu. Siarczan protaminy w mniejszym stopniu wpływa na neutralizację enoksaparyny i nie ma żadnego wpływu na działanie fondapariny lub bivalirudyny. Bivalirudyna ma bardzo krótki czas półtrwania i w rezultacie jej neutralizowanie może nie być konieczne. W przypadku fondapariny zaleca się stosowanie rekombinowanego czynnika VIIa, lecz to się wiąże ze zwiększonym ryzykiem powikłań zakrzepowych [301]. Nie jest znane antidotum przeciwko nieodwracalnym inhibitorom czynności płytek, takim jak kwas acetylosalicylowy, klopidogrel lub prasugrel. Dlatego ich działanie można zneutralizować jedynie przez przetoczenie świeżych płytek krwi. To samo odnosi się do tikagreloru krótko (< 3 dni) po odstawieniu leku.

Inhibitory receptorów GP IIb/IIIa cechują się różnymi właściwościami farmakologicznymi, które mają ważne znaczenie przy rozważaniu metody neutralizacji ich działania. Preparaty drobnocząsteczkowe (tirofiban i eptifibatyd) wiążą się w sposób odwracalny z receptorami i są szybko usuwane przez nerki, co sprawia, że po przerwaniu infuzji tych leków czynność płytek może wrócić do normy w ciągu 4–8 godzin. W przypadku abciximabu normalizacja czynności płytek trwa około 48 godzin po zaprzestaniu podawania leku.

Nie należy ponownie rozpoczynać podawania leków przeciwplatek w i/lub antykoagulantów przed upływem 24 godzin od całkowitego opanowania krwawienia.

Wpływ przetoczenia krwi

Transfuzja krwi wiąże się z niekorzystnymi efektami (zwiększenie częstości zgonów i MI, ale również infekcji płuc) w wielu sytuacjach klinicznych, w tym ACS, PCI, zabiegach kardiologicznych i ostrych stanach zagrożenia życia [286, 298]. Mechanizm szkodliwego oddziaływania przetoczenia krwi jest wieloczynnikowy i wynika głównie, lecz nie wyłącznie, z magazynowania krwi. Negatywny wpływ transfuzji na rokowanie zależy przede wszystkim od najniższego stężenia hematokrytu lub hemoglobiny, przy jakim rozpoczyna się transfuzję. Korzystne efekty transfuzji obserwuje się w przypadku, gdy hematokryt wynosi < 25%, ale nie powyżej tej wartości [286, 298]. Wykazano, że u chorych leczonych w warunkach intensywnej opieki medycznej uzyskuje się lepsze efekty kliniczne, stosując restrykcyjne zasady kwalifikowania do transfuzji przy wartości progowej stężenia hemoglobiny 7 g/dl i docelowym jej stężeniu 9–10 g/dl niż w przypadku bardziej liberalnego podejścia [287, 302]. U chorych stabilnych hemodynamicznie zaleca się obecnie rozważenie transfuzji tylko w sytuacji, gdy wyjściowe stężenie hemoglobiny wynosi < 7 g/dl, ograniczenia te nie odnoszą się natomiast do osób niestabilnych krążeniowo.

Stosowanie preparatów żelaza i erytropoetyny

Leczenie preparatami żelaza jest konieczne w przypadku niedokrwistości z niedoboru żelaza lub krwawienia powodującego maszyną utratę krwi. Leczenie niedoboru żelaza obejmuje długookresowe stosowanie doustnych suplementów żelaza. Można stosować żelazo *i.v.*, jeśli preparaty doustne są źle tolerowane przez chorych. U pacjentów z ACS nie należy jednocześnie podawać erytropoetyny lub jej pochodnych, ze względu na zwiększone ryzyko zakrzepicy żył głębokich, udaru mózgu i ostrych zdarzeń wieńcowych [303].

5.5.10. Małopłytkowość

Małopłytkowość może wystąpić podczas leczenia NSTEMI-ACS. Definiuje się ją jako liczbę płytek krwi wynoszącą < 100 000/ μ l lub zmniejszenie liczby płytek w stosunku do wartości wyjściowych o > 50%. Umiarkowana małopłytkowość oznacza liczbę płytek wynoszącą 20 000–50 000/ μ l, a ciężka — poniżej 20 000/ μ l.

Zalecenia dotyczące małopłytkowości

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
W przypadku wystąpienia podczas terapii istotnej małopłytkowości (< 100 000/ μ l lub zmniejszenia liczby płytek o > 50%) należy natychmiast przerwać stosowanie inhibitorów receptorów GP IIb/IIIa i/lub heparyny (UFH lub LMWH)	I	C
W razie krwawienia u osób z ciężką małopłytkowością (< 10 000/ μ l) wywołaną stosowaniem inhibitorów receptorów GP IIb/IIIa należy przetoczyć płytki krwi z ewentualną suplementacją fibrynogenu poprzez przetoczenie świeżego mrożonego osocza lub krioprecypitatu	I	C
W przypadku rozpoznania lub podejrzenia HIT należy przerwać leczenie heparyną (UFH lub LMWH), a w razie powikłań zakrzepowych zastąpić ją DTI	I	C
W celu zapobieżenia wystąpieniu HIT zaleca się stosowanie leków przeciwzakrzepowych, w przypadku których nie istnieje ryzyko HIT lub jest ono niewielkie (np. fondaparinux lub biwalirudyna), lub krótkotrwałe podawanie heparyny (UFH lub LMWH) — jeśli wybrano ten preparat do terapii przeciwzakrzepowej	I	C

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych; GP — glikoproteina; UFH — heparyna niefrakcjonowana; LMWH — heparyna drobnocząsteczkowa; HIT — trombocytopenia poheparynowa; DTI — bezpośredni inhibitor trombiny

U chorych z ACS wyróżnia się dwa główne rodzaje małopłytkowości polekowej — HIT i małopłytkowość spowodowaną stosowaniem inhibitorów receptorów GP IIb/IIIa — wiążące się z różnym rokowaniem. Wyczerpujące informacje na temat obu rodzajów małopłytkowości można znaleźć w poprzednim wydaniu wytycznych [3].

Należy podejrzewać HIT, gdy liczba płytek krwi spada o > 50% lub wynosi < 100 000/ μ l. Występuje ona nawet u 15% pacjentów leczonych UFH, rzadziej u osób przyjmujących LMWH, nie zdarza się po fondaparinuxie. Konieczne jest natychmiastowe przerwanie terapii UFH lub LMWH, jeśli tylko pojawi się podejrzenie HIT. Należy wdrożyć alternatywne leczenie przeciwzakrzepowe, nawet jeśli nie doszło do powikłań zakrzepowych. Można zastosować heparynoidy, na przykład danaparoid sodu, chociaż obserwowano reakcje krzyżowe *in vivo* z UFH i LMWH, które jednak nie powodowały zakrzepicy. Alternatywnym postępowaniem jest zastosowanie pośrednich inhibitorów trombiny, na przykład argatrobanu, hirudyny lub ich pochodnych, co nie wiąże się z ryzykiem małopłytkowości i umożliwia uzyskanie długotrwałej, dającej się kontrolować

aktywności przeciwzakrzepowej, którą można monitorować za pomocą aPTT, jednak odpowiedź na dawkę nie jest liniowa i spłaszcza się przy większych dawkach. W takiej sytuacji można również użyć fondaparinyksu, ponieważ ma silne działanie przeciwzakrzepowe, bez reakcji krzyżowych z płytkami krwi, jednak lek ten nie został zarejestrowany w tym wskazaniu.

Według doniesień z badań klinicznych małopłytkowość wywołana stosowaniem inhibitorów receptorów GP IIb/IIIa występuje u 0,5–5,6 % chorych, w zależności od stosowanego leku. Ciężka i głęboka małopłytkowość spowodowana inhibitorami receptorów GP IIb/IIIa może nie wywoływać żadnych objawów, a jedynie małe krwawienie w miejscu dostępu naczyniowego lub podsączenie. Poważne krwawienia występują rzadko, lecz mogą stanowić zagrożenie życia. Zaleca się, aby u wszystkich chorych leczonych inhibitorami receptorów GP IIb/IIIa oznaczyć liczbę płytek krwi w ciągu 8 godzin od rozpoczęcia infuzji leku lub zawsze w przypadku wystąpienia krwawienia. Jeśli liczba płytek spada poniżej 10 000/ μ l, zaleca się przerwanie stosowania inhibitorów receptorów GP IIb/IIIa, a także UFH lub enoksaparyny. W przypadku krwawienia wskazane jest przetoczenie płytek krwi. Zaleca się także suplementację fibrynogenu poprzez podawanie świeżego mrożonego osocza, ewentualnie w połączeniu z przetoczeniem płytek.

5.6. LECZENIE PRZEWLEKŁE

Prewencja wtórna ma ogromne znaczenie u osób, które przeżyły ostrą fazę NSTEMI-ACS, ponieważ po tym zdarzeniu częstość incydentów niedokrwiennych zwiększa się wraz z upływem czasu. W bazie danych obejmującej 16 321 chorych z ACS 20% wszystkich chorych było ponownie hospitalizowanych, a ponadto 18% mężczyzn i 23% kobiet w wieku > 40 lat zmarło w ciągu pierwszego roku po ocenianym incydencie niedokrwiennym [304].

W tym kontekście prewencja wtórna ma znaczący wpływ na rokowanie odległe. Długookresowe postępowanie po NSTEMI-ACS opisano szczegółowo w poprzednim wydaniu wytycznych; zalecenia te nadal są aktualne [3]. Ponadto rekomendacje dotyczące prewencji wtórnej omówiono wyczerpująco w wytycznych ESC dotyczących prewencji chorób sercowo-naczyniowych w praktyce klinicznej [252]. Wytyczne ESC dotyczą wszystkich pacjentów zagrożonych chorobami sercowo-naczyniowymi lub z jawną chorobą układu sercowo-naczyniowego. Potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa oznacza przynależność danego chorego do grupy wysokiego ryzyka. W wytycznych AHA/ACC dotyczących prewencji wtórnej skupiono się szczególnie na grupie chorych po ostrych incydentach sercowych (tj. objętych prewencją wtórną) [305]. Dlatego w tym rozdziale zostaną omówione tylko nowe osiągnięcia w tej dziedzinie. W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy sięgnąć do wyżej wymienionych dokumentów. Cele terapeutyczne w prewencji wtórnej i leczeniu czynników ryzyka przedstawiono w dodatkach dostępnych *on-line* (www.escardio.org/guidelines).

Zalecenia dotyczące leków stosowanych w prewencji wtórnej (zalecenia dotyczące leczenia przeciwzakrzepowego podane są odrębnie)

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmienictwo
β -adrenolityki zaleca się u wszystkich chorych z upośledzoną funkcją skurczową LV (LVEF \leq 40%)	I	A	[314]
Inhibitory ACE są wskazane w ciągu 24 godzin u wszystkich chorych, u których LVEF wynosi \leq 40%, i u chorych z niewydolnością serca, cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym lub CKD, o ile nie ma przeciwwskazań do ich stosowania	I	A	[315, 316]
Zaleca się stosowanie inhibitorów ACE u wszystkich pozostałych pacjentów w celu zapobiegania nawrotom incydentów niedokrwiennych; należy wybierać leki i dawki o udowodnionej skuteczności	I	B	[309, 310]
U chorych, którzy nie tolerują inhibitorów ACE, zaleca się ARB; należy wybierać leki i dawki o udowodnionej skuteczności	I	B	[311, 317]
Blokada aldosteronu poprzez stosowanie eplerenonu jest wskazana u chorych po MI leczonych inhibitorami ACE i β -adrenolitykami, z LVEF wynoszącą \leq 35% lub z cukrzycą bądź niewydolnością serca, bez istotnej dysfunkcji nerek [stężenie kreatyniny w surowicy > 221 μ mol/l (> 2,5 mg/dl) u mężczyzn i > 177 μ mol/l (> 2,0 mg/dl) u kobiet] i hiperkaliemii	I	A	[276, 277]
Zaleca się rozpoczęcie terapii statynami wkrótce po przyjęciu do szpitala. Należy dążyć do osiągnięcia docelowych stężeń LDL-C wynoszących < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl)	I	B	[313]

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych; LV — lewa komora; LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory; ACE — konwertaza angiotensyny; CKD — przewlekła choroba nerek; ARB — antagonisty receptora angiotensyny; LDL-C — cholesterol frakcji LDL; MI — zawał serca

Należy wdrożyć wszystkie metody i leki, których skuteczność w prewencji wtórnej potwierdzono w badaniach klinicznych: modyfikację stylu życia, kontrolę czynników ryzyka i stosowanie klas leków o udowodnionej skuteczności, do których należą kwas acetylosalicylowy, inhibitory receptorów P2Y₁₂, β-adrenolityki, statyny, inhibitory ACE lub ARB oraz eplerenon. Ostatnio wykazano, że chorzy z NSTEMI-ACS bez podwyższonego stężenia biomarkerów (niestabilna dławica) rzadziej są poddawani leczeniu farmakologicznemu zgodnemu z wytycznymi w ramach prewencji wtórnej niż pacjenci z NSTEMI [59]. Dlatego należy podkreślić, że wszyscy chorzy z ACS odnoszą korzyści z wieloczynnikowej prewencji wtórnej.

Włączenie do programu rehabilitacji kardiologicznej/prewencji wtórnej może zwiększyć przestrzeganie przez pacjenta zaleceń lekarskich (*compliance*) i jest szczególnie zalecane u osób z wieloma modyfikowalnymi czynnikami ryzyka i u chorych z grupy pośredniego lub wysokiego ryzyka, u których konieczny jest nadzór medyczny. Zakres korzyści związanych z prewencją wtórną udokumentowano w obserwacji uczestników badania OASIS-5. W tym badaniu chorych z NSTEMI-ACS zachęcano do przestrzegania zdrowej diety, regularnej aktywności fizycznej i zaprzestania palenia tytoniu 30 dni po pojawieniu się objawów. U osób, które przestrzegały diety i ćwiczyły, stwierdzono względne zmniejszenie ryzyka MI, udaru mózgu lub zgonu o 54% (OR 0,46; 95% CI 0,38–0,57; $p < 0,0001$), a u pacjentów, którzy zaprzestali palenia tytoniu, względne zmniejszenie ryzyka MI wynosiło 43% (OR 0,57; 95% CI 0,36–0,89; $p = 0,0145$) [306]. W dwóch innych badaniach potwierdzono, że wdrożenie prewencji wtórnej po ACS pozwala uratować życie co najmniej takiej samej liczbie osób jak leczenie zastosowane w ostrej fazie ACS [307, 308].

Inhibitory ACE i ARB mają ugruntowaną pozycję w prewencji wtórnej [309, 310] i są wskazane szczególnie u chorych z upośledzoną czynnością LV. U pacjentów, którzy nie tolerują inhibitorów ACE, jako alternatywne leczenie zwykle stosuje się ARB; w dużych badaniach wykazano, że telmisartan jest nie mniej skuteczny niż ramipril, a przy tym powoduje mniej działań niepożądanych niż inhibitory ACE [311]. Nie zaleca się łącznego stosowania inhibitorów ACE i ARB. Podobnie jak w przypadku inhibitorów ACE, należy uznać wnioski z badań klinicznych dotyczących ARB za wiążące u chorych, którzy niedawno przebyli NSTEMI-ACS.

Wykazano, że antagoniści aldosteronu, a zwłaszcza eplerenon, zmniejszają śmiertelność sercowo-naczyniową po MI u chorych z upośledzoną czynnością LV (LVEF $\leq 35\%$), nawet u osób z łagodnymi objawami [277]. Dlatego wyniki te można ekstrapolować na chorych z NSTEMI-ACS z upośledzoną czynnością LV.

Statyny zaleca się u wszystkich chorych z NSTEMI-ACS (u których nie ma przeciwwskazań), niezależnie od stężenia cholesterolu. Ich podawanie należy rozpocząć wkrótce (w ciągu 1–4 dni) po przyjęciu do szpitala i dążyć do osiągnięcia docelowego stężenia cholesterolu frakcji LDL (LDL-C) wynoszącego $< 2,6$ mmol/l (< 100 mg/dl). Zalecenie

to opiera się na wynikach kilku dużych badań klinicznych dotyczących atorwastatyny i prawastatyny. W metaanalizie dotyczącej wczesnej terapii statynami nie wykazano korzystnego wpływu na punkty końcowe w ciągu pierwszych 4 miesięcy [312]. Jednak w dłuższym okresie obserwacji wynoszącym do 2 lat zaobserwowano zmniejszenie o 19% częstości zgonów i zdarzeń sercowo-naczyniowych. Dalsza redukcja częstości niepożądanych zdarzeń wiązała się z obniżeniem stężenia LDL-C do $< 1,81$ mmol/l (< 70 mg/dl) [313]. Dawka pozwalająca uzyskać maksymalne korzyści jest duża (np. 80 mg atorwastatyny). Efekt hipolipemizujący jest niezależny od przeciwwzapalnego działania statyn (zmniejszenie stężenia hsCRP) i powoduje dodatkowe korzyści. Nie ustalono, czy rezultaty obserwowane u osób leczonych atorwastatyną i prawastatyną są efektem klasy.

6. Ocena jakości leczenia

Rozbieżności w stosowaniu strategii zgodnych z zasadami medycyny opartej na dowodach wiążą się ze zróżnicowanymi efektami leczenia. Analiza danych z kilku dużych rejestrów wykazała, że osoby z NSTEMI są niewystarczająco intensywnie leczone w stosunku do zaleceń zawartych w aktualnych wytycznych. Często nie stosuje się zalecanych terapii, których skuteczność potwierdzono w badaniach naukowych. Stosowanie się do wytycznych wiązało się z poprawą wyników leczenia ACS, w tym również ze zmniejszeniem śmiertelności [318]. Zatem upowszechnienie wytycznych opartych na dowodach naukowych ma priorytetowe znaczenie.

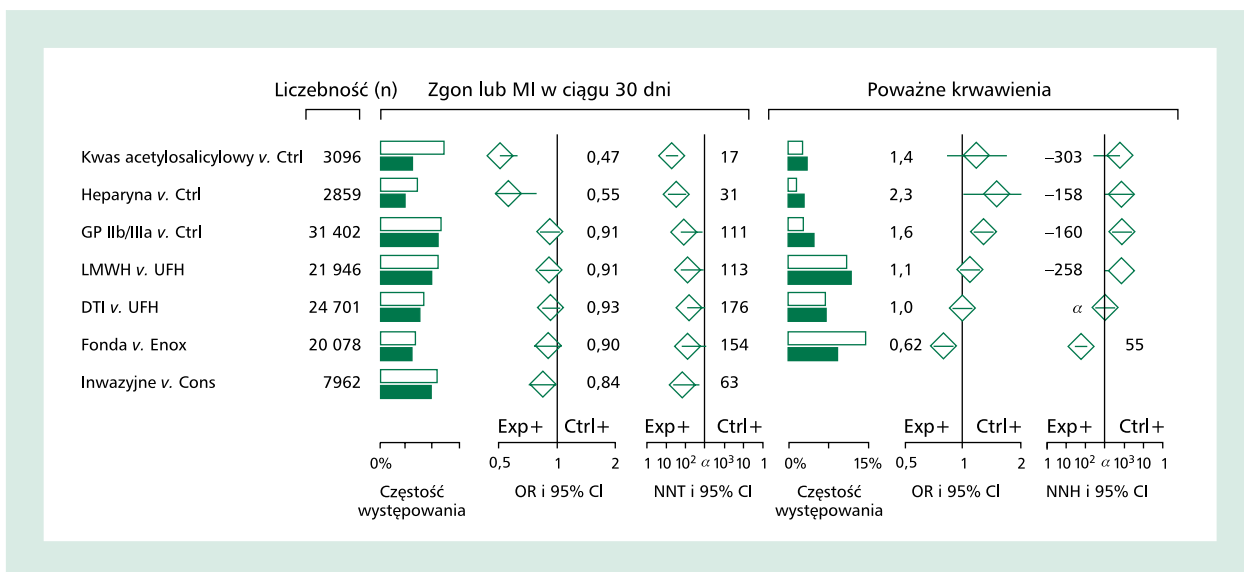
Korzyści i ryzyko związane ze stosowaniem zalecanych terapii w odniesieniu do NNT i liczby chorych, których leczenie wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego, przedstawiono na rycinie 4.

Ciągłe monitorowanie wskaźników jakości jest bardzo potrzebne, ponieważ pozwala poprawić jakość leczenia i ograniczyć niepotrzebne rozbieżności w zakresie postępowania opartego na dowodach naukowych. Konsekwentne stosowanie terapii, których skuteczność potwierdzają mocne dowody naukowe (ryc. 4), może mieć większy wpływ na stan zdrowia rzeczywistej populacji osób z chorobami sercowo-naczyniowymi niż w wyselekcjonowanych populacjach badań klinicznych, zwłaszcza w przypadku skojarzonego leczenia

Zalecenia dotyczące wskaźników jakości leczenia

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Zaleca się opracowanie regionalnych i/lub krajowych programów oceny wskaźników jakości leczenia i zapewnienie informacji zwrotnej do poszczególnych szpitali	I	C

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych



Rycina 4. Korzyści i ryzyko związane z różnymi sposobami leczenia. MI — zawał serca; CI — przedział ufności; Cons — leczenie zachowawcze; Ctrl — grupa kontrolna; DTI — bezpośredni inhibitor trombiny; Enox — enoksaparyna; Exp — badana terapia; Fonda — fondaparynuks; GP — glikoproteina; LMWH — heparyna drobnocząsteczkowa; UFH — heparyna niefrakcjonowana; NNH — liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT — liczba pacjentów, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu; OR — iloraz szans

kilkoma lekami o udowodnionej skuteczności. Programy monitorowania jakości leczenia wdrożono z dobrym skutkiem w skali regionalnej w kilku krajach, między innymi w Szwecji (RIKS-HIA), w Wielkiej Brytanii (MINAP), w Niemczech, we Włoszech i w Izraelu, a w kilku innych krajach prowadzono je okresowo. Również ESC inicjuje i rozwija takie programy służące do oceny jakości postępowania na podstawie ciągłego rejestru ACS, prowadzonego w ramach *Euro Heart Survey Programme*.

Najbardziej użyteczne wskaźniki monitorowania jakości leczenia i poprawy standardów opieki u chorych z NSTEMI wymieniono w tabeli 11.

7. Strategia postępowania

W tym rozdziale podsumowano etapy postępowania diagnostycznego i terapeutycznego omówione szczegółowo w poprzednich rozdziałach i przedstawiono jego podstawowe elementy w postaci list kontrolnych i schematów. Korzystanie z nich umożliwia standaryzację rutynowego postępowania klinicznego, a tym samym — poprawia jakość opieki. Jednak określone obserwacje u poszczególnych chorych mogą wymagać odpowiednich modyfikacji zaproponowanej strategii, ponieważ rozpoznanie NSTEMI-ACS obejmuje spektrum zaburzeń różniących się poziomem ryzyka zgonu, MI lub ponownego MI. Lekarz musi podejmować decyzje indywidualnie dla każdego pacjenta, uwzględniając dane z wywiadu (choroby współistniejące, wiek itp.), stan kliniczny, wynik wstępnego badania klinicznego pod-

Tabela 11. Wskaźniki jakości leczenia pacjentów z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST

• Stosowanie kwasu acetylosalicylowego
• Stosowanie kłopidogrelu/prasugrelu/tikagreloru
• Stosowanie UFH/enoksaparyny/fondaparynuksu/biwalirudyny
• Zalecenie przy wypisie β -adrenolityków u chorych z dysfunkcją LV
• Stosowanie statyn
• Stosowanie inhibitorów ACE lub ARB
• Stosowanie wczesnych procedur inwazyjnych u chorych z grupy umiarkowanego i wysokiego ryzyka
• Zalecenie zaprzestania palenia
• Wdrożenie programu prewencji wtórnej/rehabilitacji kardiologicznej

UFH — heparyna niefrakcjonowana; LV — lewa komora; ACE — konwertaza angiotensyny; ARB — antagonist receptoru angiotensyny

czas pierwszego kontaktu z chorym oraz dostępne opcje leczenia farmakologicznego i niefarmakologicznego.

ETAP PIERWSZY: WSTĘPNA OCENA

Ból lub dyskomfort w klatce piersiowej typowy dla ACS bądź inne objawy opisane w podrozdziale 3.1 skłaniają chorego do poszukiwania pomocy medycznej lub zgłoszenia się do szpitala. Chorego z podejrzeniem NSTEMI-ACS należy hospitalizować i niezwłocznie rozpocząć diagnostykę pod nadzorem doświadczanego lekarza. Najlepszą opiekę zapewniają spe-

cialne oddziały obserwacyjne dla chorych z bólem w klatce piersiowej lub oddziały intensywnej opieki kardiologicznej [47].

Przed wszystkim należy niezwłocznie ustalić wstępne rozpoznanie, które determinuje dalsze postępowanie. Należy uwzględnić następujące kryteria:

- charakter bólu w klatce piersiowej i wynik badania przedmiotowego pod kątem zgłaszanych dolegliwości;
- ocena prawdopodobieństwa CAD (np. wiek, czynniki ryzyka, przebyty MI, CABG, PCI);
- EKG (w celu wykrycia zmian odcinka ST lub innych nieprawidłowości).

Na podstawie analizy wyżej wymienionych elementów w czasie nie dłuższym niż 10 minut od pierwszego kontaktu medycznego można zakwalifikować chorego do jednej z trzech podstawowych kategorii wstępnego rozpoznania:

- STEMI;
- NSTEMI-ACS;
- ACS (bardzo) mało prawdopodobne.

Leczenie chorych ze STEMI opisano w odrębnych wytycznych [2]. Należy bardzo ostrożnie kwalifikować chorych do kategorii „ACS mało prawdopodobne”. To rozpoznanie wstępne można postawić tylko w przypadku, kiedy znana jest inna przyczyna dolegliwości (np. uraz klatki piersiowej). Leczenie wstępne przedstawiono w tabeli 12.

Krew pobiera się natychmiast po przybyciu chorego do szpitala, a wyniki badań powinny być dostępne w ciągu 60 minut, ponieważ są potrzebne w drugim etapie postępowania. Wstępne badania krwi muszą obejmować przynajmniej: stężenie troponiny T lub I, kreatyniny, hemoglobiny, glukozy i morfologię krwi oraz standardowe testy biochemiczne.

Kwalifikacja chorego do kategorii NSTEMI-ACS oznacza przejście do drugiego etapu postępowania — weryfikacji rozpoznania i oceny ryzyka.

ETAP DRUGI: POTWIERDZENIE ROZPOZNANIA I OCENA RYZYKA

Po włączeniu pacjenta do grupy NSTEMI-ACS rozpoczyna się podawanie dożylnych i doustnych leków przeciwzakrzepowych zgodnie z zaleceniami zawartymi w tabeli 13. Dalsze leczenie chorego zależy od dodatkowych informacji/danych:

- odpowiedzi na leki przeciwdławicowe;
- rutynowych badań biochemicznych, zwłaszcza stężeń troponin (przy przyjęciu do szpitala i po 6–9 godz.) i innych markerów, w zależności od wstępnego rozpoznania (stężenie D-dimerów, BNP, NT-proBNP); jeśli dostępne są wysokoczułe testy troponinowe, można zastosować szybki protokół wykluczający (3 godz.) (ryc. 5).
- obserwowania zmian odcinka ST na podstawie powtarzanych zapisów EKG lub ciągłego monitorowania EKG (zależnie od dostępności);
- oceny ryzyka niedokrwinnego (skala GRACE);
- echokardiografii;
- opcjonalnie: RTG klatki piersiowej, CT, MRI lub scyntygrafia w celu przeprowadzenia diagnostyki różnicowej

Tabela 12. Leczenie wstępne

Tlen	Podanie tlenu (4–8 l/min), jeśli saturacja O ₂ wynosi < 90%
Azotany	Podjęzykowo lub dożylnie (ostrożnie, jeśli ciśnienie skurczowe < 90 mm Hg)
Morfina	3–5 mg dożylnie lub podskórną w przypadku silnego bólu

(rozwarstwienie aorty, zator tętnicy płucnej itp.);

- oceny ryzyka krwawień (skala CRUSADE).

Na tym etapie potwierdza się lub wyklucza inne rozpoznanie, takie jak zator tętnicy płucnej i tętniak aorty (patrz tab. 4 i podrozdz. 3.3).

Leczenie poszczególnych chorych należy odpowiednio modyfikować w zależności od ryzyka kolejnych incydentów. Ryzyko to należy ocenić podczas pierwszego badania pacjenta po jego zgłoszeniu się do szpitala, a następnie weryfikować wcześniejszą ocenę, uwzględniając ciągłe lub nawracające objawy oraz dodatkowe informacje z badań biochemicznych i obrazowych.

Ocena ryzyka to ważny element procesu decyzyjnego i powinna podlegać ciągłej weryfikacji. Obejmuje ona ocenę zagrożeń zarówno powikłaniami niedokrwinnymi, jak i krwotocznymi. Czynniki ryzyka krwawień i incydentów niedokrwinnych w znacznej części się pokrywają, co powoduje, że u chorych obarczonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwinnych jednocześnie występuje wysokie ryzyko powikłań krwotocznych. Dlatego wybór farmakoterapii (podwójna lub potrójna terapia przeciwplatekcyjna lub antykoagulanty) ma istotne znaczenie, podobnie jak dawkowanie leków i wybór dostępu naczyniowego u chorych poddanych koronarografii. Należy zwrócić szczególną uwagę na dysfunkcję nerek, często występującą u osób w podeszłym wieku i u chorych na cukrzycę. Możliwości leczenia farmakologicznego przedstawiono w tabeli 13.

ETAP TRZECI: STRATEGIA INWAZYJNA

Wykazano, że rewaskularyzacja poprzedzona cewnikowaniem serca zapobiega nawrotowi niedokrwienia i/lub poprawia rokowanie krótko- i długoterminowe. Zidentyfikowano kilka czynników ryzyka (podwyższone stężenie troponin, cukrzyca, obniżenie ST, niewydolność nerek itp.) przydatnych w prognozowaniu odległych korzyści ze stosowania strategii inwazyjnej. W zależności od poziomu ryzyka, można ustalić optymalny czas wykonania koronarografii. Wyróżnia się 4 kategorie (ryc. 6):

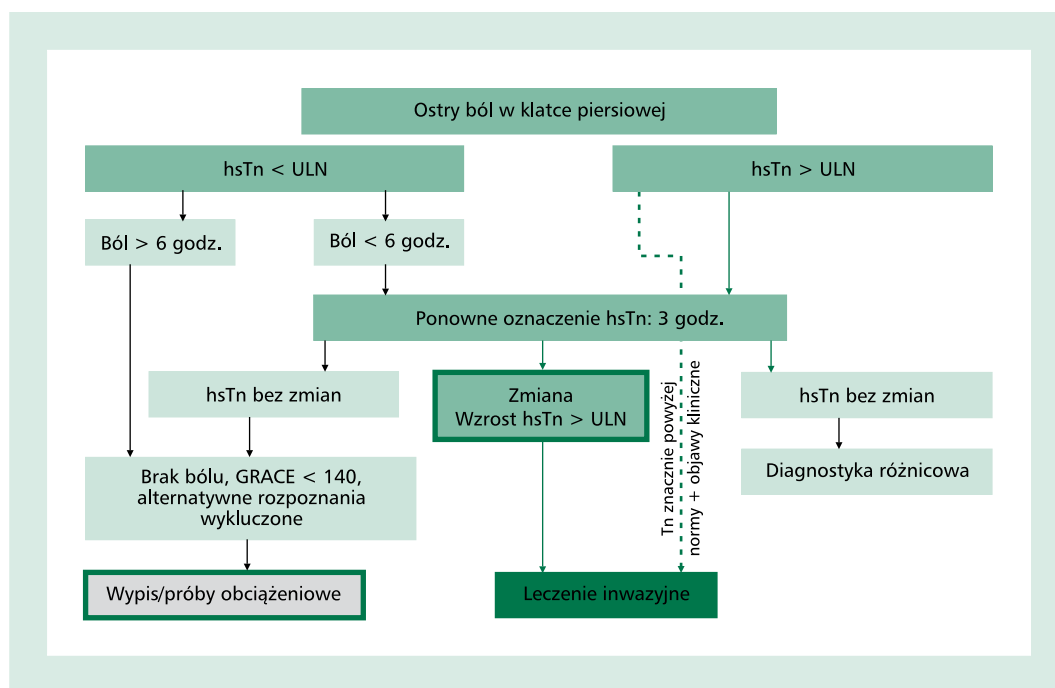
- **strategia inwazyjna** (< 72 godz.);
 - **pilna strategia inwazyjna** (< 120 min);
 - **wczesna strategia inwazyjna** (< 24 godz.);
- pierwotna **strategia zachowawcza**.

Optymalny moment wykonania procedur inwazyjnych zależy od profilu ryzyka poszczególnych chorych i może być określony na podstawie kilku zmiennych.

Tabela 13. Leki stosowane w przypadku podejrzenia ostrego zespołu wieńcowego (ACS)

Kwas acetylosalicylowy	Wstępna dawka 150–300 mg w postaci preparatu niepowlekanego, następnie 75–100 mg/d. (można podawać <i>i.v.</i>)
Inhibitor P2Y ₁₂	Dawka nasycająca tikagreloru lub kłopidogrelu ^a
Leki przeciwzakrzepowe	Wybór sposobu leczenia zależy od strategii postępowania: <ul style="list-style-type: none"> Fondaparynuks 2,5 mg/d. s.c. Enoksaparyna 1 mg/kg 2 x/d. s.c. UFH <i>i.v.</i> w bolusie 60–70 jm./kg (maks. 5000 jm.), następnie wlew 12–15 jm./kg/godz. (maks. 1000 jm./godz.) pod kontrolą aPTT, dążąc do jego 1,5–2,5-krotnego wydłużenia w stosunku do wartości kontrolnych Biwalirudyna jest wskazana tylko u chorych, u których planuje się procedury inwazyjne
β -adrenolityki doustnie	U chorych z tachykardią lub nadciśnieniem tętniczym bez objawów niewydolności serca

^aNie wymieniono prasugrelu, ponieważ nie jest on zarejestrowany do stosowania przed wdrożeniem strategii inwazyjnej, lecz wyłącznie po angiografii, kiedy znana jest anatomia naczyń wieńcowych; UFH — heparyna niefrakcjonowana; aPTT — aktywowany czas częściowej trombolastyny



Rycina 5. Szybki protokół wykluczający ostry zespół wieńcowy z użyciem wysokoczułych metod oznaczania troponin. ^aWielkość zmiany — zależy od metody pomiaru (patrz rozdz. 3.2.3 i 4.3). Na końcu tego etapu należy zdecydować, czy chory powinien zostać poddany cewnikowaniu serca (ryc. 6); ULN — górna granica normy, 99. percentyl w zdrowej populacji kontrolnej; hsTn — troponina oznaczana metodą wysokoczułą

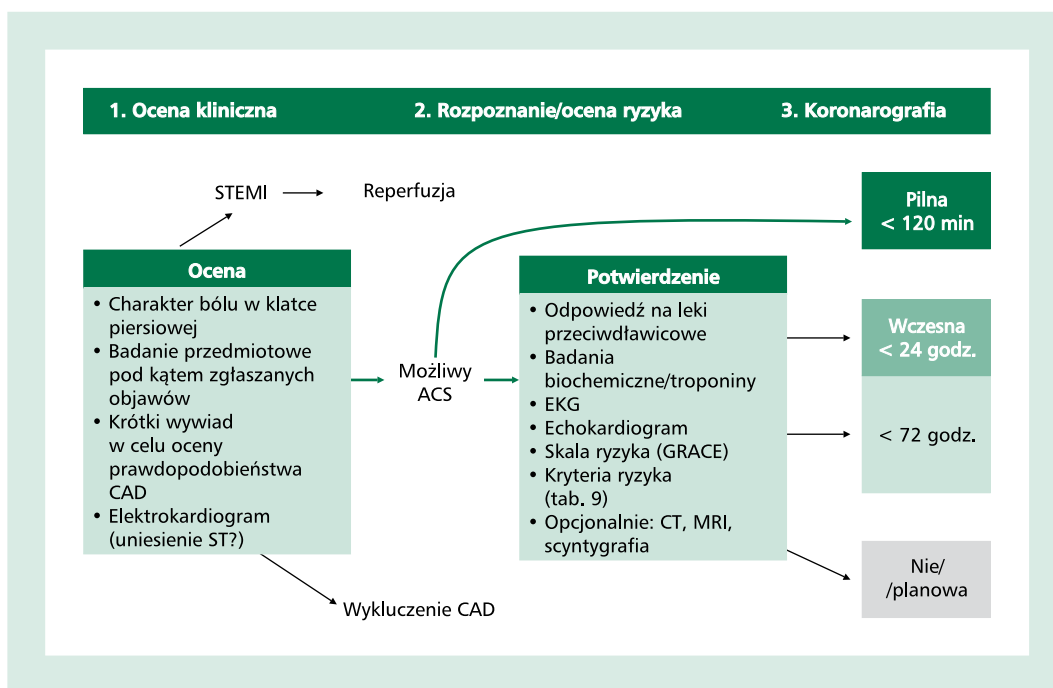
Pilna strategia inwazyjna (< 120 min po pierwszym kontakcie medycznym)

Tę strategię należy stosować u chorych obciążonych wysokim ryzykiem. Osoby te cechuje występowanie:

- dławicy odpornej na leczenie (ewoluujący MI bez zmian odcinka ST);
- nawrotów dławicy, mimo intensywnego leczenia przeciwdławicowego, którym towarzyszą obniżenie odcinka ST (2 mm) lub głębokie ujemne załamki T;

- klinicznych objawów niewydolności serca lub niestabilności hemodynamicznej („wstrząsu”);
- zagrażających życiu zaburzeń rytmu (migotanie komór lub częstoskurcz komorowy).

U chorych z wymienionymi objawami można rozważyć włączenie inhibitorów receptorów GP IIb/IIIa na okres oczekiwania na cewnikowanie serca. Listę leków przeciwzakrzepowych, które należy stosować przed PCI, przedstawiono w tabeli 14.



Rycina 6. Algorytm podejmowania decyzji terapeutycznych w ostrym zespole wieńcowym. CAD — choroba wieńcowa; STEMI — zawał serca z uniesieniem odcinka ST; CT — tomografia komputerowa; MRI — rezonans magnetyczny

Wczesna strategia inwazyjna (< 24 godz. od pierwszego kontaktu medycznego)

Większość pacjentów początkowo dobrze reaguje na leczenie przeciwdławicowe, jednak są oni obarczeni zwiększonym ryzykiem i wymagają angiografii, a następnie rewaskularyzacji. Chorzy z grupy wysokiego ryzyka, u których punktacja w skali GRACE wynosi > 140 i/lub u których występuje przynajmniej jedno główne kryterium wysokiego ryzyka (tab. 9), powinni zostać poddani ocenie inwazyjnej w ciągu 24 godzin.

Strategia inwazyjna (< 72 godz. od pierwszego kontaktu medycznego)

U chorych, u których ryzyko nie jest wysokie (zgodnie z tab. 9) i nie ma nawrotu objawów, można przeprowadzić koronarografię w ciągu 72 godzin. Zatem ci chorzy powinni zostać poddani ocenie inwazyjnej w trybie planowym, w możliwie szybkim terminie, zależnie od sytuacji w danym ośrodku.

Strategia leczenia zachowawczego (bez koronarografii lub koronarografii w trybie planowym)

Chorzy spełniający wszystkie poniższe kryteria należą do grupy małego ryzyka i nie należy u nich rutynowo przeprowadzać wczesnej diagnostyki inwazyjnej:

- bez nawrotu bólu w klatce piersiowej;
- bez objawów niewydolności serca;
- brak nieprawidłowości w pierwszym lub drugim (po 6–9 godz.) EKG;

Tabela 14. Lista kontrolna leków przeciwzakrzepowych, które należy zastosować przed przezskorną interwencją wieńcową (PCI)

Kwas acetylosalicylowy	Potwierdź podanie dawki nasycającej przed PCI
Inhibitory P2Y ₁₂	Potwierdź podanie dawki nasycającej tikagreloru lub kłopidogrelu przed PCI. Jeśli chory nie przyjmował wcześniej inhibitorów P2Y ₁₂ , rozważ prasugrel (jeśli chory w wieku < 75 lat, z masą ciała > 60 kg, bez udaru mózgu lub TIA w wywiadzie)
Antykoagulanty	<ul style="list-style-type: none"> • Osoby przyjmujące wcześniej fondaparinyku: dołącz UFH w czasie PCI • Osoby stosujące wcześniej enoksaparynę: dołącz, jeśli istnieją wskazania • Osoby przyjmujące wcześniej UFH: dostosuj dawkę, aby uzyskać ACT > 250 s, lub zmień na bivalirudynę (0,1 mg/kg w bolusie, a następnie 0,25 mg/kg/godz.)
Inhibitory receptorów GP IIb/IIIa	<ul style="list-style-type: none"> • U chorych z anatomią wieńcową wysokiego ryzyka lub podwyższonym stężeniem troponin rozważ tirofiban lub eptifibatyd • Abcixymab tylko przed PCI u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka

TIA — przemijający atak niedokrwienny; UFH — heparyna niefrakcjonowana; ACT — aktywowany czas krzepnięcia; GP — glikoproteina

- prawidłowe stężenie troponin (przy przyjęciu i po 6–9 godz.);
- bez indukowanego niedokrwienia.

Małe ryzyko ocenione na podstawie skali ryzyka (patrz podrozdz. 4.4) przemawia za wyborem strategii leczenia zachowawczego. Dalsze postępowanie u takich chorych zależy od oceny według zasad dla stabilnej CAD [319]. Przed wypisaniem ze szpitala warto wykonać badanie indukowanego niedokrwienia, które jest pomocne przy planowaniu dalszego leczenia i konieczne przez przeprowadzeniem planowej koronarografii.

ETAP CZWARTY: METODY REWASKULARYZACJI

Jeśli koronarografia wykazuje obecność zmian miażdżycowych, jednak bez istotnych zwężeń, chorych kieruje się do leczenia farmakologicznego. Przed wypisaniem chorego ze szpitala warto ponownie zweryfikować rozpoznanie NSTEMI-ACS, zwracając szczególną uwagę na inne możliwe przyczyny objawów, z jakimi zgłosił się do szpitala. Brak krytycznych zwężeń nie wyklucza jednak wcześniejszego rozpoznania, jeżeli obraz kliniczny był typowy dla niedokrwionego bólu w klatce piersiowej, a wyniki oznaczeń biomarkerów były dodatnie. W takiej sytuacji dalsze leczenie powinno być zgodne z zaleceniami dla NSTEMI-ACS.

Zalecenia dotyczące wyboru metody rewaskularyzacji w NSTEMI-ACS są podobne do obowiązujących w przypadku zabiegów planowych. U osób z chorobą jednonaczyniową pierwszym wyborem jest PCI w obrębie zmiany odpowiedzialnej za niedokrwienie z wszczęciem stentu. U osób z chorobą wielonaczyniową decyzję o wyborze między PCI a CABG należy podejmować indywidualnie, zgodnie z obowiązującym w danym ośrodku protokołem przygotowanym przez wielodyscyplinarny zespół specjalistów (*heart team*). U niektórych chorych korzystne może być postępowanie dwuetapowe polegające na wykonaniu PCI w obrębie zmiany odpowiadającej za niedokrwienie, a następnie planowego CABG, po wykazaniu obecności niedokrwienia i/lub ocenie czynnościowej (FFR) pozostałych zmian.

Nie należy zmieniać stosowanego dotychczas leku przeciwzakrzepowego w okresie PCI. U chorych leczonych wcześniej fondaparynuksem należy przed PCI dołączyć UFH. W przypadku podwyższonego stężenia troponin lub wykazania obecności skrzepliny w koronarografii powinno się rozważyć włączenie inhibitora receptorów GP IIb/IIIa. Jeśli planuje się CABG, należy przerwać podawanie inhibitorów P2Y₁₂ i opóźnić przeprowadzenie zabiegu, jeśli pozwalają na to stan kliniczny chorego i wyniki koronarografii.

Jeżeli wyniki koronarografii wykazują, że rewaskularyzacja jest niemożliwa ze względu na zaawansowanie zmian i/lub słabe wypełnienie się obwodu, należy dążyć do uwolnienia chorego od dolegliwości w spoczynku poprzez stosowanie

Tabela 15. Zalecenia, jakie należy przekazać choremu przy wypisaniu ze szpitala

Kwas acetylosalicylowy	Należy kontynuować przyjmowanie do końca życia
Inhibitor P2Y ₁₂	Należy kontynuować przyjmowanie przez 12 miesięcy (o ile nie występuje wysokie ryzyko krwawień)
β-adrenolityk	Jeśli czynność LV jest upośledzona
Inhibitor ACE/ /ARB	Jeśli czynność LV jest upośledzona. Należy rozważyć u pacjentów z prawidłową czynnością LV
Antagonista aldosteronu/ /eplerenon	Jeśli czynność LV jest upośledzona (LVEF ≤ 35%) i u chorych z cukrzycą lub niewydolnością serca, bez istotnej dysfunkcji nerek
Statyna	Należy tak dobrać dawkę, aby uzyskać docelowe stężenie LDL-C < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl)
Styl życia	Porady dotyczące sposobu ograniczenia czynników ryzyka, rehabilitacja kardiologiczna/ /program prewencji wtórnej

LV — lewa komora; ACE — konwertaza angiotensyny; ARB — antagonist receptorów angiotensyny; LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory; LDL-C — cholesterol frakcji LDL

bardziej intensywnego leczenia farmakologicznego oraz wdrożyć profilaktykę wtórną.

ETAP PIĄTY: WYPISANIE ZE SZPITALA I LECZENIE POSZPITALNE

Chociaż u chorych z NSTEMI-ACS większość zdarzeń niepożądanych występuje we wczesnej fazie, ryzyko MI lub zgonu utrzymuje się na podwyższonym poziomie przez kilka miesięcy. U chorych, u których zastosowano wczesne leczenie rewaskularyzacyjne, występuje niewielkie ryzyko (2,5%) zaburzeń rytmu zagrażających życiu, które w 80% przypadków mają miejsce w ciągu pierwszych 12 godzin od początku objawów [320]. Dlatego nie wymaga się rutynowego monitorowania tych chorych dłużej niż 24–48 godzin. Osoby z NSTEMI-ACS powinny pozostać w szpitalu przez co najmniej 24 godziny po udanym stentowaniu zwężenia odpowiedzialnego za niedokrwienie.

Wszystkim pacjentom, u których rozpoznano NSTEMI-ACS należy zalecać intensywną modyfikację czynników ryzyka i zmiany stylu życia (patrz podrozdz. 5.6). Włączenie do programu rehabilitacji kardiologicznej po wypisaniu ze szpitala może spowodować poprawę przestrzegania zaleceń lekarskich i pomóc w modyfikacji czynników ryzyka. Listę zaleceń, jakie należy przekazać choremu przy wypisaniu ze szpitala przedstawiono w tabeli 15.

8. Podziękowania

Autorzy są wdzięczni dr. Sebastianowi Szardien za nieocenione wsparcie i pomoc w redagowaniu tekstu w czasie przygotowywania manuskryptu.

Tekst CME „Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia ostrych zespołów wieńcowych bez przetrwałego uniesienia odcinka ST” uzyskał akredytację EBAC (*European Board for Accreditation in Cardiology*). EBAC pracuje według standardów jakości EACCME (*European Accreditation Council for Continuing Medical Education*), stanowiącej organ EUMS (*European Union of Medical Specialists*). Według zaleceń EBAC/EACCME wszyscy autorzy uczestniczący w tym programie zadeklarowali potencjalny konflikt interesów, który mógł wpływać na powyższy dokument. Komitet Organizacyjny odpowiada za sprawdzenie wszystkich potencjalnych konfliktów interesów deklarowanych przez uczestników programu.

Uwagi ze strony CME dotyczące niniejszego artykułu są dostępne na stronach internetowych *European Heart Journal* (http://cme.oxfordjournals.org/cgi/hierarchy/oup_cme_node;ehj) oraz *European Society of Cardiology* (<http://www.escardio.org/guidelines>).

Piśmiennictwo

- Murray C.J., Lopez A.D. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1498–1504.
- Van deWerf F, Bax J., Betriu A. i wsp. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2008; 29: 2909–2945.
- Bassand J.P., Hamm C.W., Ardissino D. i wsp. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 1598–1660.
- Yeh R.W., Sidney S., Chandra M., Sorel M., Selby J.V., Go A.S. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 2155–2165.
- Fox K.A., Eagle K.A., Gore J.M., Steg P.G., Anderson F.A. The Global Registry of Acute Coronary Events, 1999 to 2009 — GRACE. *Heart* 2010; 96: 1095–1101.
- Savonitto S., Ardissino D., Granger C.B. i wsp. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999; 281: 707–713.
- Mandelzweig L., Battler A., Boyko V. i wsp. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 2285–2293.
- Terkelsen C.J., Lassen J.F., Norgaard B.L. i wsp. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 18–26.
- Hamm C.W., Möllmann H., Bassand J.P., Van deWerf F. Acute coronary syndrome. W: Camm A.J., Lüscher T.F., Serruys P.W. (red.). *The ESC textbook of cardiovascular medicine*. Wyd. 2. Oxford University Press, Oxford 2009.
- Stone G.W., Maehara A., Lansky A.J. i wsp. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 226–235.
- Campeau L. Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976; 54: 522–523.
- van Domburg R.T., van Miltenburg-van Zijl A.J., Veerhoek R.J., Simoons M.L. Unstable angina: good long-term outcome after a complicated early course. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 31: 1534–1539.
- Canto J.G., Fincher C., Kiefe C.I. i wsp. Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. *Am. J. Cardiol.* 2002; 90: 248–253.
- Culic V., Eterovic D., Miric D., Silic N. Symptom presentation of acute myocardial infarction: influence of sex, age, and risk factors. *Am. Heart J.* 2002; 144: 1012–1017.
- Brieger D., Eagle K.A., Goodman S.G. i wsp. Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Chest* 2004; 126: 461–469.
- Lev E.I., Battler A., Behar S. i wsp. Frequency, characteristics, and outcome of patients hospitalized with acute coronary syndromes with undetermined electrocardiographic patterns. *Am. J. Cardiol.* 2003; 91: 224–227.
- Diercks D.B., Peacock W.F., Hiestand B.C. i wsp. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram 10 min after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). *Am. J. Cardiol.* 2006; 97: 437–442.
- Thygesen K., Alpert J.S., White H.D. i wsp. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2007; 116: 2634–2653.
- Okamoto K., Takano M., Sakai S. i wsp. Elevated troponin T levels and lesion characteristics in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2004; 109: 465–470.
- Keller T., Zeller T., Peetz D. i wsp. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 868–877.
- Reichlin T., Hochholzer W., Bassetti S. i wsp. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 858–867.
- Giannitsis E., Becker M., Kurz K., Hess G., Zdunek D., Katus H.A. High-sensitivity cardiac troponin T for early prediction of evolving non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with suspected acute coronary syndrome and negative troponin results on admission. *Clin. Chem.* 2010; 56: 642–650.
- Weber M., Bazzino O., Estrada J.J.N. i wsp. Improved diagnostic and prognostic performance of a new high-sensitive troponin T assay in patients with acute coronary syndrome. *Am. Heart J.* 2011; 162: 81–88.
- Omland T., de Lemos J.A., Sabatine M.S. i wsp. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 2538–2547.
- de Lemos J.A., Drazner M.H., Omland T. i wsp. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *JAMA* 2010; 304: 2503–2512.
- Otsuka T., Kawada T., Ibuki C., Seino Y. Association between high-sensitivity cardiac troponin T levels and the predicted cardiovascular risk in middle-aged men without overt cardiovascular disease. *Am. Heart J.* 2010; 159: 972–978.
- Thygesen K., Mair J., Katus H. i wsp. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 2197–2204.
- Apple F.S., Murakami M.M., Pearce L.A., Herzog C.A. Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease. *Circulation* 2002; 106: 2941–2945.
- Aviles R.J., Askari A.T., Lindahl B. i wsp. Troponin T levels in patients with acute coronary syndromes, with or without renal dysfunction. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 2047–2052.

30. Hamm C.W., Goldmann B.U., Heeschen C., Kreyman G., Berger J., Meinerz T. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 1648–1653.
31. Wu A.H., Apple F.S., Gibler W.B., Jesse R.L., Warshaw M.M., Valdes Jr. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clin. Chem.* 1999; 45: 1104–1121.
32. Than M., Cullen L., Reid C.M. i wsp. A 2-h diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms in the Asia-Pacific region (ASPECT): a prospective observational validation study. *Lancet* 2011; 377: 1077–1084.
33. Cheitlin M.D., Armstrong W.F., Aurigemma G.P. i wsp. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation* 2003; 108: 1146–1162.
34. Nucifora G., Badano L.P., Sarraf-Zadegan N. i wsp. Comparison of early dobutamine stress echocardiography and exercise electrocardiographic testing for management of patients presenting to the emergency department with chest pain. *Am. J. Cardiol.* 2007; 100: 1068–1073.
35. Kwong R.Y., Schussheim A.E., Rekhraj S. i wsp. Detecting acute coronary syndrome in the emergency department with cardiac magnetic resonance imaging. *Circulation* 2003; 107: 531–537.
36. Udelson J.E., Beshansky J.R., Ballin D.S. i wsp. Myocardial perfusion imaging for evaluation and triage of patients with suspected acute cardiac ischemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2693–2700.
37. Hoffmann U., Bamberg F., Chae C.U. i wsp. Coronary computed tomography angiography for early triage of patients with acute chest pain: the ROMICAT (Rule Out Myocardial Infarction using Computer Assisted Tomography) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53: 1642–1650.
38. Rubinshtein R., Halon D.A., Gaspar T. i wsp. Usefulness of 64-slice cardiac computed tomographic angiography for diagnosing acute coronary syndromes and predicting clinical outcome in emergency department patients with chest pain of uncertain origin. *Circulation* 2007; 115: 1762–1768.
39. Meijboom W.B., Mollet N.R., Van Mieghem C.A. i wsp. 64-Slice CT coronary angiography in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Heart* 2007; 93: 1386–1392.
40. Hollander J.E., Chang A.M., Shofer F.S. i wsp. One-year outcomes following coronary computerized tomographic angiography for evaluation of emergency department patients with potential acute coronary syndrome. *Acad. Emerg. Med.* 2009; 16: 693–698.
41. Chang S.A., Choi S.I., Choi E.K. i wsp. Usefulness of 64-slice multidetector computed tomography as an initial diagnostic approach in patients with acute chest pain. *Am. Heart J.* 2008; 156: 375–383.
42. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB Trial. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. *Circulation* 1994; 89: 1545–1556.
43. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. *Lancet* 1999; 354: 708–715.
44. Tonino P.A., De Bruyne B., Pijls N.H. i wsp. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 213–224.
45. Jolly S.S., Yusuf S., Cairns J. i wsp. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet* 2011; 377: 1409–1420.
46. Hasdai D., Lev E.I., Behar S. i wsp. Acute coronary syndromes in patients with pre-existing moderate to severe valvular disease of the heart: lessons from the Euro-Heart Survey of acute coronary syndromes. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 623–629.
47. Hasin Y., Danchin N., Filippatos G.S. i wsp. Recommendations for the structure, organization, and operation of intensive cardiac care units. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 1676–1682.
48. Granger C.B., Goldberg R.J., Dabbous O. i wsp. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163: 2345–2353.
49. Antman E.M., Cohen M., Bernink P.J. i wsp. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000; 284: 835–842.
50. Fox K.A., Dabbous O.H., Goldberg R.J. i wsp. 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.
51. Carrillo X., Curoso A., Muga R., Serra J., Sanvisens A., Bayes-Genis A. Acute coronary syndrome and cocaine use: 8-year prevalence and in-hospital outcomes. *Eur. Heart J.* 2011; 32: 1244–1250.
52. Holmvang L., Clemmensen P., Lindahl B. i wsp. Quantitative analysis of the admission electrocardiogram identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit the most from early invasive treatment. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 905–915.
53. Kaul P., Fu Y., Chang W.C. i wsp. Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes: insights from PARAGON-A applied to GUSTO-IIb. PARAGON-A and GUSTO IIb Investigators. Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute Global Organization Network. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 38: 64–71.
54. Nyman I., Wallentin L., Areskog M., Areskog N.H., Swahn E. Risk stratification by early exercise testing after an episode of unstable coronary artery disease. The RISC Study Group. *Int. J. Cardiol.* 1993; 39: 131–142.
55. Amsterdam E.A., Kirk J.D., Diercks D.B., Lewis W.R., Turnipseed S.D. Immediate exercise testing to evaluate low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40: 251–256.
56. Scirica B.M., Morrow D.A., Budaj A. i wsp. Ischemia detected on continuous electrocardiography after acute coronary syndrome: observations from the MERLIN-TIMI 36 (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome-Thrombolysis In Myocardial Infarction 36) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53: 1411–1421.
57. Akkerhuis K.M., Klootwijk P.A., Lindeboom W. i wsp. Recurrent ischaemia during continuous multilead ST-segment monitoring identifies patients with acute coronary syndromes at high risk of adverse cardiac events; meta-analysis of three studies involving 995 patients. *Eur. Heart J.* 2001; 22: 1997–2006.
58. Antman E.M., Tanasijevic M.J., Thompson B. i wsp. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335: 1342–1349.
59. Kontos M.C., de Lemos J.A., Ou F.S. i wsp. Troponin-positive, MB-negative patients with non-ST-elevation myocardial infarction: an undertreated but high-risk patient group: results from the National Cardiovascular Data Registry Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network — Get With The Guidelines (NCDRACTION-GWTG) Registry. *Am. Heart J.* 2010; 160: 819–825.

60. James S.K., Lindahl B., Siegbahn A. i wsp. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation* 2003; 108: 275–281.
61. Steg P.G., FitzGerald G., Fox K.A. Risk stratification in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: troponin alone is not enough. *Am. J. Med.* 2009; 122: 107–108.
62. Thygesen K., Mair J., Mueller C. i wsp. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: a position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *Eur. Heart J.* 2011; 10.1093/eurheartj/ehq509.
63. Heesch C., Hamm C.W., Bruemmer J., Simoons M.L. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35: 1535–1542.
64. Morrow D.A., Rifai N., Antman E.M. i wsp. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *Thrombolysis in Myocardial Infarction.* *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 31: 1460–1465.
65. Lindahl B., Toss H., Siegbahn A., Venge P., Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. *Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease.* *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1139–1147.
66. Currie C.J., Poole C.D., Conway P. Evaluation of the association between the first observation and the longitudinal change in C-reactive protein, and all-cause mortality. *Heart* 2008; 94: 457–462.
67. Aronson D., Hammerman H., Suleiman M., Markiewicz W. Usefulness of changes in fasting glucose during hospitalization to predict long-term mortality in patients with acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2009; 104: 1013–1017.
68. Suleiman M., Hammerman H., Boulous M. i wsp. Fasting glucose is an important independent risk factor for 30-day mortality in patients with acute myocardial infarction: a prospective study. *Circulation* 2005; 111: 754–760.
69. Sabatine M.S., Morrow D.A., Giugliano R.P. i wsp. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation* 2005; 111: 2042–2049.
70. Mahaffey K.W., Yang Q., Pieper K.S. i wsp. Prediction of one-year survival in high-risk patients with acute coronary syndromes: results from the SYNERGY trial. *J. Gen. Intern. Med.* 2008; 23: 310–316.
71. Al Suwaidi J., Reddan D.N., Williams K. i wsp. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 106: 974–980.
72. Baldus S., Heesch C., Meinertz T. i wsp. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003; 108: 1440–1445.
73. Brennan M.L., Penn M.S., Van Lente F. i wsp. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 1595–1604.
74. Wollert K.C., Kempf T., Peter T. i wsp. Prognostic value of growth-differentiation factor-15 in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation* 2007; 115: 962–971.
75. Morrow D.A., Sabatine M.S., Brennan M.L. i wsp. Concurrent evaluation of novel cardiac biomarkers in acute coronary syndrome: myeloperoxidase and soluble CD40 ligand and the risk of recurrent ischaemic events in TACTICS-TIMI 18. *Eur. Heart J.* 2008; 29: 1096–1102.
76. Viswanathan K., Kilcullen N., Morrell C. i wsp. Heart-type fatty acid-binding protein predicts long-term mortality and re-infarction in consecutive patients with suspected acute coronary syndrome who are troponin-negative. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55: 2590–2598.
77. Van Belle E., Dallongeville J., Vicaut E., Degrandart A., Baulac C., Montalescot G. Ischemia-modified albumin levels predict long-term outcome in patients with acute myocardial infarction. The French Nationwide OPERA study. *Am. Heart J.* 2010; 159: 570–576.
78. Reichlin T., Hochholzer W., Stelzig C. i wsp. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54: 60–68.
79. de Araujo Goncalves P., Ferreira J., Aguiar C., Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 865–872.
80. Aragam K.G., Tamhane U.U., Kline-Rogers E. i wsp. Does simplicity compromise accuracy in ACS risk prediction? A retrospective analysis of the TIMI and GRACE risk scores. *PLoS One* 2009; 4: e7947.
81. Eggers K.M., Kempf T., Venge P., Wallentin L., Wollert K.C., Lindahl B. Improving long-term risk prediction in patients with acute chest pain: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) risk score is enhanced by selected nonnecrosis biomarkers. *Am. Heart J.* 2010; 160: 88–94.
82. Khot U.N., Jia G., Moliterno D.J. i wsp. Prognostic importance of physical examination for heart failure in non-ST-elevation acute coronary syndromes: the enduring value of Killip classification. *JAMA* 2003; 290: 2174–2181.
83. Subherwal S., Bach R.G., Chen A.Y. i wsp. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation* 2009; 119: 1873–1882.
84. Mehran R., Pocock S.J., Nikolsky E. i wsp. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55: 2556–2566.
85. Yusuf S., Peto R., Lewis J., Collins R., Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1985; 27: 335–371.
86. Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group. *Lancet* 1986; 2: 57–66.
87. Telford A.M., Wilson C. Trial of heparin versus atenolol in prevention of myocardial infarction in intermediate coronary syndrome. *Lancet* 1981; 1: 1225–1228.
88. Lubsen J., Tijssen J.G. Efficacy of nifedipine and metoprolol in the early treatment of unstable angina in the coronary care unit: findings from the Holland Interuniversity Nifedipine/metoprolol Trial (HINT). *Am. J. Cardiol.* 1987; 60: 18A–25A.
89. Yusuf S., Wittes J., Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. I. Treatments following myocardial infarction. *JAMA* 1988; 260: 2088–2093.
90. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomised placebo-controlled international trial. The MIAMI Trial Research Group. *Eur. Heart J.* 1985; 6: 199–226.
91. Miller C.D., Roe M.T., Mulgund J. i wsp. Impact of acute beta-blocker therapy for patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Am. J. Med.* 2007; 120: 685–692.
92. Brandler E., Paladino L., Sinert R. Does the early administration of beta-blockers improve the in-hospital mortality rate of patients admitted with acute coronary syndrome? *Acad. Emerg. Med.* 2010; 17: 1–10.

93. Chen Z.M., Pan H.C., Chen Y.P. i wsp. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1622–1632.
94. Borzak S., Cannon C.P., Kraft P.L. i wsp. Effects of prior aspirin and anti-ischemic therapy on outcome of patients with unstable angina. TIMI 7 Investigators. *Thrombin Inhibition in Myocardial Ischemia*. *Am. J. Cardiol.* 1998; 81: 678–681.
95. Ambrosio G., Del Pinto M., Tritto I. i wsp. Chronic nitrate therapy is associated with different presentation and evolution of acute coronary syndromes: insights from 52,693 patients in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 430–438.
96. Cotter G., Faibel H., Barash P. i wsp. High-dose nitrates in the immediate management of unstable angina: optimal dosage, route of administration, and therapeutic goals. *Am. J. Emerg. Med.* 1998; 16: 219–224.
97. Theroux P., Taeymans Y., Morissette D., Bosch X., Pelletier G.B., Waters D.D. A randomized study comparing propranolol and diltiazem in the treatment of unstable angina. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1985; 5: 717–722.
98. Parodi O., Simonetti I., Michelassi C. i wsp. Comparison of verapamil and propranolol therapy for angina pectoris at rest: a randomized, multiple-crossover, controlled trial in the coronary care unit. *Am. J. Cardiol.* 1986; 57: 899–906.
99. Hansen J.F. Treatment with verapamil after an acute myocardial infarction. Review of the Danish studies on verapamil in myocardial infarction (DAVIT I and II). *Drugs* 1991; 42 supl. 2: 43–53.
100. Moss A.J., Oakes D., Rubison M. i wsp. Effects of diltiazem on long-term outcome after acute myocardial infarction in patients with and without a history of systemic hypertension. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. *Am. J. Cardiol.* 1991; 68: 429–433.
101. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1269–1275.
102. Borer J.S. Therapeutic effects of I(f) blockade: evidence and perspective. *Pharmacol. Res.* 2006; 53: 440–445.
103. Morrow D.A., Scirica B.M., Karwatowska-Prokopczuk E. i wsp. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA* 2007; 297: 1775–1783.
104. Theroux P., Ouimet H., McCans J. i wsp. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N. Engl. J. Med.* 1988; 319: 1105–1111.
105. Theroux P., Waters D., Qiu S., McCans J., de Guise P., Juneau M. Aspirin versus heparin to prevent myocardial infarction during the acute phase of unstable angina. *Circulation* 1993; 88: 2045–2048.
106. Cairns J.A., Gent M., Singer J. i wsp. Aspirin, sulfapyrazone, or both in unstable angina. Results of a Canadian multicenter trial. *N. Engl. J. Med.* 1985; 313: 1369–1375.
107. Baigent C., Blackwell L., Collins R. i wsp. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849–1860.
108. Mehta S.R., Tanguay J.F., Eikelboom J.W. i wsp. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010; 376: 1233–1243.
109. Gislason G.H., Jacobsen S., Rasmussen J.N. i wsp. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation* 2006; 113: 2906–2913.
110. Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R., Chrolavicius S., Tognoni G., Fox K.K. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 494–502.
111. Yusuf S., Mehta S.R., Zhao F. i wsp. Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003; 107: 966–972.
112. Ho P.M., Peterson E.D., Wang L. i wsp. Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome. *JAMA* 2008; 299: 532–539.
113. Fox K.A., Mehta S.R., Peters R. i wsp. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 2004; 110: 1202–1208.
114. Montalescot G., Sideris G., Meuleman C. i wsp. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48: 931–938.
115. Snoep J.D., Hovens M.M., Eikenboom J.C., van der Bom J.G., Jukema J.W., Huisman M.V. Clopidogrel nonresponsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting: a systematic review and meta-analysis. *Am. Heart J.* 2007; 154: 221–231.
116. Aleil B., Jacquemin L., De Poli F. i wsp. Clopidogrel 150 mg/day to overcome low responsiveness in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention: results from the VASP-02 (Vasodilator-Stimulated Phosphoprotein-02) Randomized Study. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2008; 1: 631–638.
117. The CURRENT-OASIS 7 Investigators. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 930–942.
118. Taubert D., von Beckerath N., Grimberg G. i wsp. Impact of P-glycoprotein on clopidogrel absorption. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2006; 80: 486–501.
119. Mega J.L., Close S.L., Wiviott S.D. i wsp. Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis. *Lancet* 2010; 376: 1312–1319.
120. Mega J.L., Simon T., Collet J.P. i wsp. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA* 2010; 304: 1821–1830.
121. Breet N., van Werkum J., Bouman H. i wsp. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *JAMA* 2010; 303: 754–762.
122. Geisler T., Langer H., Wydymus M. i wsp. Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after coronary stent implantation. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 2420–2425.
123. Trenk D., Hochholzer W., Fromm M.F. i wsp. Cytochrome P450 2C19 681G.A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51: 1925–1934.

124. Price M.J., Berger P.B., Teirstein P.S. i wsp. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 2011; 305: 1097–1105.
125. O'Donoghue M.L., Braunwald E., Antman E.M. i wsp. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet* 2009; 374: 989–997.
126. Abraham N.S., Hlatky M.A., Antman E.M. i wsp. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation* 2010; 122: 2619–2633.
127. Bhatt D.L., Cryer B.L., Contant C.F. i wsp. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1909–1917.
128. Wiviott S.D., Trenk D., Frelinger A.L. i wsp., PRINCIPLE-TIMI 44 Investigators. Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 Trial. *Circulation* 2007; 116: 2923–2932.
129. Small D.S., Farid N.A., Payne C.D. i wsp. Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel. *J. Clin. Pharmacol.* 2008; 48: 475–484.
130. Wiviott S., Braunwald E., McCabe C. i wsp. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 2001–2015.
131. Gurbel P.A., Bliden K.P., Butler K. i wsp. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSet of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET Study. *Circulation* 2009; 120: 2577–2585.
132. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A. i wsp., for the PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1045–1057.
133. Cannon C., Harrington R., James S. i wsp., the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) investigators. Ticagrelor compared with clopidogrel in acute coronary syndromes patients with a planned invasive strategy (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet* 2010; 375: 283–293.
134. Held C., Asenblad N., Bassand J.P. i wsp. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 57: 672–684.
135. Husted S., Emanuelsson H., Heptinstall S., Sandset P.M., Wickens M., Peters G. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y₁₂ antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 1038–1047.
136. Cannon C.P., Husted S., Harrington R.A. i wsp. Safety, tolerability, and initial efficacy of AZD6140, the first reversible oral adenosine diphosphate receptor antagonist, compared with clopidogrel, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: primary results of the DISPERSE-2 Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50: 1844–1851.
137. Storey R.F., Bliden K., Patil S.B. i wsp. Incidence of dyspnea and assessment of cardiac and pulmonary function in patients with stable coronary artery disease receiving ticagrelor, clopidogrel or placebo in the ONSET/OFFSET Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 56: 185–193.
138. Berger J.S., Frye C.B., Harshaw Q., Edwards F.H., Steinhubl S.R., Becker R.C. Impact of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes requiring coronary artery bypass surgery: a multicenter analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52: 1693–1701.
139. Kapetanakis E.I., Medlam D.A., Boyce S.W. i wsp. Clopidogrel administration prior to coronary artery bypass grafting surgery: the cardiologist's panacea or the surgeon's headache? *Eur. Heart J.* 2005; 26: 576–583.
140. Mehta R.H., Roe M.T., Mulgund J. i wsp. Acute clopidogrel use and outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48: 281–286.
141. Ebrahimi R., Dyke C., Mehran R. i wsp. Outcomes following pre-operative clopidogrel administration in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53: 1965–1972.
142. Kim J.H., Newby L.K., Clare R.M. i wsp. Clopidogrel use and bleeding after coronary artery bypass graft surgery. *Am. Heart J.* 2008; 156: 886–892.
143. Fitchett D., Eikelboom J., Fremes S. i wsp. Dual antiplatelet therapy in patients requiring urgent coronary artery bypass grafting surgery: a position statement of the Canadian Cardiovascular Society. *Can. J. Cardiol.* 2009; 25: 683–689.
144. Collet J.P., Montalescot G., Blanchet B. i wsp. Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes. *Circulation* 2004; 110: 2361–2367.
145. Grines C.L., Bonow R.O., Casey D.E. Jr i wsp. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation* 2007; 115: 813–818.
146. Mehta S.R., Yusuf S., Peters R.J. i wsp. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527–533.
147. Steinhubl S.R., Berger P.B., Mann J.T. 3rd i wsp. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2411–2420.
148. Wijns W., Kolh P., Danchin N. i wsp. Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J.* 2010; 31: 2501–2555.
149. Roffi M., Chew D.P., Mukherjee D. i wsp. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition in acute coronary syndromes. Gradient of benefit related to the revascularisation strategy. *Eur. Heart J.* 2002; 23: 1441–1448.
150. Stone G.W., Bertrand M.E., Moses J.W. i wsp. Routine upstream initiation vs deferred selective use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: the ACUITY Timing trial. *JAMA* 2007; 297: 591–602.
151. Giugliano R.P., White J.A., Bode C. i wsp., the EARLY ACS Investigators. Early versus delayed, provisional eptifibatid in acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 2176–2190.
152. Kastrati A., Mehilli J., Neumann F.-J. i wsp., for the Intracoronary Stenting, Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment 2 Trial I. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 Randomized Trial. *JAMA* 2006; 295: 1531–1538.

153. Dasgupta H., Blankenship J.C., Wood G.C., Frey C.M., Demko S.L., Menapace F.J. Thrombocytopenia complicating treatment with intravenous glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors: a pooled analysis. *Am. Heart J.* 2000; 140: 206–211.
154. Jubelirer S.J., Koenig B.A., Bates M.C. Acute profound thrombocytopenia following C7E3 Fab (Abciximab) therapy: case reports, review of the literature and implications for therapy. *Am. J. Hematol.* 1999; 61: 205–208.
155. Lajus S., Clofent-Sanchez G., Jais C., Coste P., Nurden P., Nurden A.T. Thrombocytopenia after abciximab use results from different mechanisms. *Thromb. Haemost.* 2010; 103: 651–661.
156. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa in unstable angina: receptor suppression using integrilin therapy. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 436–443.
157. Merlini P.A., Rossi M., Menozzi A. i wsp. Thrombocytopenia caused by abciximab or tirofiban and its association with clinical outcome in patients undergoing coronary stenting. *Circulation* 2004; 109: 2203–2206.
158. Topol E.J., Moliterno D.J., Herrmann H.C. i wsp., the TARGET Investigators. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1888–1894.
159. Moliterno D.J., Yakubov S.J., DiBattiste P.M. i wsp. Outcomes at 6 months for the direct comparison of tirofiban and abciximab during percutaneous coronary revascularisation with stent placement: the TARGET follow-up study. *Lancet* 2002; 360: 355–360.
160. De Luca G., Ucci G., Cassetti E., Marino P. Benefits from small molecule administration as compared with abciximab among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: a meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53: 1668–1673.
161. Valgimigli M., Biondi-Zoccai G., Tebaldi M. i wsp. Tirofiban as adjunctive therapy for acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized trials. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 35–49.
162. O'Donoghue M., Antman E.M., Braunwald E. i wsp. The efficacy and safety of prasugrel with and without a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous intervention: a TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38) analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54: 678–685.
163. Buller C., Pate G., Armstrong P. i wsp. Catheter thrombosis during primary percutaneous coronary intervention for acute ST elevation myocardial infarction despite subcutaneous low-molecular-weight heparin, acetylsalicylic acid, clopidogrel and abciximab pretreatment. *Can. J. Cardiol.* 2006; 22: 511–515.
164. Jolly S.S., Faxon D.P., Fox K.A. i wsp. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes treated with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors or thienopyridines: results from the OASIS 5 (Fifth Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54: 468–476.
165. White H.D., Ohman E.M., Lincoff A.M. i wsp. Safety and efficacy of bivalirudin with and without glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: 1-year results from the ACUTY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52: 807–814.
166. Lincoff A.M., Steinhubl S.R., Manoukian S.V. i wsp. Influence of timing of clopidogrel treatment on the efficacy and safety of bivalirudin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: an analysis of the ACUTY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2008; 1: 639–648.
167. Brieger D., Van de Werf F., Avezum A. i wsp. Interactions between heparins, glycoprotein IIb/IIIa antagonists, and coronary intervention. The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am. Heart J.* 2007; 153: 960–969.
168. Alexander K.P., Chen A.Y., Roe M.T. i wsp., for the CRUSADE Investigators. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA* 2005; 294: 3108–3116.
169. Li Y., Spencer F., Becker R. Comparative efficacy of fibrinogen and platelet supplementation on the in vitro reversibility of competitive glycoprotein IIb/IIIa receptor-directed platelet inhibition. *Am. Heart J.* 2002; 143: 725–732.
170. Neumann F.J., Kastrati A., Pogatsa-Murray G. i wsp. Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment ('cooling-off' strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 1593–1599.
171. Harrington R.A., Becker R.C., Cannon C.P. i wsp. Antithrombotic therapy for non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 670S–707S.
172. Eikelboom J.W., Anand S.S., Malmberg K., Weitz J.I., Ginsberg J.S., Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet* 2000; 355: 1936–1942.
173. Simoons M.L., Bobbink I.W., Boland J. i wsp.; PENTUA Investigators. A dose-finding study of fondaparinux in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the Pentasaccharide in Unstable Angina (PENTUA) Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: 2183–2190.
174. Yusuf S., Mehta S.R., Chrolavicius S. i wsp. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 2006; 295: 1519–1530.
175. Yusuf S., Mehta S.R., Chrolavicius S. i wsp. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 1464–1476.
176. Mehta S.R., Steg P.G., Granger C.B. i wsp. Randomized, blinded trial comparing fondaparinux with unfractionated heparin in patients undergoing contemporary percutaneous coronary intervention: the Arixtra Study in Percutaneous Coronary Intervention: a Randomized Evaluation (ASPIRE) pilot trial. *Circulation* 2005; 111: 1390–1397.
177. Anderson J.A., Hirsh J., Yusuf S. i wsp. Comparison of the anticoagulant intensities of fondaparinux and enoxaparin in the Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes (OASIS)-5 trial. *J. Thromb. Haemost.* 2010; 8: 243–249.
178. Steg P.G., Jolly S.S., Mehta S.R. i wsp. Low-dose vs standard-dose unfractionated heparin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes treated with fondaparinux: the FUTURA/OASIS-8 randomized trial. *JAMA* 2010; 304: 1339–1349.
179. Antman E.M., McCabe C.H., Gurfinkel E.P. i wsp. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation* 1999; 100: 1593–1601.

180. Cohen M., Demers C., Gurfinkel E.P. i wsp. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 447–452.
181. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. Long-term low-molecular-mass heparin in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet* 1999; 354: 701–707.
182. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) study group. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet* 1996; 347: 561–568.
183. Hirsh J., Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 188S–203S.
184. TIMI 11A Investigators. Dose-ranging trial of enoxaparin for unstable angina: results of TIMI 11A. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11A Trial Investigators. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 29: 1474–1482.
185. Montalescot G., Collet J.P., Tanguy M.L. i wsp. Anti-Xa activity relates to survival and efficacy in unselected acute coronary syndrome patients treated with enoxaparin. *Circulation* 2004; 110: 392–398.
186. Choussat R., Montalescot G., Collet J.P. i wsp. A unique, low dose of intravenous enoxaparin in elective percutaneous coronary intervention. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40: 1943–1950.
187. Collet J.P., Montalescot G., Lison L. i wsp. Percutaneous coronary intervention after subcutaneous enoxaparin pretreatment in patients with unstable angina pectoris. *Circulation* 2001; 103: 658–663.
188. Murphy S., Gibson C., Morrow D. i wsp. Efficacy and safety of the low-molecular weight heparin enoxaparin compared with unfractionated heparin across the acute coronary syndrome spectrum: a meta-analysis. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 2077–2086.
189. Blazing M.A., de Lemos J.A., White H.D. i wsp. Safety and efficacy of enoxaparin vs unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes who receive tirofiban and aspirin: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 55–64.
190. Cohen M., Theroux P., Borzak S. i wsp. Randomized double-blind safety study of enoxaparin versus unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes treated with tirofiban and aspirin: the ACUTE II study. The Antithrombotic Combination Using Tirofiban and Enoxaparin. *Am. Heart J.* 2002; 144: 470–477.
191. Goodman S.G., Fitchett D., Armstrong P.W., Tan M., Langer A. Randomized evaluation of the safety and efficacy of enoxaparin versus unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes receiving the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor eptifibatide. *Circulation* 2003; 107: 238–244.
192. Ferguson J.J., Califf R.M., Antman E.M. i wsp. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA* 2004; 292: 45–54.
193. Petersen J.L., Mahaffey K.W., Hasselblad V. i wsp. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-Segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. *JAMA* 2004; 292: 89–96.
194. Sanchez-Pena P., Hulot J.S., Urien S. i wsp. Anti-factor Xa kinetics after intravenous enoxaparin in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a population model analysis. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2005; 60: 364–373.
195. Montalescot G., White H.D., Gallo R. i wsp. Enoxaparin versus unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 1006–1017.
196. Stone G.W., McLaurin B.T., Cox D.A. i wsp.; ACUITY Investigators. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2203–2216.
197. Stone G.W., White H.D., Ohman E.M. i wsp. Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) trial investigators. Bivalirudin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) trial. *Lancet* 2007; 369: 907–919.
198. Stone G., Ware J., Bertrand M. i wsp., for the ACUITY Investigators. Antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndromes undergoing early invasive management: one-year results from the ACUITY trial. *JAMA* 2007; 298: 2497–2506.
199. White H.D., Chew D.P., Hoekstra J.W. i wsp. Safety and efficacy of switching from either unfractionated heparin or enoxaparin to bivalirudin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an invasive strategy: results from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51: 1734–1741.
200. Alexander J.H., Becker R.C., Bhatt D.L. i wsp. Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) trial. *Circulation* 2009; 119: 2877–2885.
201. Mega J.L., Braunwald E., Mohanavelu S. i wsp. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet* 2009; 374: 29–38.
202. Alexander J., Becker R., Bhatt D. i wsp., for the APPRAISE Steering Committee and Investigators. Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) trial. *Circulation* 2009; 119: 2877–2885.
203. Sabatine M.S., Antman E.M., Widimsky P. i wsp. Otamixaban for the treatment of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes (SEPIA-ACS1 TIMI 42): a randomised, double-blind, active-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2009; 374: 787–795.
204. Lip G.Y., Huber K., Andreotti F. i wsp. Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting: executive summary — a Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur. Heart J.* 2010; 31: 1311–1318.
205. Yan A.T., Yan R.T., Tan M. i wsp. In-hospital revascularization and one-year outcome of acute coronary syndrome patients stratified by the GRACE risk score. *Am. J. Cardiol.* 2005; 96: 913–916.
206. Mehta S.R., Cannon C.P., Fox K.A. i wsp. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005; 293: 2908–2917.
207. Bavry A.A., Kumbhani D.J., Rassi A.N., Bhatt D.L., Askari A.T. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48: 1319–1325.

208. O'Donoghue M., Boden W.E., Braunwald E. i wsp. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 71–80.
209. Fox K.A., Clayton T.C., Damman P. i wsp. Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of individual patient data. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55: 2435–2445.
210. Montalescot G., Cayla G., Collet J.P. i wsp. Immediate vs delayed intervention for acute coronary syndromes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2009; 302: 947–954.
211. van't Hof A.W., de Vries S.T., Dambink J.H. i wsp. A comparison of two invasive strategies in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: results of the Early or Late Intervention in unStable Angina (ELISA) pilot study. 2b/3a upstream therapy and acute coronary syndromes. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 1401–1405.
212. Mehta S.R., Granger C.B., Boden W.E. i wsp. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 2165–2175.
213. Katritsis D.G., Siontis G.C., Kastrati A. i wsp. Optimal timing of coronary angiography and potential intervention in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur. Heart J.* 2010; 32: 32–40.
214. Riezebos R.K., Ronner E., Ter Bals E. i wsp. Immediate versus deferred coronary angioplasty in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Heart* 2009; 95: 807–812.
215. Sorajja P., Gersh B.J., Cox D.A. i wsp. Impact of delay to angioplasty in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55: 1416–1424.
216. Brener S.J., Milford-Beland S., Roe M.T., Bhatt D.L., Weintraub W.S., Brindis R.G. Culprit-only or multivessel revascularization in patients with acute coronary syndromes: an American College of Cardiology National Cardiovascular Database Registry report. *Am. Heart J.* 2008; 155: 140–146.
217. Ben-Gal Y., Moses J.W., Mehran R. i wsp. Surgical versus percutaneous revascularization for multivessel disease in patients with acute coronary syndromes: analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2010; 3: 1059–1067.
218. Serruys P.W., Morice M.C., Kappetein A.P. i wsp. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 961–972.
219. Sianos G., Morel M.A., Kappetein A.P. i wsp. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention* 2005; 1: 219–227.
220. de Winter R.J., Windhausen F., Cornel J.H. i wsp. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 1095–1104.
221. Monteiro P. Impact of early coronary artery bypass graft in an unselected acute coronary syndrome patient population. *Circulation* 2006; 114: I467–I472.
222. Parikh S.V., de Lemos J.A., Jessen M.E. i wsp. Timing of in-hospital coronary artery bypass graft surgery for non-ST-segment elevation myocardial infarction patients results from the National Cardiovascular Data Registry ACTION Registry-GWTG (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get With The Guidelines). *JACC Cardiovasc. Interv.* 2010; 3: 419–427.
223. Chu M.W., Wilson S.R., Novick R.J., Stitt L.W., Quantz M.A. Does clopidogrel increase blood loss following coronary artery bypass surgery? *Ann. Thorac. Surg.* 2004; 78: 1536–1541.
224. Solodky A., Behar S., Boyko V., Battler A., Hasdai D. The outcome of coronary artery bypass grafting surgery among patients hospitalized with acute coronary syndrome: the Euro Heart Survey of acute coronary syndrome experience. *Cardiology* 2005; 103: 44–47.
225. Kaiser C., Galatius S., Erne P. i wsp. Drug-eluting versus bare-metal stents in large coronary arteries. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 2310–2319.
226. Greenhalgh J., Hockenhull J., Rao N., Dundar Y., Dickson R.C., Bagust A. Drug-eluting stents versus bare metal stents for angina or acute coronary syndromes. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; 5: CD004587.
227. Vlaar P.J., Diercks G.F., Svilaas T. i wsp. The feasibility and safety of routine thrombus aspiration in patients with non-ST-elevation myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2008; 72: 937–942.
228. Rosengren A., Wallentin L., Simoons M. i wsp. Age, clinical presentation, and outcome of acute coronary syndromes in the Euroheart acute coronary syndrome survey. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 789–795.
229. Bauer T., Koeth O., Junger C. i wsp. Effect of an invasive strategy on in-hospital outcome in elderly patients with non-ST-elevation myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 2873–2878.
230. Alexander K.P., Newby L.K., Cannon C.P. i wsp. Acute coronary care in the elderly, part I: non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation* 2007; 115: 2549–2569.
231. Alexander K.P., Chen A.Y., Roe M.T. i wsp. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA* 2005; 294: 3108–3116.
232. Lopes R.D., Alexander K.P., Marcucci G. i wsp. Outcomes in elderly patients with acute coronary syndromes randomized to enoxaparin vs. unfractionated heparin: results from the SYNERGY trial. *Eur. Heart J.* 2008; 29: 1827–1833.
233. Wallentin L., Lagerqvist B., Husted S., Kontny F., Stahle E., Swahn E. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. FRISC II Investigators. *Lancet* 2000; 356: 9–16.
234. Lagerqvist B., Husted S., Kontny F., Stahle E., Swahn E., Wallentin L. 5-Year outcomes in the FRISC-II randomised trial of an invasive versus a non-invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: a follow-up study. *Lancet* 2006; 368: 998–1004.
235. Bach R.G., Cannon C.P., Weintraub W.S. i wsp. The effect of routine, early invasive management on outcome for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann. Intern. Med.* 2004; 141: 186–195.
236. Rosengren A., Wallentin L., Gitt A.K., Behar S., Battler A., Hasdai D. Sex, age, and clinical presentation of acute coronary syndromes. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 663–670.
237. Alfredsson J., Stenestrand U., Wallentin L., Swahn E. Gender differences in management and outcome in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Heart* 2007; 93: 1357–1362.
238. Hvelplund A., Galatius S., Madsen M. i wsp. Women with acute coronary syndrome are less invasively examined and subsequently less treated than men. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 684–690.
239. Diercks D.B., Owen K.P., Kontos M.C. i wsp. Gender differences in time to presentation for myocardial infarction

- before and after a national women's cardiovascular awareness campaign: a temporal analysis from the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress ADverse Outcomes with Early Implementation (CRUSADE) and the National Cardiovascular Data Registry Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network-Get with the Guidelines (NCDR ACTION Registry-GWTG). *Am. Heart J.* 2010; 160: 80–87 e83.
240. Heer T., Gitt A.K., Juenger C. i wsp. Gender differences in acute non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2006; 98: 160–166.
241. Bavry A.A., Kumbhani D.J., Quiroz R., Ramchandani S.R., Kenchaiah S., Antman E.M. Invasive therapy along with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors and intracoronary stents improves survival in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis and review of the literature. *Am. J. Cardiol.* 2004; 93: 830–835.
242. Fox K.A., Poole-Wilson P.A., Henderson R.A. i wsp. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. Randomized Intervention Trial of unstable Angina. *Lancet* 2002; 360: 743–751.
243. Hoenig M.R., Doust J.A., Aroney C.N., Scott I.A. Early invasive versus conservative strategies for unstable angina & non-ST-elevation myocardial infarction in the stent era. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 3: CD004815.
244. Glaser R., Herrmann H.C., Murphy S.A. i wsp. Benefit of an early invasive management strategy in women with acute coronary syndromes. *JAMA* 2002; 288: 3124–3129.
245. Boersma E., Harrington R.A., Moliterno D.J., White H., Simoons M.L. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes. *Lancet* 2002; 360: 342–343.
246. Berger J.S., Elliott L., Gallup D. i wsp. Sex differences in mortality following acute coronary syndromes. *JAMA* 2009; 302: 874–882.
247. Bartnik M., Malmberg K., Norhammar A., Tenerz A., Ohrvik J., Ryden L. Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 1990–1997.
248. Dotevall A., Hasdai D., Wallentin L., Battler A., Rosengren A. Diabetes mellitus: clinical presentation and outcome in men and women with acute coronary syndromes. Data from the Euro Heart Survey ACS. *Diabet. Med.* 2005; 22: 1542–1550.
249. Donahoe S.M., Stewart G.C., McCabe C.H. i wsp. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA* 2007; 298: 765–775.
250. Hasin T., Hochadel M., Gitt A.K., Behar S., Bueno H., Hasin Y. Comparison of treatment and outcome of acute coronary syndrome in patients with versus patients without diabetes mellitus. *Am. J. Cardiol.* 2009; 103: 772–778.
251. De Caterina R., Madonna R., Sourij H., Wascher T. Glycaemic control in acute coronary syndromes: prognostic value and therapeutic options. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 1557–1564.
252. Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K. i wsp. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur. Heart J.* 2007; 28: 2375–2414.
253. Finfer S., Chittock D.R., Su S.Y. i wsp. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 1283–1297.
254. Diaz R., Goyal A., Mehta S.R. i wsp. Glucose–insulin–potassium therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA* 2007; 298: 2399–2405.
255. Cannon C.P., Weintraub W.S., Demopoulos L.A. i wsp. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1879–1887.
256. Hlatky M.A., Boothroyd D.B., Bravata D.M. i wsp. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1190–1197.
257. Chaitman B.R., Hardison R.M., Adler D. i wsp. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes randomized trial of different treatment strategies in type 2 diabetes mellitus with stable ischemic heart disease: impact of treatment strategy on cardiac mortality and myocardial infarction. *Circulation* 2009; 120: 2529–2540.
258. Frye R.L., August P., Brooks M.M. i wsp. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 2503–2515.
259. Banning A.P., Westaby S., Morice M.C. i wsp. Diabetic and nondiabetic patients with left main and/or 3-vessel coronary artery disease: comparison of outcomes with cardiac surgery and paclitaxel-eluting stents. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55: 1067–1075.
260. Hannan E.L., Wu C., Walford G. i wsp. Drug-eluting stents vs. coronary-artery bypass grafting in multivessel coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 331–341.
261. Stettler C., Allemann S., Wandel S. i wsp. Drug eluting and bare metal stents in people with and without diabetes: collaborative network meta-analysis. *BMJ* 2008; 337: a1331.
262. Wiviott S.D., Braunwald E., Angiolillo D.J. i wsp. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel — Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation* 2008; 118: 1626–1636.
263. James S., Angiolillo D.J., Cornel J.H. i wsp. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 3006–3016.
264. Roffi M., Chew D.P., Mukherjee D. i wsp. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 2767–2771.
265. Salpeter S.R., Greyber E., Pasternak G.A., Salpeter E.E. Risk of fatal and non-fatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; 4: CD002967.
266. Hasdai D., Behar S., Wallentin L. i wsp. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur. Heart J.* 2002; 23: 1190–1201.
267. Goldenberg I., Subirana I., Boyko V. i wsp. Relation between renal function and outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: real-world data from the European Public Health Outcome Research and Indicators Collection Project. *Arch. Intern. Med.* 2010; 170: 888–895.
268. Szummer K., Lundman P., Jacobson S.H. i wsp. Relation between renal function, presentation, use of therapies and in-hospital complications in acute coronary syndrome: data from the SWEDEHEART register. *J. Intern. Med.* 2010; 268: 40–49.

269. Collet J.P., Montalescot G., Agnelli G. i wsp. Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in patients with renal dysfunction: benefit of low-molecular-weight heparin alone or with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors on outcomes. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 2285–2293.
270. Fox K.A., Bassand J.P., Mehta S.R. i wsp. Influence of renal function on the efficacy and safety of fondaparinux relative to enoxaparin in non ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann. Intern. Med.* 2007; 147: 304–310.
271. James S., Budaj A., Aylward P. i wsp. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 2010; 122: 1056–1067.
272. Pannu N., Wiebe N., Tonelli M. Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy. *JAMA* 2006; 295: 2765–2779.
273. Szummer K., Lundman P., Jacobson S.H. i wsp. Influence of renal function on the effects of early revascularization in non-ST-elevation myocardial infarction: data from the Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART). *Circulation* 2009; 120: 851–858.
274. Steg P.G., Dabbous O.H., Feldman L.J. i wsp. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation* 2004; 109: 494–499.
275. Dickstein K., Vardas P.E., Auricchio A. i wsp. 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 2677–2687.
276. Pitt B., Remme W., Zannad F. i wsp. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1309–1321.
277. Zannad F., McMurray J.J., Krum H. i wsp. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 11–21.
278. Moss A.J., Zareba W., Hall W.J. i wsp. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 877–883.
279. Diercks D.B., Roe M.T., Mulgund J. i wsp. The obesity paradox in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines Quality Improvement Initiative. *Am. Heart J.* 2006; 152: 140–148.
280. Steinberg B.A., Cannon C.P., Hernandez A.F., Pan W., Peterson E.D., Fonarow G.C. Medical therapies and invasive treatments for coronary artery disease by body mass: the ‘obesity paradox’ in the Get With The Guidelines database. *Am. J. Cardiol.* 2007; 100: 1331–1335.
281. Ong P., Athanasiadis A., Borgulya G., Voehringer M., Sechtem U. 3-Year follow-up of patients with coronary artery spasm as cause of acute coronary syndrome: the CASPAR (coronary artery spasm in patients with acute coronary syndrome) study follow-up. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 57: 147–152.
282. Hasin T., Sorkin A., Markiewicz W., Hammerman H., Aronson D. Prevalence and prognostic significance of transient, persistent, and new-onset anemia after acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2009; 104: 486–491.
283. Bassand J.P., Afzal R., Eikelboom J. i wsp. Relationship between baseline haemoglobin and major bleeding complications in acute coronary syndromes. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 50–58.
284. Chase A.J., Fretz E.B., Warburton W.P. i wsp. Association of the arterial access site at angioplasty with transfusion and mortality: the MORTAL study (Mortality benefit Of Reduced Transfusion after percutaneous coronary intervention via the Arm or Leg). *Heart* 2008; 94: 1019–1025.
285. Agostoni P., Biondi-Zoccai G.G., de Benedictis M.L. i wsp. Radial versus femoral approach for percutaneous coronary diagnostic and interventional procedures; systematic overview and meta-analysis of randomized trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44: 349–356.
286. Alexander K.P., Chen A.Y., Wang T.Y. i wsp. Transfusion practice and outcomes in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am. Heart J.* 2008; 155: 1047–1053.
287. Hill S.R., Carless P.A., Henry D.A. i wsp. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002; 2: CD002042.
288. Mehran R., Rao S.V., Bhatt D.L. i wsp. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium (BARC). *Circulation* 2011; 123: 2736–2747.
289. Fox K.A., Carruthers K., Steg P.G. i wsp. Has the frequency of bleeding changed over time for patients presenting with an acute coronary syndrome? The global registry of acute coronary events. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 667–675.
290. Eikelboom J.W., Mehta S.R., Anand S.S., Xie C., Fox K.A., Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006; 114: 774–782.
291. Budaj A., Eikelboom J.W., Mehta S.R. i wsp. Improving clinical outcomes by reducing bleeding in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur. Heart J.* 2009; 30: 655–661.
292. Mehran R., Pocock S.J., Stone G.W. i wsp. Associations of major bleeding and myocardial infarction with the incidence and timing of mortality in patients presenting with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a risk model from the ACUTY trial. *Eur. Heart J.* 2009; 30: 1457–1466.
293. Antman E.M., Wiviott S.D., Murphy S.A. i wsp. Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51: 2028–2033.
294. Berger P.B., Bhatt D.L., Fuster V. i wsp. Bleeding complications with dual antiplatelet therapy among patients with stable vascular disease or risk factors for vascular disease: results from the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. *Circulation* 2010; 121: 2575–2583.
295. Sorensen R., Hansen M.L., Abildstrom S.Z. i wsp. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet* 2009; 374: 1967–1974.
296. Joyner C.D., Peters R.J., Afzal R. i wsp. Fondaparinux compared to enoxaparin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation: outcomes and treatment effect across different levels of risk. *Am. Heart J.* 2009; 157: 502–508.
297. Spencer F.A., Moscucci M., Granger C.B. i wsp. Does comorbidity account for the excess mortality in patients with major bleeding in acute myocardial infarction? *Circulation* 2007; 116: 2793–2801.
298. Rao S.V., Jollis J.G., Harrington R.A. i wsp. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2004; 292: 1555–1562.

299. Alexander K.P., Peterson E.D. Minimizing the risks of anti-coagulants and platelet inhibitors. *Circulation* 2010; 121: 1960–1970.
300. Marso S.P., Amin A.P., House J.A. i wsp. Association between use of bleeding avoidance strategies and risk of periprocedural bleeding among patients undergoing percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2010; 303: 2156–2164.
301. Yank V., Tuohy C.V., Logan A.C. i wsp. Systematic review: benefits and harms of in-hospital use of recombinant factor VIIa for off-label indications. *Ann. Intern. Med.* 2011; 154: 529–540.
302. Hebert P.C., Wells G., Blajchman M.A. i wsp. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 409–417.
303. Singh A.K., Szczech L., Tang K.L. i wsp. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2085–2098.
304. Menzin J., Wygant G., Hauch O., Jackel J., Friedman M. One-year costs of ischemic heart disease among patients with acute coronary syndromes: findings from a multi-employer claims database. *Curr. Med. Res. Opin.* 2008; 24: 461–468.
305. Smith S.C. Jr, Allen J., Blair S.N. i wsp. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2006; 113: 2363–2372.
306. Chow C.K., Jolly S., Rao-Melacini P., Fox K.A., Anand S.S., Yusuf S. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation* 2010; 121: 750–758.
307. Chew D.P., Huynh L.T., Liew D., Astley C., Soman A., Brieger D. Potential survival gains in the treatment of myocardial infarction. *Heart* 2009; 95: 1844–1850.
308. Ford E.S., Ajani U.A., Croft J.B. i wsp. Explaining the decrease in US deaths from coronary disease, 1980–2000. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 2388–2398.
309. Dagenais G.R., Pogue J., Fox K., Simoons M.L., Yusuf S. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet* 2006; 368: 581–588.
310. Danchin N., Cucherat M., Thuille C., Durand E., Kadri Z., Steg P.G. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease and absence of heart failure or left ventricular systolic dysfunction: an overview of long-term randomized controlled trials. *Arch. Intern. Med.* 2006; 166: 787–796.
311. Yusuf S., Teo K.K., Pogue J. i wsp. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1547–1559.
312. Hulten E., Jackson J.L., Douglas K., George S., Villines T.C. The effect of early, intensive statin therapy on acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch. Intern. Med.* 2006; 166: 1814–1821.
313. Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H. i wsp. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1495–1504.
314. Lopez-Sendon J., Swedberg K., McMurray J. i wsp. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 1341–1362.
315. Pfeffer M.A., Braunwald E., Moye L.A. i wsp. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 669–677.
316. Torp-Pedersen C., Kober L. Effect of ACE inhibitor trandolapril on life expectancy of patients with reduced left-ventricular function after acute myocardial infarction. TRACE Study Group. *Trandolapril Cardiac Evaluation. Lancet* 1999; 354: 9–12.
317. Pfeffer M.A., McMurray J.J., Velazquez E.J. i wsp. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 1893–1906.
318. Fox K.A., Steg P.G., Eagle K.A. i wsp. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999–2006. *JAMA* 2007; 297: 1892–1900.
319. Fox K., Garcia M.A., Ardissino D. i wsp. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 1341–1381.
320. Rahimi K., Watzlawek S., Thiele H. i wsp. Incidence, time course, and predictors of early malignant ventricular arrhythmias after non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with early invasive treatment. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 1706–1711.