

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

Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego ds. diagnostyki i leczenia ostrych zespołów wieńcowych bez uniesienia odcinka ST

Autorzy/członkowie Grupy Roboczej: Jean-Pierre Bassand (przewodniczący) (Francja), Christian W. Hamm (współprzewodniczący) (Niemcy), Diego Ardissino (Włochy), Eric Boersma (Holandia), Andrzej Budaj (Polska), Francisco Fernández-Avilés (Hiszpania), Keith A.A. Fox (Wielka Brytania), David Hasdai (Izrael), E. Magnus Ohman (Stany Zjednoczone), Lars Wallentin (Szwecja), William Wijns (Belgia)

Komisja ESC ds. Wytycznych Postępowania (CPG): Alec Vahanian (przewodniczący) (Francja), John Camm (Wielka Brytania), Raffaele De Caterina (Włochy), Veronica Dean (Francja), Kenneth Dickstein (Norwegia), Gerasimos Filippatos (Grecja), Steen Dalby Kristensen (Dania), Petr Widimsky (Czechy), Keith McGregor (Francja), Udo Sechtem (Niemcy), Michał Tendera (Polska), Irene Hellemans (Holandia), José Luis Zamorano Gomez (Hiszpania), Sigmund Silber (Niemcy), Christian Funck-Brentano (Francja)

Recenzenci: Steen Dalby Kristensen (koordynator CPG) (Dania), Felicita Andreotti (Włochy), Werner Benzer (Austria), Michel Bertrand (Francja), Amadeo Betriu (Hiszpania), Raffaele De Caterina (Włochy), Johan DeSutter (Belgia), Volkmar Falk (Niemcy), Antonio Fernandez Ortiz (Hiszpania), Anselm Gitt (Niemcy), Yonathan Hasin (Izrael), Kurt Huber (Austria), Ran Kornowski (Izrael), Jose Lopez-Sendon (Hiszpania), Joao Morais (Portugalia), Jan Erik Nordrehaug (Norwegia), Sigmund Silber (Niemcy), Philippe Gabriel Steg (Francja), Kristian Thygesen (Dania), Marco Tubaro (Włochy), Alexander G.G. Turpie (Kanada), Freek Verheugt (Holandia), Stephan Windecker (Szwajcaria)

Niniejsze wytyczne są tłumaczeniem dokonany za zgodą ESC oryginalnego tekstu opublikowanego w *European Heart Journal* (*Eur Heart J* 2007; 28: 1598-660).

Translated with permission from the ESC.

Spis treści

Wprowadzenie	902		
1. Wstęp i definicje	903	5.1.1. Beta-adrenolityki	916
2. Epidemiologia i przebieg naturalny	905	5.1.2. Azotany	916
3. Patofizjologia	906	5.1.3. Antagoniści wapnia	916
3.1. Niestabilna blaszka miażdżycowa	906	5.1.4. Nowe leki	917
3.2. Zakrzepica tętnicy wieńcowej	906	5.2. Leki przeciwzakrzepowe	917
3.3. Zagrożony chory	907	5.2.1. Heparyna niefrakcjonowana	917
3.4. Naczyniorozkurczowa dysfunkcja śródbrzońka	907	5.2.2. Heparyna drobnocząsteczkowa	919
3.5. Przyspieszony rozwój miażdżycy	907	5.2.3. Inhibitory czynnika Xa	921
3.6. Mechanizmy wtórne	907	5.2.4. Bezpośrednie inhibitory trombiny	922
3.7. Uszkodzenie mięśnia sercowego	907	5.2.5. Antagoniści witaminy K	924
4. Rozpoznanie i ocena ryzyka	908	5.2.6. Leczenie przeciwzakrzepowe podczas przeszkórnych interwencji wieńcowych u chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi bez uniesienia odcinka ST	925
4.1. Prezentacja kliniczna i wywiad	908	5.3. Leki przeciwplatekcyjne	926
4.2. Metody diagnostyczne	908	5.3.1. Kwas acetylosalicylowy	926
4.2.1. Badanie przedmiotowe	908	5.3.2. Tienopirydyny	927
4.2.2. Elektrokardiogram	909	5.3.3. Inhibitory receptorów glikoproteiny IIb/IIIa	929
4.2.3. Markery biochemiczne	910	5.3.4. Oporność na leki przeciwplatekcyjne/ interakcje lekowe	934
4.2.4. Echokardiografia i nieinwazyjne obrazowanie mięśnia sercowego	913	5.3.5. Przerwanie leczenia przeciwplatekowego	935
4.2.5. Obrazowanie anatomii tętnic wieńcowych	913	5.4. Rewaskularyzacja mięśnia sercowego	936
4.3. Diagnostyka różnicowa	913	5.4.1. Koronarografia	936
4.4. Skale oceny ryzyka	914	5.4.2. Strategia leczenia inwazyjnego a strategia leczenia zachowawczego	937
5. Leczenie	915	5.4.3. Przeszkórne interwencje wieńcowe	939
5.1. Leki przeciwdziałające niedokrwieniu	916		

5.4.4. Chirurgiczna rewaskularyzacja serca	940	7.1.2. Zagadnienia związane z leczeniem	950
5.4.5. Wskazania do przezskórnych interwencji wieńcowych i rewaskularyzacji chirurgicznej	940	7.2. Płeć	952
5.5. Postępowanie długofalowe	941	7.2.1. Inhibitory receptorów glikoproteiny IIb/IIIa u kobiet	952
5.5.1. Styl życia	941	7.2.2. Rewaskularyzacja i strategia wczesnego leczenia inwazyjnego u kobiet	953
5.5.2. Redukcja masy ciała	941	7.3. Cukrzyca	953
5.5.3. Kontrola ciśnienia tętniczego	941	7.4. Przewlekła choroba nerek	955
5.5.4. Leczenie cukrzycy	941	7.4.1. Przewlekła choroba nerek jako marker ryzyka choroby wieńcowej	955
5.5.5. Interwencje w zakresie gospodarki lipidowej	942	7.4.2. Nefropatia po środkach cieniujących	956
5.5.6. Leki przeciwplatekcyjne i przeciwzakrzepowe	943	7.4.3. Leczenie przewlekłej choroby nerek u chorych z chorobą wieńcową	957
5.5.7. Beta-adrenolityki	943	7.4.4. Biomarkery w przewlekłej chorobie nerek	958
5.5.8. Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę	943	7.5. Niedokrwistość	958
5.5.9. Antagoniści receptorów angiotensyny II	943	7.6. Prawidłowe tętnice wieńcowe	959
5.5.10. Antagoniści aldosteronu	944	8. Strategie postępowania	960
5.6. Rehabilitacja i powrót do aktywności fizycznej	944	8.1. Etap pierwszy: wstępna ocena	960
6. Powikłania i ich leczenie	945	8.2. Etap drugi: potwierdzenie rozpoznania i ocena ryzyka	960
6.1. Powikłania krwotoczne	945	8.2.1. Potwierdzenie rozpoznania	960
6.1.1. Czynniki prognostyczne wystąpienia krwawień	946	8.2.2. Ocena ryzyka	961
6.1.2. Wpływ krwawienia na rokowanie	946	8.3. Etap trzeci: strategia leczenia inwazyjnego	961
6.1.3. Leczenie powikłań krwotocznych	847	8.3.1. Strategia leczenia zachowawczego	963
6.1.4. Wpływ przetoczenia krwi	948	8.3.2. Strategia pilnego leczenia inwazyjnego	963
6.2. Trombocytopenia	949	8.3.3. Strategia wczesnego leczenia inwazyjnego	963
6.2.1. Trombocytopenia po heparynie	949	8.4. Etap czwarty: metody rewaskularyzacji	963
6.2.2. Trombocytopenia po inhibitorach receptorów glikoproteiny IIb/IIIa	949	8.5. Etap piąty: wypis ze szpitala oraz leczenie poszpitalne	964
7. Szczególne populacje i stany chorobowe	950	9. Ocena jakości leczenia	964
7.1. Osoby w podeszłym wieku	950	10. Skróty	965
7.1.1. Wczesna diagnostyka u osób w podeszłym wieku	950	11. Akronimy badań klinicznych	966

Wprowadzenie

Wytyczne dotyczące postępowania oraz uzgodnienia ekspertów służą podsumowaniu i ocenie wszelkich dostępnych danych dotyczących danego zagadnienia, tak by pomóc lekarzom wybrać najlepsze możliwe strategie terapeutyczne u typowych pacjentów cierpiących na określoną chorobę, biorąc pod uwagę nie tylko wynik leczenia, ale także potencjalne korzyści oraz ryzyko związane ze stosowaniem poszczególnych procedur diagnostycznych i terapeutycznych. Dokumenty zawierające wytyczne dotyczące postępowania nie zastępują podręczników. Implikacje prawne z nimi związane omówiono wcześniej w osobnym opracowaniu.

W ostatnich latach Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (*European Society of Cardiology*, ESC) oraz różne organizacje i stowarzyszenia wydały bardzo wiele dokumentów zawierających zalecenia dotyczące postępowania i uzgodnienia ekspertów. Ponieważ wywierają one istotny wpływ na praktykę kliniczną, sformułowano kryteria jakości dotyczące sposobu opracowywania wytycznych, tak by wszelkie podejmowane decyzje

były zrozumiałe dla osób z nich korzystających. Zalecenia ESC dotyczące tworzenia i ogłaszania wytycznych postępowania oraz uzgodnień ekspertów dostępne są na stronie internetowej ESC (<http://www.escardio.org/knowledge/guidelines/rules>).

Mówiąc krótko, ESC wyznacza ekspertów w danej dziedzinie, którzy dokonują szczegółowego przeglądu literatury, krytycznej oceny procedur diagnostycznych i terapeutycznych oraz korzyści i ryzyka zalecanego leczenia i/lub prewencji. Gdy są podstawy naukowe, szacują też spodziewany wpływ wymienionych działań na stan zdrowotny większych społeczności. Siła dowodu za lub przeciw danej procedurze jest oceniana wg zdefiniowanej uprzednio klasy zaleceń oraz stopnia wiarygodności danych. Zasady klasyfikacji przedstawiają Tabele I i II.

Eksperti uczestniczący w pracach komitetów redakcyjnych złożyli pisemne oświadczenia, wyjaśniające ewentualne związki mogące rodzić faktycznie lub potencjalnie konflikt interesów. Zostały one zdeponowane w archiwum *European Heart House*, siedzibie władz ESC. Jakakolwiek zmiana w zakresie konfliktu intere-

Tabela I. Klasy zaleceń

Klasa I	Istnieją dowody naukowe i/lub powszechne przekonanie, że rozpatrywana procedura diagnostyczna/sposób leczenia jest korzystna, przydatna i skuteczna.
Klasa II	Dane z badań naukowych są niejednoznaczne i/lub istnieją rozbieżne opinie dotyczące przydatności/skuteczności danej formy terapii. Klasa IIa – przeważają dowody/opinie potwierdzające przydatność/skuteczność metody. Klasa IIb – dowody/opinie nie potwierdzają wystarczająco przydatności/skuteczności metody.
Klasa III	Istnieją dowody naukowe lub powszechne przekonanie, że sposób leczenia jest nieprzydatny/nieskuteczny, a w niektórych przypadkach może być szkodliwy.

Tabela II. Poziomy wiarygodności

Poziom A	Dane pochodzą z wielu badań klinicznych z randomizacją lub metaanaliz.
Poziom B	Dane pochodzą z pojedynczego badania klinicznego z randomizacją lub dużych badań bez randomizacji.
Poziom C	Zgodna opinia ekspertów i/lub dane z badań na małą skalę, badań retrospektywnych lub rejestrów.

sów pojawiająca się w czasie prac nad dokumentem musi być zgłoszona organom ESC. Dokument opracowany przez grupę roboczą został w całości sfinansowany przez ESC, bez jakiegokolwiek udziału przemysłu.

Komitet ds. Wytycznych Postępowania (*ESC Committee for Practice Guidelines*, CPG) powołany przez ESC nadzoruje i koordynuje opracowywanie nowych dokumentów przez grupy robocze, grupy ekspertów i komisje wspólne. Komitet jest także odpowiedzialny za rozpowszechnianie przekazu wytycznych dotyczących postępowania oraz uzgodnień ekspertów. Dokument ukończony i zatwierdzony przez wszystkich ekspertów z grupy roboczej przedkładany jest zewnętrznym ekspertom z prośbą o dokonanie recenzji. Następnie dokument jest poddawany ponownemu przeglądowi i ostatecznej akceptacji przez CPG i publikowany.

Po publikacji dokumentu kluczowe staje się rozpowszechnienie jego przekazu. Pomocne w tym zakresie są wytyczne w wersji skróconej oraz kieszonkowej, a także elektronicznej przeznaczonej na PDA (ang. *personal digital assistant* – palmtop, mikrokomputer osobisty z ekranem dotykowym). Jak jednak wskazują badania ankietowe, osoby, do których skierowane są zalecenia dotyczące postępowania, często są nieświadome ich istnienia lub po prostu nie stosują ich w praktyce. Dlatego niezbędne są programy implementacji, stanowiące ważne ogniwo w szerzeniu wiedzy. Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne organizuje w tym celu spotkania adresowane do towarzystw kardiologicznych w poszczególnych krajach członkowskich i czołowych środowisk opiniotwórczych w Europie. Spotkania takie organizuje się również na szczeblu krajowym, ponieważ wytyczne przyjmowane są za obowiązujące przez poszczególne towarzystwa narodowe, a w razie potrzeby dokonuje się ich przekładu na język lokalny. Programy wprowadzania wytycznych w życie są niezbędne, ponieważ wykazano, że za-

stosowanie w praktyce klinicznej zaleceń postępowania może skutecznie złagodzić przebieg choroby.

Tak więc proces tworzenia wytycznych i uzgodnień ekspertów to nie tylko syntetyczna analiza najnowszych wyników badań, ale także tworzenie narzędzi edukacyjnych oraz odpowiednich programów wdrożeniowych. Proces przejścia od badań klinicznych, poprzez formułowanie wytycznych dotyczących postępowania, do ich wprowadzenia w życie tylko wtedy jest kompletny, gdy organizuje się badania ankietowe i rejestry oceniające zgodność aktualnej praktyki klinicznej z takimi zaleceniami. Ankiety i rejestry umożliwiają ponadto określenie wpływu ścisłego przestrzegania wytycznych na poprawę rokowania pacjentów. Wytyczne i zalecenia powinny być pomocne w codziennej praktyce lekarskiej przy podejmowaniu decyzji klinicznych. Jednak ostatecznej oceny przydatności różnych sposobów postępowania w konkretnym przypadku musi dokonać lekarz prowadzący.

1. Wstęp i definicje

Choroby układu krążenia stanowią obecnie najczęstszą przyczynę zgonów w krajach uprzemysłowionych i, jak wynika z prognoz, do roku 2020 zajmą taką samą pozycję w krajach rozwijających się [1]. Choroba wieńcowa (CAD), będąca najczęstszą formą patologii sercowo-naczyniowych, wiąże się z wysoką chorobowością i śmiertelnością. Klinicznie choroba niedokrwienna serca może przybierać postać niemego niedokrwienia, dławicy piersiowej stabilnej i niestabilnej, zawału serca (MI), niewydolności serca lub nagłego zgonu. W Europie chorzy z bólem w klatce piersiowej stanowią bardzo znaczny odsetek wszystkich pacjentów hospitalizowanych doraźnie z nagłych wskazań. Identyfikacja osób z ostrymi zespołami wieńcowymi (ACS) wśród przeważającej większości pacjentów z bólem o prawdopodobnie sercowej etiologii stanowi wyzwanie diagnostyczne, zwłaszcza jeśli nie występują wyraźne objawy lub typowe zmiany elektrokar-

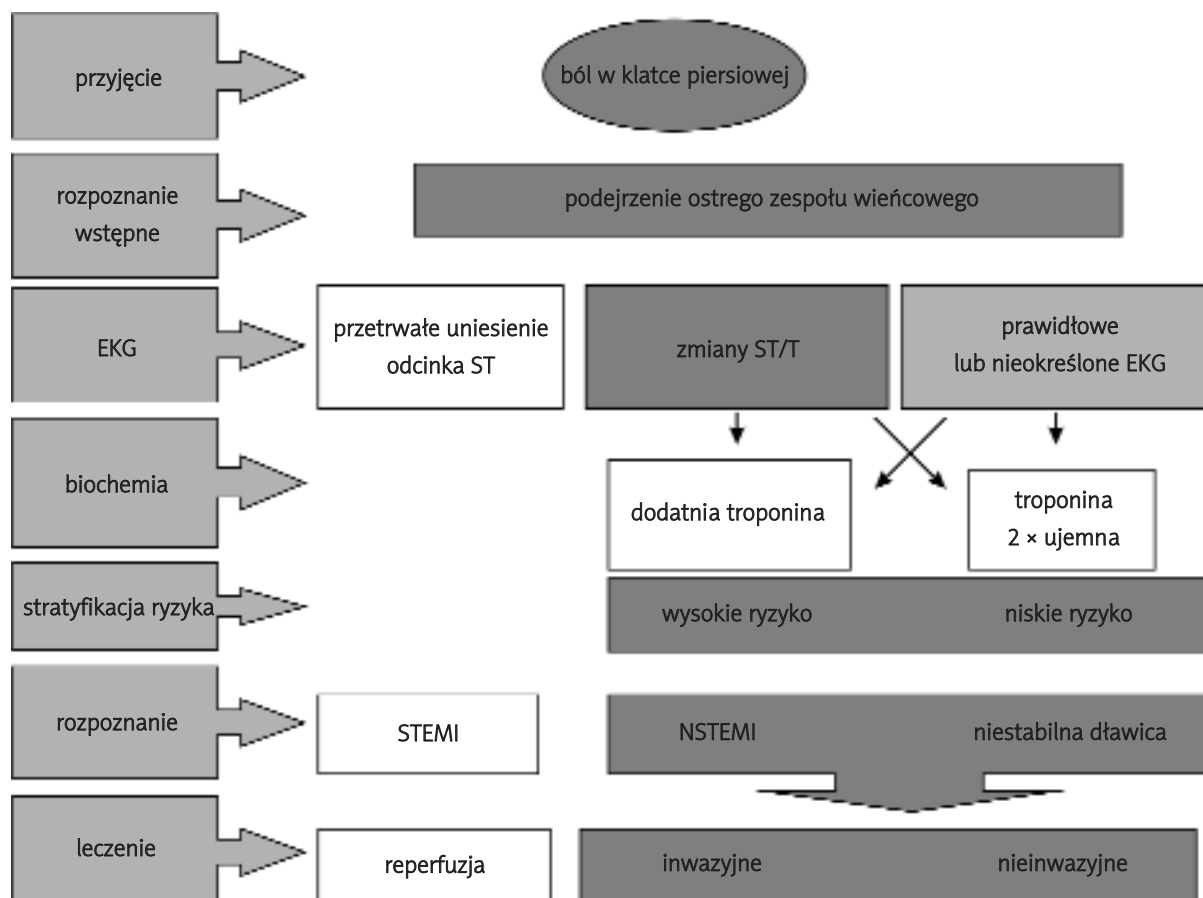
diograficzne. Mimo stosowania nowoczesnego leczenia, częstość zgonów, MI i powtórnych hospitalizacji u chorych z ACS jest nadal wysoka.

Ustalono, że mimo różnic w obrazie klinicznym ACS, mają one wspólną patofizjologię. Na podstawie obserwacji patomorfologicznych, angioskopowych i biologicznych wykazano, że podstawowe mechanizmy patofizjologiczne prowadzące do większości przypadków ACS obejmują pęknięcie lub erozję blaszki miażdżycowej oraz różnie nasiloną, nakładającą się na uszkodzenie blaszki zakrzepicę i zatorowość dystalną, prowadzącą do niedokrwienia mięśnia sercowego.

Ponieważ jest to stan zagrażający życiu aterosklerozy, opracowane zostały kryteria oceny ryzyka. Mają one ułatwić lekarzom szybkie podejmowanie decyzji dotyczących leczenia farmakologicznego i wyboru strategii rewaskularyzacji tętnic wieńcowych w indywidualnych przypadkach. Dominującym objawem, którego pojawienie się inicjuje postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne, jest ból w klatce piersiowej, jednak klasyfikacja chorych opiera się na elektrokardiogramie (EKG). Spotyka się dwie kategorie chorych:

(i) Chorzy z typowym, ostrym bólem w klatce piersiowej i przetrwałym (>20 min) uniesieniem odcinka ST. Zespół ten określa się mianem ACS z uniesieniem odcinka ST (STE-ACS). Zasadniczo odzwierciedla on nagłe całkowite zamknięcie tętnicy wieńcowej. U większości takich chorych rozwija się ostatecznie MI z uniesieniem odcinka ST (STEMI). Celem terapeutycznym jest szybkie, pełne i trwałe przywrócenie przepływu za pomocą pierwotnej angioplastyki lub leczenia fibrynolitycznego [2].

(ii) Chorzy z ostrym bólem w klatce piersiowej, ale bez przetrwałego uniesienia odcinka ST. Występuje u nich raczej przetrwałe lub przemijające obniżenie odcinka ST lub odwrócenie załamka T, spłaszczenie załamka T, jego pseudonormalizacja lub nie stwierdza się zmian w EKG. U takich chorych dąży się przede wszystkim do złagodzenia niedokrwienia i objawów, monitoruje się ich stan, wykonując seryjne badania EKG oraz pomiary stężenia markerów martwicy mięśnia sercowego. Wstępne rozpoznanie robocze ACS bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI-ACS) uściśla się następnie na podstawie wyników ozna-



Rycina 1. Spektrum ostrych zespołów wieńcowych

czeń troponin, stwierdzając MI bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) lub dławicę niestabilną (Rycina 1.). U pewnej liczby chorych wyklucza się w toku dalszej diagnostyki CAD jako przyczynę objawów. Sposób leczenia zależy od ostatecznego rozpoznania.

Postępowanie u chorych ze STEMI zostało omówione w odpowiednich wytycznych ESC [2]. Niniejszy dokument dotyczy postępowania u chorych z podejrzeniem NSTEMI-ACS i zastępuje publikację z 2000 r., aktualizowaną następnie w 2002 r. [3]. Uwzględnia on wyniki wszystkich badań opublikowanych w pełnej wersji jako recenzowane doniesienia w czasopismach fachowych przed dniem 30 kwietnia 2007 r.

Zalecenia o poziomie wiarygodności A zawarte w tym dokumencie opierają się przede wszystkim na badaniach z randomizacją i podwójnie ślepą próbą oraz odpowiednio licznymi grupami badanych, w których stosowano leczenie uzupełniające wg współczesnych zasad oraz z wykorzystaniem punktów końcowych, które nie podlegają subiektywizmowi oceny, takich jak zgon i MI. Uznano, że badania takie mają największą wartość dowodową. Próby kliniczne z randomizacją, ale bez podwójnie ślepej próby i/lub wykorzystujące mniej definitywne punkty końcowe (jak niedokrwienie oporne na leczenie lub konieczność rewaskularyzacji) sklasyfikowano jako mniej ważne. Jeżeli na dany temat istnieją doniesienia pochodzące jedynie z mniejszych badań, wykorzystywano wówczas metaanalizy. Jednak nawet największe kontrolowane próby kliniczne nie obejmują wszystkich aspektów spotykanych w rzeczywistym świecie. Dlatego w wypadkach, gdy nie dysponowano wynikami niezależnych badań o wystarczającej mocy statystycznej, niektóre zalecenia są wynikiem analiz podgrup przeprowadzonych w ramach większych prób. Co więcej, kolejne badania prowadzone w tej szybko rozwijającej się dziedzinie niezmienne będą dostarczać nowych danych zmieniających obecne zalecenia.

Koszty opieki zdrowotnej stają się coraz większym problemem w wielu krajach. Choć nie powinno to mieć znaczenia przy podejmowaniu decyzji, świadomość wysokości ponoszonych wydatków jest dziś konieczna. Dlatego dla najważniejszych opcji terapeutycznych podano liczbę osób, które należy leczyć w celu zapobieżenia jednemu zdarzeniu (NNT). Określenie NNT wydaje się najbardziej przejrzystym sposobem porównywania badań o różnej wielkości i z innymi punktami końcowymi. Na przykład NNT wynoszący 50 dla zapobieżenia jednemu zgonowi należy interpretować inaczej niż NNT wynoszący 50 dla uniknięcia jednej ponownej hospitalizacji [4].

2. Epidemiologia i przebieg naturalny

Ustalenie rozpoznania NSTEMI-ACS jest trudniejsze niż rozpoznania STEMI, stąd też oszacowanie częstości ich występowania stwarza większe trudności. Dodatkowo w ostatnich latach wprowadzono nową definicję MI, która uwzględnia czulsze i bardziej swoiste biomarkery śmierci komórek [5]. Ocenę częstości występowania NSTEMI-ACS w relacji do STEMI przeprowadza się zatem na podstawie licznych badań ankietowych i rejestrów [6–15]. Z danych tych wynika, że liczba nowych przypadków NSTEMI-ACS w ciągu roku jest większa niż przypadków STEMI. Stosunek liczby przypadków NSTEMI-ACS do liczby przypadków STEMI zmieniał się w czasie z uwagi na wzrost częstości występowania NSTEMI-ACS w relacji do STEMI, przy czym nie istnieje proste wytłumaczenie takiej ewolucji [16]. Obserwowana zmiana częstości występowania NSTEMI-ACS może się wiązać ze zmianami, jakie dokonały się ostatnich 20 latach w sposobach leczenia choroby wieńcowej, oraz lepszą profilaktyką [17–20]. Ogólnie z rejestrów i badań ankietowych wynika, że roczna częstość hospitalizacji z powodu NSTEMI-ACS wynosi ok. 3 na 1000 mieszkańców. Do chwili obecnej, ponieważ nie stworzono centralnego ośrodka statystyki zdrowotnej, nie dysponujemy wiarygodnymi danymi szacunkowymi dla całej Europy. Tymczasem między poszczególnymi krajami występują duże różnice zapadalności na chorobę wieńcową z zaznaczonym gradientem zachód-wschód, przy czym zapadalność i częstość zgonów jest wyższa w krajach Europy Środkowej i Wschodniej.

Ogólnie rokowanie w NSTEMI-ACS można określić na podstawie danych pochodzących z badań ankietowych prowadzonych na całym świecie z udziałem ponad 100 tys. chorych. Niezmiennie wskazują one, że śmiertelność w okresie miesiąca i 6 mies. jest wyższa w populacji objętej badaniami ankietowymi niż w badaniach klinicznych z randomizacją. Śmiertelność wewnątrzszpitalna jest wyższa u chorych ze STEMI niż z NSTEMI-ACS (odpowiednio 7 i 5%), tym niemniej po 6 mies. odsetek zgonów jest bardzo podobny (odpowiednio 12 i 13%) [21, 22]. Jak dowodzą wyniki obserwacji odległej chorych, którzy przeżyli do momentu hospitalizacji, odsetek zgonów w okresie 4 lat był 2-krotnie większy w grupie NSTEMI-ACS niż STEMI-ACS [23]. Ta różnica śmiertelności średnio- i długofalowej może wynikać z odmiennej charakterystyki chorych, ponieważ osoby z NSTEMI-ACS są ogólnie starsze i mają więcej chorób współistniejących, głównie cukrzycę i niewydolność nerek. Może być też skutkiem bardziej zaawansowanej choroby wieńcowej i naczyń obwodowych lub utrzymywania się aktywności czynników wyzwalających incydenty kliniczne, takich jak zapalenie [24, 25]. Ma to następujące implikacje terapeutyczne:

- NSTEMI-ACS występują częściej niż STEMI. W przeciwieństwie do STEMI, w wypadku których do większości zdarzeń klinicznych dochodzi przed lub wkrótce po wystąpieniu objawów, u chorych z NSTEMI-ACS występują one na przestrzeni dni lub tygodni.
- Odsetek chorych umierających w okresie 6 mies. od wystąpienia STEMI lub NSTEMI-ACS jest porównywalny.

Wynika z tego, że strategie leczenia NSTEMI-ACS muszą sprostać wymaganiom, jakie niesie ze sobą zarówno ostra faza choroby, jak i okres terapii przewlekłej.

3. Patofizjologia

Miażdżycza to przewlekła wieloogniskowa choroba immunologiczno-zapalna z proliferacją fibroblastów dotycząca średnich i dużych naczyń, rozwijająca się głównie w następstwie odkładania się lipidów [26]. W patogenezie CAD uczestniczą dwa odrębne procesy: stałe i praktycznie nieodwracalne narastanie zmian prowadzące do stopniowego zwężenia światła tętnicy zachodzące na przestrzeni dziesiątek lat (miażdżycza) oraz dynamiczny i potencjalnie odwracalny proces nagle i nieprzewidywalnie przyspieszający powolne narastanie zmian, który w krótkim czasie prowadzi do całkowitego lub częściowego zamknięcia tętnicy (zakrzepica, kurcz naczyń lub oba naraz). Tym samym na objawowe zwężenie tętnicy wieńcowej składają się w różnych proporcjach przewlekła miażdżycza i ostra zakrzepica. Ponieważ u poszczególnych chorych nie jest znany udział tych dwóch składowych, często używa się terminu ateroskleroza. W wypadku zmian odpowiedzialnych za przewlekłą dławicę piersiową dominują procesy miażdżycowe, zakrzepica natomiast stanowi najważniejszy składnik zmian naczyniowych odpowiedzialnych za ACS [27, 28].

Do ACS, będącego groźnym dla życia przejawem miażdżycy, zwykle prowadzi ostra zakrzepica, rozwijająca się w efekcie pęknięcia lub erozji blaszki miażdżycowej, której może, choć nie musi, towarzyszyć kurcz naczyń, wywołując nagle i krytyczne zmniejszenie przepływu krwi. Stwierdzono, że kluczowym elementem patofizjologii złożonego procesu rozpadu blaszki jest zapalenie. Sporadycznie ACS występują na podłożu innym niż miażdżycza. Mogą być wówczas skutkiem zapalenia tętnic, urazu, rozwarstwienia, zatoru, wrodzonych anomalii, zażywania kokainy i powikłań cewnikowania serca. Niektóre kluczowe elementy patofizjologii omówione zostaną bardziej szczegółowo, są one bowiem ważne dla zrozumienia strategii leczenia.

3.1. Niestabilna blaszka miażdżycowa

Miażdżycza nie ma formy ciągłego, liniowego procesu; jest raczej chorobą z występującymi naprzemiennie faza-

mi stabilności i niestabilności. Nagłe i nieprzewidywalne zmiany objawów wiążą się najwyraźniej z naruszeniem ciągłości blaszki. W porównaniu ze stabilnymi blaszkami, zmiany podatne na destabilizację i pęknięcie mają większy rdzeń lipidowy, mniejszą gęstość komórek mięśni gładkich i większą komórek zapalnych oraz cieńszą czapkę włóknistą pokrywającą rdzeń lipidowy [29]. Podatność blaszek zależy też od naprężenia ścian, lokalizacji i wielkości blaszek oraz oddziaływania przepływu na powierzchnię zmian od strony światła naczyń. Obok pęknięcia blaszki, do rozwoju ACS może prowadzić jej erozja. W razie jej wystąpienia skrzeplina przywiera do powierzchni zmiany; w razie pęknięcia blaszki – zakrzep wnika głębiej, aż do rdzenia lipidowego. Jeżeli proces dodatniego remodelingu nie skompensuje skrzepliny, może się to przyczynić do wzrostu i naglej progresji blaszki.

Włóknista czapka zawiera zwykle duże stężenie kolagenu I typu i jest zdolna wytrzymać znaczne naprężenia, nie ulegając przerwaniu. Jest to jednak dynamiczna struktura, będąca wynikiem stale zmieniającej się równowagi między syntezą kolagenu kontrolowaną przez czynniki wzrostu i jego rozkładem przez proteazy pochodzące z aktywowanych makrofagów. Również apoptoza komórek mięśni gładkich może osłabić tkankę czapki, sprzyjając pęknięciu blaszki. W badaniach patomorfologicznych niezmiennie wykazywano obecność nacieczenia makrofagami. Udział tych komórek jest 6–9 razy większy w blaszkach, które uległy pęknięciu, niż w zmianach stabilnych. Nacieki charakteryzują się obecnością aktywowanych limfocytów T w miejscu przerwania ciągłości blaszki, uwalniają one różne cytokiny pobudzające makrofagi i promujące proliferację komórek mięśni gładkich [30]. Komórki te mogą wytwarzać proteazy rozkładające macierz zewnątrzkomórkową. Makrofagi w warunkach *in vitro* indukują rozkład kolagenu pochodzącego z czapek włóknistych u ludzi, a proces ten hamują inhibitory proteaz.

3.2. Zakrzepica tętnicy wieńcowej

Podstawową rolę zakrzepicy w rozwoju ACS wykazano wielokrotnie w badaniach pośmiertnych [31, 32] oraz przyżyciowo, za pomocą angiografii lub angioskopii, dokumentując obecność skrzeplin w miejscu zmian odpowiedzialnych za ostre niedokrwienie [33]. Do lepszego zrozumienia roli zakrzepicy przyczyniło się też wykrycie markerów powstawania trombin i aktywacji płytek [34] oraz dowody świadczące o poprawie rokowania w wyniku leczenia przeciwzakrzepowego.

Zakrzepica w wypadku ACS rozwija się zwykle na niestabilnej blaszce miażdżycowej. Odstonięty w wyniku pęknięcia blaszki rdzeń lipidowy jest silnie trombogenny i zawiera dużą ilość czynnika tkankowego [35]. Zakrzepi-

ca rozwija się w miejscu pęknięcia lub erozji blaszki i może w krótkim czasie doprowadzić do progresji zwężenia i subtotałnego lub całkowitego zamknięcia tętnicy. W wypadku STEMI skrzeplina jest bogata we włókniak i powoduje całkowitą niedrożność naczynia, u chorych z NSTEMI-ACS jest natomiast bogata w płytki i wywołuje częściową lub całkowitą, lecz krótkotrwałą niedrożność.

Występowanie samoistnej trombolizy może tłumaczyć epizody przemijającej niedrożności lub subokluzji spowodowanej zakrzepicą naczynia i towarzyszące przejściowe niedokrwienie. Skrzeplina bogatopłytkowa tworząca się w miejscu pęknięcia blaszki może się rozpadać na małe fragmenty, które, przemieszczając się z prądem krwi, wywołują zatory zamykające małe tętniczki i naczynia włosowate. Wspomniane zatory płytkowe prowadzą do powstawania niewielkich obszarów martwicy mięśnia sercowego zaopatrywanych przez chore naczynie, a tym samym do uwolnienia markerów martwicy miokardium [31, 32].

3.3. Zagrożony chory

Coraz liczniejsze dowody z badań doświadczalnych i klinicznych wskazują, że u chorych z ACS niestabilność nie dotyczy pojedynczych blaszek, lecz wielu zmian w tętnicach wieńcowych. U takich chorych udokumentowano występowanie rozpadu blaszek w kilku miejscach jednocześnie, z lub bez zakrzepicy tętnic wieńcowych, a także podwyższenie stężenia różnych układowych markerów zapalenia i zakrzepicy oraz pobudzenia układu krzepnięcia [36–38]. Do destabilizacji blaszek przyczynia się, jak wynika z badań, hipercholesterolemia, palenie tytoniu oraz wzrost stężenia fibrynogenu, prowadząc do rozwoju powłok zakrzepowych.

Koncepcja uogólnionej niestabilności zmian ma ważne implikacje terapeutyczne, ponieważ wskazuje na konieczność stosowania u takich chorych, poza miejscową rewaskularyzacją, także leczenia ogólnoustrojowego mającego na celu korygowanie zaburzeń przyczyniających się do wzrostu ryzyka, które w przeciwnym razie mogą wywoływać kolejne epizody niedokrwienne.

3.4. Naczyniorozkurczowa dysfunkcja śródbłonna

Niewielkie zmiany napięcia tętnic wieńcowych mogą znacząco wpływać na ukrwienie mięśnia sercowego, a tym samym powodować, że przepływ w spoczynku lub podczas wysiłku jest niewystarczający. Do kurczu naczynia najczęściej dochodzi w miejscu występowania blaszek miażdżycowych, ponieważ uwalniane są tam substancje o miejscowym działaniu naczynioskurczowym, takie jak serotonina, tromboksan A₂ i trombina. Ich źródłem są płytki i skrzepliny wewnątrznaczyniowe. Jak wynika z badań,

śródbłonek jest narządem pełniącym różne funkcje, a jego nienaruszony stan warunkuje prawidłową regulację napięcia naczyń. Dysfunkcję śródbłonna, przekładającą się na rokowanie, ujawnia kurcz tętnicy pod wpływem acetylocholino i metacholino [39, 40]. Prototypem dynamicznego zwężenia tętnic wieńcowych jako przyczyny ACS jest odmiana dławicy Prinzmetalą, w której kurcz naczynia jest głównym mechanizmem nagłego zmniejszenia przepływu. Zwykle występuje on w miejscu krytycznego lub nieco mniejszego zwężenia tętnicy [41].

3.5. Przyspieszony rozwój miażdżycy

Krytycznym zdarzeniem inicjującym proliferację komórek mięśni gładkich w przypadkach szybko postępującej miażdżycy wydaje się ciężkie uszkodzenie śródbłonna. Dochodzi następnie do intensywnej aktywacji płytek i tworzenia się skrzepliny, prowadzących do szybko narastającego zwężenia tętnicy. Badanie angiograficzne w grupie chorych z listy oczekujących na zabieg przezskórnej rewaskularyzacji wieńcowej wykazało, że stosunkowo często dochodzi do gwałtownego postępu obserwowanych zwężeń, a ryzyko związane z obecnością złożonych zmian miażdżycowych jest większe niż w wypadku gładkich zwężeń [42].

3.6. Mechanizmy wtórne

Kilka mechanizmów pozasercowych może spowodować krytyczny wzrost zużycia tlenu przez mięsień sercowy powyżej progu, jaki wyznacza maksymalna perfuzja, a tym samym prowadzić do wystąpienia epizodu ACS niezależnie od współistnienia ewentualnych zwężeń tętnic wieńcowych. Do zwiększenia zapotrzebowania tlenowego mięśnia sercowego prowadzi gorączka, tachykardia, nadczynność tarczycy, stan pobudzenia adrenergicznego, nagły stres emocjonalny oraz wzrost obciążenia następczego lewej komory (LV) (nadciśnienie, zwężenie zastawki aortalnej), natomiast ze zmniejszeniem zaopatrzenia miokardium w tlen wiąże się niedokrwistość, methemoglobinemia i hipoksja. Wykazano, że ACS mogą wyzwać bodźce, takie jak niepokój emocjonalny, intensywny wysiłek fizyczny, brak snu lub przejedzenie [43].

3.7. Uszkodzenie mięśnia sercowego

Badania patomorfologiczne u chorych z NSTEMI-ACS ujawniają dużą różnorodność zmian w obszarze mięśnia sercowego zaopatrywanego przez tętnicę odpowiedzialną za niedokrwienie. Obraz miokardium może być prawidłowy lub mogą w nim występować zmiany martwicze o różnym stopniu zaawansowania. U niektórych chorych wykazano obecność ogniskowych obszarów martwicy mięśnia sercowego, zaopatrywanego przez odpowiedzialną tętnicę, wynikającą z powtarzających się zatorów wy-

wołanych skrzeplinami [31, 32]. Ogniska martwicy miokardium otaczają strefy zapalenia [44]. W praktyce klinicznej takie niewielkie uszkodzenia można wykryć jedynie na podstawie podwyższonego stężenia sercowej troponiny T (cTnT) lub troponiny I (cTnI) i zgodnie z zaleceniami wspólnego dokumentu ESC/AHA/ACC klasyfikuje się je jako MI [5]. Ze względu na ważne implikacje praktyczne w odniesieniu do wczesnego rokowania i wyboru sposobu leczenia ma to istotne znaczenie kliniczne.

4. Rozpoznanie i ocena ryzyka

Rozpoznanie ACS jest ściśle powiązane ze stratyfikacją ryzyka. Podczas procesu ustalania rozpoznania ACS i wykluczania rozpoznań alternatywnych wielokrotnie ocenia się ryzyko i na tej podstawie dokonuje wyborów terapeutycznych. Chorzy z NSTEMI-ACS należą do grupy wysokiego ryzyka MI, ponownego MI i zgonu. Ryzyka nie należy traktować jako kategorii zero-jedynkowej, ale raczej jako kontinuum, od chorych najbardziej zagrożonych do chorych niskiego ryzyka.

4.1. Prezentacja kliniczna i wywiad

W obrazie klinicznym NSTEMI-ACS mieści się wiele objawów. Zgodnie z tradycją wyróżnia się kilka typów prezentacji klinicznej:

- przedłużający się (>20 min) spoczynkowy ból dławicowy,
- wystąpienie po raz pierwszy (*de novo*) ciężkiej dławicy – III klasa wg CCS (*Canadian Cardiovascular Society*) [45],
- destabilizacja dotychczas stabilnej dławicy z objawami przynajmniej III klasy wg CCS (dławica *crescendo*),
- dławica pozawałowa.

Przedłużający się ból w klatce piersiowej obserwuje się u 80% chorych, natomiast dławicę *de novo* lub narastające bóle jedynie u 20% [46]. Trzeba pamiętać, że wiarygodne rozróżnienie między ACS z lub bez uniesienia odcinka ST nie może się opierać na objawach.

Typowym przejawem klinicznym NSTEMI-ACS jest zamostkowy ucisk lub uczucie dławienia („dławica”), promieniujący do lewej ręki, szyi lub żuchwy, występujący z przerwami (trwający zwykle kilkanaście minut) bądź nieustający. Dolegliwościom tym mogą towarzyszyć inne objawy, jak silne pocenie się, nudności, ból brzucha, duszność i omdlenie. Zdarzają się jednak przypadki NSTEMI-ACS przebiegające z nietypowymi objawami [47]. Należą do nich bóle w nadbrzuszu, gwałtowna niestrawność, przeszywający ból w klatce piersiowej, ból o charakterze zbliżonym do opłucnowego lub narastająca duszność. Nietypowe dolegliwości obserwuje się często u chorych w młodym (25–40 lat) i starszym wieku (>75 lat), u kobiet oraz u osób cierpiących na cukrzycę, przewlekłą niewydolność nerek lub demencję

[47, 48]. Nieobecność bólu w klatce piersiowej powoduje zbyt niską rozpoznawalność choroby i niedostateczne jej leczenie [49]. Trudne diagnostycznie i terapeutycznie są zwłaszcza sytuacje, gdy zapis EKG jest prawidłowy lub prawie prawidłowy, lub odwrotnie, gdy już wyjściowo występują w nim zmiany wynikające ze współistniejących patologii serca, takich jak zaburzenia przewodzenia śródkomorowego bądź przerost LV [13].

Istnieją pewne cechy charakterystyczne występujących objawów, które przemawiają za rozpoznaniem CAD i mogą być pomocne w planowaniu leczenia. Nasilenie się dolegliwości podczas wysiłku fizycznego, ich ustępowanie w spoczynku lub po azotanach przemawia za niedokrwieniem. Objawy występujące w spoczynku wskazują na gorsze rokowanie niż pojawiające się tylko podczas wysiłku. U chorych z nawracającymi objawami zwiększenie ich liczby przed wystąpieniem ostatecznego incydentu wieńcowego również może mieć wpływ na rokowanie. Tachykardia, hipotonia lub niewydolność serca towarzyszące pojawieniu się dolegliwości są wykładnikiem złego rokowania i wymagają niezwłocznej diagnostyki i leczenia. Duże znaczenie ma identyfikacja okoliczności klinicznych, które mogą nasilać lub wyzwaląć NSTEMI-ACS, takich jak niedokrwistość, zakażenie, zapalenie, gorączka oraz zaburzenia metaboliczne i hormonalne (szczególnie w zakresie czynności tarczycy).

Klasyfikację niestabilnej dławicy piersiowej wprowadził Braunwald [50]. Opierała się ona na ocenie natężenia bólu, okoliczności jego występowania i czynników wyzwalających, natomiast później potwierdzono jej wartość jako metody określania rokowania [51]. W praktyce klinicznej jej przydatność ogranicza się jednak tylko do stwierdzenia, że chorzy z bólem spoczynkowym w okresie ostatnich 48 godz. należą do grupy podwyższonego ryzyka, szczególnie jeżeli mają podwyższone stężenie troponin [52].

Istnieje kilka cech klinicznych, które u chorych objawowych zwiększają prawdopodobieństwo rozpoznania CAD, a tym samym NSTEMI-ACS. Należy do nich starszy wiek, płeć męska i potwierdzona miażdżycza tętnic pozasercowych, np. obwodowych lub szyjnych. Prawdopodobieństwo NSTEMI-ACS zwiększa też obecność czynników ryzyka, szczególnie cukrzycy i niewydolności nerek, oraz wywiad obciążony zdarzeniami wieńcowymi w przeszłości, tzn. MI, przeszkloną interwencją wieńcową (PCI) lub zabiegiem chirurgicznej rewaskularyzacji serca (CABG). Żaden z tych czynników nie jest jednak swoisty i dlatego nie należy przeceniać ich wartości diagnostycznej.

4.2. Metody diagnostyczne

4.2.1. Badanie przedmiotowe

Badanie przedmiotowe często nie ujawnia żadnych nieprawidłowości. Objawy niewydolności serca lub nie-

stabilność krążeniowa nakazują przyspieszenie diagnostyki i terapii. Istotnym celem badania przedmiotowego jest wykluczenie pozasercowych przyczyn bólu w klatce piersiowej oraz chorób serca niezwiązanych z niedokrwieniem (np. zatoru tętnicy płucnej, rozwarstwienia aorty, zapalenia osierdzia, wady zastawkowej) lub innych pozasercowych patologii, np. ostrych chorób płuc (jak odma, zapalenie płuc, wysięk w opłucnej). W tym kontekście na rozpoznanie inne niż NSTEMI-ACS wskazywać mogą różnice ciśnienia tętniczego między kończynami górnymi i dolnymi, nieregularność tętna, obecność szmerów nad sercem, szmer tarcia osierdziowego lub opłucnowego, ból wyzwalany uciskiem tkanek oraz obecność wyczuwalnych zmian guzowatych w obrębie brzucha. Inne zaobserwowane nieprawidłowości, jak bladeść powłok, zwiększona potliwość lub drżenia, mogą ukierunkować diagnostykę w poszukiwaniu patologii będącej ich przyczyną, takich jak niedokrwistość i nadczynność tarczycy.

4.2.2. Elektrokardiogram

Spoczynkowe EKG z 12 odprowadzeń to podstawowe badanie diagnostyczne w ocenie chorych z podejrzeniem NSTEMI-ACS. Należy je wykonać w ciągu 10 min od pierwszego kontaktu pacjenta z członkiem personelu medycznego po jego przybyciu do izby przyjęć, a zapis EKG musi zostać niezwłocznie zinterpretowany przez wykwalifikowanego lekarza [53]. Stwierdzenie przetrwałego (>20 min) uniesienia odcinka ST sugeruje STEMI, który wymaga innego leczenia [2]. Gdy nie obserwuje się uniesienia odcinka ST, należy wykonać dodatkowe zapisy w okresach odczuwania przez chorego dolegliwości i porównać je z zapisami zarejestrowanymi w okresach bezobjawowych. Jeśli są dostępne wcześniejsze EKG, cenne jest porównanie z nimi aktualnego zapisu, szczególnie u osób ze współistniejącymi patologiami serca, jak przerost LV lub przebyty MI. Badanie EKG należy powtórzyć przynajmniej po 6 i 24 godz. i zawsze w razie nawrotu bólu w klatce piersiowej lub innych objawów. Zaleca się też wykonanie tego badania przed wypisaniem pacjenta do domu.

Elektrokardiograficznymi wskaźnikami niestabilnej CAD są zmiany odcinka ST i załamka T [21, 54]. Liczba odprowadzeń, w których występują obniżenia odcinka ST, i ich wielkość są wskaźnikami rozległości oraz ciężkości niedokrwienia, korelują też z rokowaniem [55]. W odpowiednim kontekście klinicznym obniżenie odcinka ST o $\geq 0,5$ mm (0,05 mV) w przynajmniej dwóch kolejnych odprowadzeniach sugeruje rozpoznanie NSTEMI-ACS i ma znaczenie rokownicze [56]. Pomiar niewielkiego (0,5 mm) obniżenia odcinka ST bywa trudny w praktyce klinicznej. Większe znaczenie ma obniżenie odcinka ST o ≥ 1 mm (0,1 mV); wiąże się ono z 11% ryzykiem zgonu lub MI w okresie 1. roku [54]. Obniżenie odcinka ST o ≥ 2 mm niesie ze sobą 6-krotny wzrost ryzyka zgonu [57]. Obniżenie

odcinka ST w połączeniu z krótkotrwałym jego uniesieniem także identyfikuje grupę wysokiego ryzyka [58].

Chorzy z obniżeniem odcinka ST są obciążeni wyższym ryzykiem kolejnych incydentów sercowych w porównaniu z osobami z jedynie izolowanym odwróceniem załamka T (>1 mm) w odprowadzeniach z dominacją załamków R, u których z kolei ryzyko jest wyższe niż u pacjentów z prawidłowym EKG przy przyjęciu. Wyniki niektórych badań rodzą wątpliwości co do faktycznej wartości prognostycznej izolowanego odwrócenia załamka T. Tym niemniej głębokie i symetryczne ujemne załamki T w przednich odprowadzeniach przedsercowych często wiążą się z obecnością istotnego zwężenia w proksymalnym odcinku lewej tętnicy zstępującej przedniej lub w pniu lewej tętnicy wieńcowej [59].

Trzeba wyraźnie podkreślić, że całkowicie prawidłowy zapis EKG nie wyklucza obecności NSTEMI-ACS. W kilku badaniach wykazano, że w grupie pacjentów wypisywanych z oddziałów ratunkowych z prawidłowym EKG, u 5% rozpoznaje się ostatecznie ostry MI lub niestabilną dławicę [60, 61]. Szczególnie często w powszechnie stosowanym zapisie EKG z 12 odprowadzeń umyka niedokrwienie w zakresie unaczynienia tętnicy okalającej, można je jednak wykryć w odprowadzeniach V_4R i V_3R oraz V_7-V_9 . Czasami podczas incydentów niedokrwienia pojawia się okresowy blok odnogi pęczka Hisa.

Ciągłe monitorowanie odcinka ST

Standardowe spoczynkowe EKG nie odzwierciedla w pełni dynamicznej natury zakrzepicy tętnic wieńcowych i niedokrwienia mięśnia sercowego. Prawie 2/3 wszystkich incydentów niedokrwienia w okresie niestabilności przebiega bez objawów klinicznych i w związku z tym małe są szanse na ich wykrycie za pomocą konwencjonalnego EKG. Dlatego cennym narzędziem diagnostycznym jest wspomagane komputerowo ciągłe monitorowanie odcinka ST w 12 odprowadzeniach. W kilku badaniach wykazano, że u 15–30% chorych z NSTEMI-ACS występują przemijające epizody zmian odcinka ST, przede wszystkim jego obniżenia. Osoby takie są obciążone wyższym ryzykiem wystąpienia kolejnych zdarzeń sercowych. Monitorowanie odcinka ST wnosi dodatkowe i niezależne informacje prognostyczne, uzupełniając pod tym względem spoczynkowe EKG, oznaczenia tropinin i inne parametry kliniczne [62–65].

Test wysiłkowy lub inne badania obciążeniowe

U chorych z utrzymującym się typowym bólem niedokrwieniowym w klatce piersiowej nie należy wykonywać jakichkolwiek badań obciążeniowych. Ponieważ jednak test wysiłkowy ma istotną wartość prognostyczną, badanie takie jest przydatne i można je wykonać

przed wypisaniem ze szpitala u pacjentów z niediagnostycznym EKG, pod warunkiem że nie mają oni dolegliwości bólowych, objawów niewydolności serca i nieprawidłowych wyników oznaczeń markerów sercowych (w seryjnych badaniach). Wykonany wcześniej test wysiłkowy ma wysoką negatywną wartość prognostyczną. Parametry odzwierciedlające wydolność serca niosą w sobie co najmniej tyle samo informacji rokowniczych co wskaźniki niedokrwienia, zaś największą wartość prognostyczną ma łączna analiza tych wskaźników [66].

4.2.3. Markery biochemiczne

W ostatnich latach oceniano wiele biomarkerów pod kątem ich przydatności w diagnostyce i stratyfikacji ryzyka. Odzwierciedlają one różne aspekty patofizjologiczne NSTEMI-ACS, takie jak niewielkie uszkodzenie komórek mięśnia sercowego, zapalenie, aktywację płytek i pobudzenie neurohormonalne. W ocenie rokowania odległego ważną rolę odgrywają też wskaźniki dysfunkcji LV, nerek oraz zaawansowania cukrzycy.

Markery uszkodzenia mięśnia sercowego

Jako markery uszkodzenia mięśnia sercowego preferuje się cTnT lub cTnI, ponieważ są one bardziej swoiste i czułe niż tradycyjnie wykorzystywane enzymy sercowe, takie jak kinaza kreatyninowa (CK) i jej izoenzym MB (CK-MB). Mioglobina nie jest wystarczająco swoista i czuła dla wykrywania uszkodzenia komórek mięśnia sercowego i dlatego nie zaleca się jej stosowania w rutynowej diagnostyce i ocenie ryzyka [67].

Uważa się, że podwyższenie stężenia troponin sercowych odzwierciedla nieodwracalną martwicę komórek miokardium, do której typowo dochodzi w wyniku zatorowości dystalnej skrzeplinami zawierającymi dużą liczbę

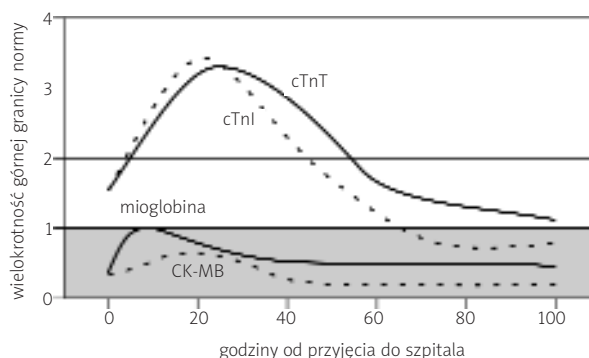
bę płytek, powstającymi na pękniętej blaszce. Zgodnie z powyższym, troponiny można traktować jako zastępczy marker aktywnego powstawania skrzepliny. W sytuacji niedokrwienia mięśnia sercowego (ból w klatce piersiowej, zmiany odcinka ST) w razie stwierdzenia podwyższonego stężenia troponin, wg uzgodnionego stanowiska ESC/ACC/AHA, należy rozpoznać MI [5]. Wspomniany ESC/ACC/AHA *Consensus Document* jest obecnie przedmiotem rewizji [68].

Troponiny mają największą wartość prognostyczną ze wszystkich biomarkerów w odniesieniu do występowania MI i zgonów w obserwacji wczesnej (30 dni) [69–72]. Wartość prognostyczną troponin potwierdzono również w wypadku rokowania odległego (rok i dłużej). Zwiększone w związku z podwyższonym stężeniem troponin ryzyko jest niezależne i addytywne w stosunku do innych czynników ryzyka, takich jak spoczynkowe zmiany w EKG lub podczas ciągłego monitorowania czy markery aktywności zapalnej [52, 71]. Poza tym identyfikacja chorych z podwyższonym stężeniem troponin jest pomocna w wyborze odpowiedniego leczenia u pacjentów z NSTEMI-ACS [73–75].

W wypadku MI stężenie troponin we krwi obwodowej zaczyna wzrastać po 3–4 godz. Podwyższone wartości mogą się utrzymywać nawet przez 2 tygodnie, co jest spowodowane proteolizą aparatu kurczliwego komórek miokardium. W NSTEMI-ACS niewielki wzrost stężenia troponin może być wykrywalny tylko przez 48–72 godz. (Rycina 2.). Wysoka czułość testów na troponiny pozwala wykryć uszkodzenie mięśnia sercowego niewykrywalne za pomocą CK-MB nawet u 1/3 chorych z NSTEMI-ACS. Jak się wydaje, niewielkie lub umiarkowane podwyższenie stężenia troponin w NSTEMI-ACS identyfikuje chorych obciążonych najwyższym ryzykiem wczesnym [72].

Pojedynczy ujemny wynik testu na troponiny wykonanego tuż po przybyciu chorego do szpitala nie wystarcza, by wykluczyć wzrost ich stężenia, ponieważ w wielu wypadkach podwyższone wartości wykrywa się dopiero po kilku godzinach. By wykazać lub potwierdzić uszkodzenie mięśnia sercowego, konieczne jest powtarzanie oznaczeń w 6–12 godz. po przyjęciu do szpitala oraz po każdym epizodzie silnego bólu w klatce piersiowej [76]. Pobrania drugiej próbki krwi można zaniechać tylko wtedy, gdy nie stwierdza się żadnych podejrzanych objawów, a ostatni epizod bólu w klatce piersiowej miał miejsce ponad 12 godz. przed wykonaniem pierwszego oznaczenia troponin.

Należy wyraźnie podkreślić, że także inne groźne dla życia stany objawiające się bólem w klatce piersiowej, takie jak rozwarstwienie aorty czy zator tętnicy płucnej, mogą prowadzić do podwyższenia stężenia troponin i zawsze należy je uwzględnić w diagnostyce różnicowej.



Rycina 2. Przykład uwalniania markerów sercowych u chorego z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST (szary obszar wyznacza zakres normy)

Tabela III. Patologie niewieńcowe przebiegające ze wzrostem stężenia troponin [68]

Ciężka zastoinowa niewydolność serca: ostra i przewlekła
Rozwarstwienie aorty, wada aortalna lub kardiomiopatia przerostowa
Uraz serca, ablacja, stymulacja, kardiowersja lub biopsja endomiokardialna
Choroby zapalne, np. zapalenie mięśnia sercowego lub zajęcie miokardium w przebiegu zapalenia wsierdzia/osierdzia
Przełom nadciśnieniowy
Tachy- lub bradyarytmie
Zatorowość płucna, ciężkie nadciśnienie płucne
Niedoczynność tarczycy
Zespół balotującego koniuszka
Przewlekła lub ostra dysfunkcja nerek
Ostre schorzenia neurologiczne, w tym udar mózgu lub krwotok podpajęczynówkowy
Choroby z naciekaniami miokardium, np amyloidoza, hemochromatoza, sarkoidoza, twardzina
Toksyczne działanie leków, np. adriamycyna, 5-fluorouracil, herceptyna, jady węży
Oparzenia, o ile zajmują >30% powierzchni ciała
Rabdomioliza
Chorzy w stanie krytycznym, szczególnie z niewydolnością oddechową lub sepsą

Do wzrostu ich stężenia dochodzi też w wypadku uszkodzenia mięśnia sercowego niezwiązanego z patologią tętnic wieńcowych (Tabela III). Odzwierciedla to wysoką czułość tego białka jako markera uszkodzenia komórek miokardium i nie powinno być określane mianem wyniku fałszywie dodatniego. Faktyczne „fałszywie dodatnie” wyniki udokumentowano w przypadkach miopatii mięśni szkieletowych oraz przewlekłej niewydolności nerek. Często stwierdza się podwyższone stężenie troponin u chorych ze stężeniem kreatyniny w surowicy krwi >2,5 mg/dl (221 mmol/l), u których nie potwierdza się obecności ACS. U nich także wiąże się to jednak z niekorzystnym rokowaniem [77, 78]. Sytuacje niewytłumaczalnego wzrostu stężenia troponin należą do rzadkości.

Między cTnT i cTnI nie ma istotnych różnic. Różnice pomiędzy wynikami badań tłumaczy się przede wszystkim niejednakowymi kryteriami włączenia, schematami pobierania próbek i stosowaniem testów laboratoryjnych o różnych punktach odcięcia. Zgodnie z zaleceniami komitetu uzgodnieniowego wartość progową stężenia troponin dla rozpoznania MI należy wyznaczyć na poziomie 99. percentyla stężeń w grupie osób zdrowych stanowiących grupę kontrolną. Akceptowalny błąd (współczynnik zmienności) na poziomie 99. percentyla dla testów laboratoryjnych nie powinien przekraczać 10% [5]. Każde laboratorium powinno regularnie określać własny zakres wartości odniesienia.

Rozpoznanie NSTEMI-ACS nigdy nie należy stawiać tylko na podstawie biomarkerów. Wzrost ich stężenia trzeba interpretować w odniesieniu do pozostałych obserwacji klinicznych.

Markery aktywności zapalnej

Spośród licznych markerów zapalenia badanych w ostatnim 10-leciu najwięcej uwagi poświęcono białku C-reaktywnemu, oznaczanemu za pomocą testów o wysokiej czułości (hsCRP). Z badań tych wynika, że podwyższone stężenie hsCRP wiąże się z częstszym występowaniem niekorzystnych zdarzeń klinicznych. Wciąż nie wiadomo dokładnie, jak dochodzi do wzrostu stężenia hsCRP u chorych z NSTEMI-ACS. Ponieważ uszkodzenie mięśnia sercowego jest silnym bodźcem prozapalnym, wywołany tym ostry proces zapalny nakłada się na przewlekłe zapalenie. Zarówno ostre, jak i przewlekłe reakcje zapalne mogą wpływać na odległe rokowanie po NSTEMI-ACS.

Istnieją liczne dowody na to, że nawet w grupie chorych z NSTEMI-ACS i ujemnymi troponinami stężenie hsCRP stanowi czynnik prognostyczny w odniesieniu do śmiertelności odległej (>6 mies.) [37, 71, 79, 80]. Badanie FRISC potwierdziło, że istnieje zależność między śmiertelnością i podwyższonym stężeniem hsCRP w czasie analizowanego incydentu wieńcowego, a wzrost śmiertelności utrzymuje się przez 4 lata [36]. Taki sam trend zaobserwowano w dużych grupach chorych poddawanych planowym zabiegom PCI [81]. Tym niemniej ocena hsCRP nie odgrywa żadnej roli w rozpoznawaniu ACS.

Markery aktywności neurohumoralnej

Aktywność neurohumoralną serca można śledzić, dokonując pomiarów we krwi obwodowej stężenia peptydów natriuretycznych wydzielanych przez serce. Pep-

tydy natriuretyczne, takie jak peptyd typu mózgowego [*B-type natriuretic peptide* (BNP)] czy N-końcowy fragment jego prohormonu (NT-proBNP), stanowią bardzo czułe i dość swoiste markery dysfunkcji LV. Jak wynika z obszernych danych retrospektywnych dotyczących NSTEMI-ACS, u chorych z podwyższonym stężeniem BNP lub NT-proBNP obserwuje się 3–5-krotny wzrost śmiertelności w porównaniu z osobami z niższym ich stężeniem [82, 83]. Nawet gdy uwzględnimy różnice wieku, klasyfikacji wg Killipa i frakcji wyrzutowej LV (LVEF), istnieje silna zależność między stężeniem tych peptydów i ryzykiem zgonu [71]. Ich stężenie ocenione w kilka dni po wystąpieniu objawów wydaje się mieć większą wartość prognostyczną niż zmierzone przy przyjęciu [84, 85]. W warunkach izby przyjęć peptydy natriuretyczne są przydatne w ocenie chorych z bólem w klatce piersiowej lub dusznością i, jak wykazały badania, pomagają różnicować sercowe i pozasercowe przyczyny duszności. Są jednak markerami rokowania odległego i mają ograniczoną wartość we wstępnej stratyfikacji ryzyka, a co za tym idzie – w wyborze początkowej strategii leczenia chorych z NSTEMI-ACS [86].

Markery funkcji nerek

U chorych z ACS upośledzona czynność nerek jest silnym i niezależnym czynnikiem prognostycznym odległej śmiertelności [71, 87, 88]. Stężenie kreatyniny w surowicy krwi jest mniej wiarygodnym wskaźnikiem funkcji nerek niż klirens kreatyniny (CrCl) i wielkość filtracji kłębuszkowej (GFR), ponieważ wpływa na nie wiele czynników, między innymi wiek, masa ciała, masa mięśni, rasa i różne stosowane leki [89]. Dążąc do poprawienia precyzji oceny opartej na pomiarze stężenia kreatyniny jako parametru zastępczego, dla wielkości GFR opracowano kilka wzorów, między innymi Cockcrofta i Gaulta [90] oraz skrócone równanie *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) [91]. Na śmiertelność odległą wpływa stopień wydolności nerek. Różnie ona wykładniczo wraz ze spadkiem GFR/CrCl. W porównaniu z chorymi z prawidłową funkcją nerek, iloraz szans (OR) zgonu w okresie 1 roku wynosi 1,76 u pacjentów z łagodną niewydolnością nerek, 2,72 – u pacjentów z niewydolnością umiarkowaną i 6,18 – z ciężką niewydolnością [88] (patrz 7.4. Przewlekła choroba nerek).

Cystatynę C uznaje się za zastępczy marker funkcji nerek lepszy niż ocena CrCl i GFR [93, 94]. Cystatyna C jest inhibitorem proteiny cysteinowej wytwarzanym w stałym tempie przez wszystkie komórki jądrzaste, wydzielanym następnie do krwi. Ze względu na małą masę cząsteczkową (13 kDa), związek ten ulega swobodnemu przesączaniu w kłębuszkach nerkowych i jest

niemal całkowicie wchłaniany zwrótnie i katabolizowany, ale nigdy nie jest wydzielany przez komórki kanalików nerkowych. Wykazano, że stężenie cystatyny C jest dobrym markerem rokowniczym [95], jednak odpowiednie testy laboratoryjne nie są jeszcze powszechnie dostępne.

Nowe biomarkery

Za pomocą stosowanych obecnie rutynowo biomarkerów nadal nie potrafimy zidentyfikować znacznej liczby chorych wysokiego ryzyka. Stąd też w ostatnich latach badaniom poddano bardzo wiele nowych potencjalnych biomarkerów, oceniając ich przydatność w diagnostyce i stratyfikacji ryzyka jako uzupełnienie uznanych wskaźników. Są wśród nich markery stresu oksydacyjnego (mieloperoksydaza) [96, 97], zakrzepicy i zapalenia (np. rozpuszczalny ligand CD40) [98, 99] oraz markery wcześniejszych reakcji kaskady zapalnej, tzn. swoiste dla zapalenia naczyń. Analizy retrospektywne dowodzą, że wszystkie te markery mają większą wartość niż troponiny, nie poddano ich jednak badaniom prospektywnym i nie są jeszcze dostępne w rutynowej praktyce klinicznej.

Analiza wielu markerów

Ponieważ NSTEMI-ACS ma złożony charakter, korzystne może się okazać zastosowanie w ocenie ryzyka kilku markerów odzwierciedlających udział poszczególnych mechanizmów uczestniczących w ich patogenezie. Praktyczny jest ich podział na markery zagrożenia wystąpieniem wczesnego MI oraz śmiertelności odległej. Łączna analiza wskaźników martwicy mięśnia sercowego, zapalenia, dysfunkcji miokardium i nerek oraz pobudzenia neurohumoralnego istotnie zwiększa możliwość prawidłowej identyfikacji chorych należących do grupy wysokiego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych w przyszłości. Potwierdzają to wyniki kilku badań [71, 79, 98].

W chwili obecnej we wczesnej ocenie ryzyka u chorych przybywających do szpitala zaleca się użycie oznaczenia troponin (cTnT lub cTnI). Oznaczenie w tym samym czasie lub w kolejnych dniach CrCl i BNP albo NT-proBNP pozwala ocenić ewentualną dysfunkcję nerek i mięśnia sercowego, co ma istotny wpływ na sposób leczenia oraz odległe rokowanie. Obecnie jedynym testem stosowanym rutynowo w wykrywaniu aktywności zapalnej łączącej u podłoża chorób układu krążenia i odpowiedzialnej za odległą śmiertelność jest hsCRP.

Ocena biomarkerów w miejscu leczenia (przyłóżkowa)

Tak szybko, jak to jest możliwe, należy ustalić rozpoznanie NSTEMI-ACS i zaliczyć chorego do odpowiedniej

grupy ryzyka (patrz 8. Strategie postępowania). Rozpoznanie ułatwia przyłóżkowa ocena markerów biochemicznych. Testy laboratoryjne wykonuje się przy łóżku pacjenta lub w bezpośredniej jego bliskości, np. na oddziale ratunkowym, oddziale diagnostyki bólu w klatce piersiowej lub intensywnej terapii [76, 100, 101]. Oznaczanie troponin w miejscu leczenia chorego należy wdrożyć w sytuacji, gdy centralne laboratorium nie jest w stanie zapewnić dostarczania wyników badań w ciągu 60 min [102]. Odczytywanie wyników uzyskiwanych za pomocą metod przyłóżkowych nie wymaga szczególnych umiejętności ani długiego treningu. Stąd też po odpowiednim przeszkoleniu testy te mogą wykonywać różni członkowie personelu medycznego [103]. Tym niemniej odczytu, w większości jakościowych oznaczeń, dokonuje się wzrokowo, są więc one zależne od obserwatora. Niektóre firmy oferują urządzenia optyczne do odczytu rezultatów badań dostosowane do warunków izby przyjęć [104]. Wyniki dodatnie są zwykle wiarygodne. Gdy jednak mimo ujemnego wyniku testu nadal są podstawy, by podejrzewać niestabilną CAD, badanie należy powtórzyć po upływie pewnego czasu, a oznaczenia dokonać w centralnym laboratorium.

4.2.4. Echokardiografia i nieinwazyjne obrazowanie mięśnia sercowego

Funkcja skurczowa LV stanowi ważną prognostyczną zmienną u osób z chorobą niedokrwinną serca. Można ją łatwo i dokładnie ocenić za pomocą echokardiografii. Doświadczony echokardiografista potrafi wykryć przejściową hipokinezę lub akinezę pojedynczych segmentów LV podczas niedokrwienia i normalizację kurczliwości po jego ustąpieniu. Badanie to umożliwia ponadto identyfikację ewentualnych patologii branych pod uwagę w diagnostyce różnicowej, takich jak zwężenie zastawki aortalnej, rozwarstwienie aorty, zator tętnicy płucnej czy kardiomiopatia przerostowa [105]. Dlatego na oddziałach ratunkowych należy rutynowo stosować echokardiografię.

U stabilnych chorych w uzyskaniu obiektywnych dowodów niedokrwienia pomocna jest echokardiografia obciążeniowa. Wskazania do wykonania tego badania są takie same jak do innych testów wysiłkowych [106]. Gdy są dostępne, można w tym celu zastosować scyntyografię obciążeniową [107, 108] lub obrazowanie rezonansem magnetycznym (MRI) [109]. Badanie MRI jest przydatne w ocenie żywotności mięśnia sercowego. Dotychczasowe badania wykazały, że spoczynkowa scyntygrafia mięśnia sercowego jest pomocna we wstępnej selekcji chorych z bólem w klatce piersiowej bez zmian w EKG lub wykładowików dokonującego się MI [110].

4.2.5. Obrazowanie anatomii tętnic wieńcowych

Metody obrazowe dostarczają cennych informacji o obecności i stopniu zaawansowania CAD. „Złoty standardem” jest wciąż inwazyjna koronarografia.

Największe ryzyko poważnych zdarzeń sercowych występuje u osób z chorobą wielonaczyniową oraz u chorych ze zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej [111]. Gdy rozważa się rewaskularyzację, podstawowe znaczenie ma angiograficzna ocena charakterystyki i umiejscowienia zmiany będącej przyczyną ostrego niedokrwienia oraz ocena pozostałych zwężeń. Na podwyższone ryzyko wskazuje obecność długich, masywnie zwapnionych zmian, zagięć oraz naczyń o wybitnie krętym przebiegu. Największe zagrożenie wiąże się z występowaniem ubytków wskazujących na wewnątrznaczyniowe tworzenie się skrzeplin.

Na obecnym etapie rozwoju sercowej tomografii komputerowej (CT), z uwagi na niezadowalającą dokładność diagnostyczną, nie zaleca się stosowania tej techniki w obrazowaniu tętnic wieńcowych u chorych z NSTEMI-ACS. Szybki postęp technologiczny stwarza jednak szansę na poprawę dokładności diagnostycznej CT w niedalekiej przyszłości i może zaowocować zmianą zaleceń dotyczących stosowania tej metody w procesie decyzyjnym [112]. Poza tym z uwagi na wysokie prawdopodobieństwo podjęcia leczenia metodą PCI, wykonując CT, traci się czas i niepotrzebnie naraża chorego na promieniowanie oraz stosowanie środków cieniujących.

Badanie MRI nie jest uznaną metodą obrazowania tętnic wieńcowych. Jego przydatność podczas hospitalizacji ogranicza się jedynie do ilościowej oceny uszkodzenia miokardium i wykluczenia zapalenia mięśnia sercowego [109]. Wskazaniem do wykonania CT lub MRI może być jednak podejrzenie rozpoznania alternatywnego w toku diagnostyki różnicowej, np. zatoru tętnicy płucnej czy rozwarstwienia aorty.

4.3. Diagnostyka różnicowa

Istnieje wiele potencjalnych patologii sercowych i pozasercowych, które mogą naśladować NSTEMI-ACS (Tabela IV).

Z typowymi objawami NSTEMI-ACS, podwyższonym stężeniem biomarkerów sercowych i zmianami w EKG mogą przebiegać przewlekłe choroby serca, takie jak kardiomiopatia przerostowa i wady zastawkowe (tzn. zwężenie i niedomykalność zastawki aortalnej) [113]. Ponieważ u niektórych pacjentów wspomniane choroby zasadnicze mogą współistnieć z CAD, proces diagnostyczny bywa trudny.

Zapalenie mięśnia sercowego, osierdzia lub obu jednocześnie o różnej etiologii, może się łączyć z bólem, który przypomina typowe dla NSTEMI-ACS dolegliwości

Tabela IV. Sercowe i pozasercowe patologie mogące naśladować ostre zespoły wieńcowe bez uniesienia odcinka ST

Patologie					
sercowe	płucne	hematologiczne	naczyniowe	żołądkowo-jelitowe	ortopedyczne
zapalenie mięśnia sercowego	zatorowość płucna	niedokrwistość sierpowatokrwinkowa	rozwarstwienie aorty	kurcz przełyku	dyskopatia szyjna
zapalenie osierdzia	zawał płuca		tętniak aorty	zapalenie przełyku	złamanie żebra
zapalenie mięśnia sercowego i osierdzia	zapalenie płuc, zapalenie opłucnej		koarktacja aorty	wrzód trawienny	uraz/zapalenie mięśni
kardiomiopatia	odma opłucnowa		naczyniowa choroba mózgu	zapalenie trzustki	zapalenie chrząstek żebrowych
wada zastawkowa				zapalenie pęcherzyka żółciowego	
balotowanie koniuszka (zespół tako-tsubo)					

dławicowe, oraz przebiegać z podwyższeniem stężenia biomarkerów sercowych, zmianami w EKG i zaburzeniami kurczliwości serca. Często poprzedzają je lub towarzyszą im dolegliwości rzekomo grypowe i gorączka, przypisywane zakażeniom górnych dróg oddechowych. Jednak zakażenia, szczególnie górnych dróg oddechowych, również często poprzedzają lub towarzyszą NSTEMI-ACS [114]. Dlatego w wielu przypadkach ostateczne rozpoznanie zapalenia mięśnia sercowego lub mięśnia sercowego i osierdzia jest możliwe dopiero w trakcie hospitalizacji.

Także pozasercowe, groźne dla życia stany mogą naśladować NSTEMI-ACS i konieczne jest ich rozpoznanie. Zator tętnicy płucnej może się objawiać dusznością, bólem w klatce piersiowej, zmianami w EKG oraz podwyższonym stężeniem biomarkerów sercowych, podobnie jak NSTEMI-ACS [115]. Przy podejrzeniu zatorowości zaleca się wykonanie RTG klatki piersiowej, angiografii CT lub MRI, scyntygrafii perfuzyjnej płuc oraz oznaczenie stężenia D-dimerów we krwi. Kolejną patologią, którą należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej, jest rozwarstwienie aorty. Jeśli rozwarstwienie obejmuje tętnice wieńcowe, NSTEMI-ACS może stanowić powikłanie zasadniczej choroby. U chorego z nierozpoznanym rozwarstwieniem zastosowanie wspólnego leczenia NSTEMI-ACS stwarza ryzyko pogorszenia jego stanu i groźnych powikłań. Udarowi mózgu mogą towarzyszyć zmiany w EKG, zaburzenia kurczliwości serca i wzrost stężenia biomarkerów sercowych [116]. Odwrotnie zaś, w sporadycznych przypadkach objawy atypowe, jak ból czy zawroty głowy, bywają jedyną manifestacją niedokrwienia mięśnia sercowego.

4.4. Skale oceny ryzyka

Opracowano wiele skal oceny ryzyka i potwierdzono ich wartość w dużych grupach chorych. W praktyce klinicznej przydatne są jedynie proste schematy tego typu.

Skalę GRACE [8, 117, 118] oparto na analizie dużej, niewyselekcjonowanej populacji chorych z ACS, włączonych do międzynarodowego rejestru. Wyłoniono czynniki ryzyka o niezależnej mocy prognostycznej w odniesieniu do zgonów wewnątrzszpitalnych [118] i po wypisaniu ze szpitala do 6 mies. [8]. W obliczeniach uwzględnia się łatwe do określenia parametry kliniczne, elektrokardiograficzne i laboratoryjne, takie jak wiek, częstotliwość rytmu serca, ciśnienie skurczowe, stężenie kreatyniny w surowicy krwi, klasa wg Killipa przy przyjęciu, obecność obniżenia odcinka ST, podwyższone stężenie biomarkerów sercowych oraz fakt ewentualnego zatrzymania krążenia. Przydatność tych modeli potwierdzono w badaniach GRACE i GUSTO-2B oraz, zewnętrznie, w populacji chorych Mayo Clinic, w kanadyjskim rejestrze ACS i w rejestrze portugalskim. Modele GRACE cechują się bardzo dużą mocą dyskryminacyjną. Są jednak na tyle skomplikowane, że ich stosowanie przy łóżku chorego wymaga specjalnych narzędzi (wykresów, tabel lub programów komputerowych). Program komputerowy i jego wersja na PDA, służące do obliczania uproszczonego nomogramu, są dostępne bezpłatnie na stronie <http://www.outcomes.org/grace>. Zgodnie ze skalą GRACE opracowano trzy kategorie ryzyka (Tabela V). Na podstawie wyników bezpośrednich porównań [119] zaleca się stosowanie tej skali w codziennej praktyce klinicznej do oceny ryzyka przy przyjęciu oraz przed wypisaniem ze szpitala.

Skalę TIMI Risk Score [120] opracowano, opierając się na grupie chorych objętych badaniem TIMI-11B, i poddano ją weryfikacji w badaniach ESSENCE i TIMI-11B oraz zewnętrznie w populacji pacjentów z Mayo Clinic, w badaniu TIMI-3 oraz rejestrach portugalskich. Skalę TIMI Risk Score wykorzystano do analizy skuteczności leczenia w różnych grupach ryzyka. Mniej precyzyjnie prognozuje ona zdarzenia kliniczne, jej prostota sprawia jednak, że jest przydatna i szeroko wykorzystywana. Skala FRISC opiera się na podobnych zmiennych, a opracowano ją na podstawie wyników leczenia chorych w badaniu FRISC-2 po 12 mies. [121]. Jest to jedyna skala oceny ryzyka, która – jak niejednokrotnie wykazywano – identyfikuje chorych odnoszących odległe korzyści z wczesnego leczenia inwazyjnego w ramach próby klinicznej z randomizacją [122]. Kolejny system oceny ryzyka, skala PURSUIT, opiera się na populacji chorych uczestniczących w badaniu PURSUIT. Jej weryfikacji dokonano zewnętrznie w kanadyjskim rejestrze ACS, w populacji pacjentów z Mayo Clinic oraz rejestrze portugalskim [123]. Pozwala ona oddzielnie określić ryzyko u chorych z niestabilną dławicą i u chorych z NSTEMI. Wykorzystano w niej złożony model cechujący się wysoką mocą dyskryminującą, ale – jak ujawnił kanadyjski rejestr ACS – słabą kalibracją.

Zalecenia dotyczące diagnostyki i stratyfikacji ryzyka

- Rozpoznanie NSTEMI-ACS i stratyfikacja ryzyka wczesnego powinny się opierać na łącznej analizie wywiadu, objawów, EKG, biomarkerów i wyników oceny ryzyka wg odpowiedniej skali (I-B).
- Ocena indywidualnego ryzyka to proces dynamiczny. Wymaga aktualizacji w miarę zmiany sytuacji klinicznej.
 - Elektrokardiogram z 12 odprowadzeń należy wykonać w ciągu 10 min od pierwszego kontaktu z personelem medycznym i natychmiast przedstawić go do interpretacji doświadczonemu lekarzowi (I-C). Należy go uzupełnić o dodatkowe odprowadzenia (V_3R i V_4R , V_7-V_9), a badanie powtarzać w razie nawrotu dolegliwości oraz po 6 i 24 godz., a także przed wypisaniem ze szpitala (I-C).
 - Próbkę krwi chorego w celu oznaczenia stężenia troponin (cTnT lub cTnI) należy pobrać jak najszybciej. Wynik badania powinien być dostępny w ciągu 60 min (I-C). Jeżeli wynik pierwszego badania jest ujemny, należy je powtórzyć po 6–12 godz. (I-A).
 - We wstępnej ocenie ryzyka i dalszych jego oszacowaniach należy wykorzystywać uznane skale (takie jak GRACE) (I-B).
 - Wykonanie badania echokardiograficznego zaleca się w celu potwierdzenia/wykluczenia al-

Tabela V. Śmiertelność wewnątrzszpitalna i w okresie pierwszych 6 mies. w grupie niskiego, pośredniego i wysokiego ryzyka wg skali GRACE [8, 117] w populacjach chorych objętych rejestrami

Kategoria ryzyka (tercyle)	Skala GRACE	Zgony wewnątrzszpitalne [%]
niskie	≤108	<1
pośrednie	109–140	1–3
wysokie	>140	>3

Kategoria ryzyka (tercyle)	Skala GRACE	Zgony po wypisie do 6 mies. [%]
niskie	≤88	<3
pośrednie	89–118	3–8
wysokie	>118	>8

Szczegóły i możliwość dokonania obliczeń – patrz strona internetowa: <http://www.outcomes.org/grace>

ternatywnych rozpoznań w diagnostyce różnicowej (I-C).

- U chorych bez nawrotów bólu, z prawidłowym EKG i ujemnymi wynikami oznaczeń troponin przed wypisaniem ze szpitala zaleca się wykonanie nieinwazyjnego badania wykrywającego indukowane niedokrwienie (I-A).
- W ocenie ryzyka należy brać pod uwagę następujące czynniki prognostyczne zgonu lub MI (I-B):
 - wskaźniki kliniczne: wiek, częstotliwość rytmu serca, ciśnienie tętnicze, klasa wg Killipa, cukrzyca, MI/CAD w przeszłości;
 - zmiany EKG: obniżenie odcinka ST;
 - parametry laboratoryjne: troponiny, GFR/CrCl/cystatyna C, BNP/NT-proBNP, hsCRP;
 - wyniki diagnostyki obrazowej: niska LVEF, zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej, choroba trójnaczyniowa;
 - wynik oceny wg odpowiedniej skali ryzyka.

5. Leczenie

Opcje terapeutyczne opisane poniżej opierają się na wynikach licznych badań klinicznych lub metaanaliz.

Omówione zostaną cztery kategorie leczenia w ostrej fazie: leki przeciwdziałające niedokrwieniu, przeciwzakrzepowe, przeciwplatekcyjne oraz rewaskularyzacja tętnic wieńcowych. Sposób prowadzenia terapii zależy od tego, czy planuje się wyłącznie leczenie farmakologiczne, czy też będzie ono uzupełnione wykonaniem koronarografii i rewaskularyzacji. Wiele z omawianych opcji terapeutycznych poddano badaniom ponad 20 lat temu lub badania takie dotyczyły jedynie określonych podgrup chorych. Ustalając zalecenia, wzięto to pod uwagę.

5.1. Leki przeciwdziałające niedokrwieniu

Leki o takim działaniu zmniejszają zużycie tlenu przez mięsień sercowy (poprzez redukcję częstotliwości rytmu serca, obniżenie ciśnienia tętniczego lub kurczliwości LV) i/lub stymulują rozkurcz naczyń.

5.1.1. Beta-adrenolityki

Dane sugerujące korzyści z podawania beta-adrenolityków w niestabilnej dławicy pochodzą z nielicznych badań z randomizacją. Na ich skuteczność wskazują ponadto uwarunkowania patofizjologiczne oraz ekstrapolacja doświadczeń z tymi lekami w stabilnej dławicy i STEMI. Beta-adrenolityki kompetycyjnie hamują wpływ krążących amin katecholowych na mięsień sercowy. W NSTEMI-ACS główne korzyści z ich stosowania wiążą się z działaniem na receptory beta-1, co powoduje zmniejszenie zużycia tlenu przez mięsień sercowy.

Beta-adrenolityki w porównaniu z placebo u chorych z niestabilną dławicą oceniano w dwóch badaniach klinicznych z randomizacją i podwójnie ślepą próbą [124, 125]. Według ich metaanalizy stosowanie tych leków wiązało się z 13% zmniejszeniem ryzyka względnego rozwoju STEMI [126]. Choć w tych stosunkowo małych badaniach nie wykazano istotnego wpływu takiego leczenia na śmiertelność u chorych z NSTEMI-ACS, na wspomnianą grupę pacjentów można ekstrapolować wyniki większych badań z randomizacją u chorych z MI, niezależnie od jego typu [127].

Beta-adrenolityki zaleca się u chorych z NSTEMI-ACS pod warunkiem braku przeciwwskazań; zwykle są one dobrze tolerowane. W większości wypadków wystarcza leczenie doustne. By osiągnąć dobry efekt terapeutyczny, częstotliwość rytmu serca należy obniżyć do 50–60 uderzeń na minutę. Leków z tej grupy nie powinni otrzymywać chorzy z istotnym upośledzeniem przewodzenia przedsionkowo-komorowego, astmą w wywiadzie i ostrą dysfunkcją LV.

5.1.2. Azotany

Stosowanie azotanów w niestabilnej dławicy opiera się głównie na przesłankach patofizjologicznych i doświadczeniu klinicznym. Korzyści terapeutyczne z podawania azotanów i leków z podobnych klas, takich jak sydominy, wynikają z ich wpływu na naczynia obwodowe i wieńcowe. Zasadnicze korzyści terapeutyczne są prawdopodobnie związane głównie z ich naczyniorozkurczowym działaniem na żyły, co prowadzi do zmniejszenia obciążenia wstępnego mięśnia sercowego i objętości końcoworozkurczowej LV, a w konsekwencji ograniczenia zużycia tlenu przez serce. Poza tym azotany rozszerzają prawidłowe oraz zmienione miażdżycowo tętnice wieńcowe i zwiększają przepływ w krążeniu obocznym.

Badania z azotanami w niestabilnej dławicy były małe i miały charakter obserwacyjny [128–130]. Brakuje badań z randomizacją i kontrolą placebo, które potwierdzałyby korzystne działanie leków z tej grupy zarówno pod względem łagodzenia objawów, jak i zapobiegania poważnym incydentom sercowym. Istnieją jedynie bardzo ograniczone dane na temat optymalnej drogi ich podawania (dożylnie, doustnie, podjęzykowo lub przezskórnie), dawkowania i czasu prowadzenia terapii [131, 132].

U chorych z NSTEMI-ACS, którzy wymagają hospitalizacji, można rozważyć dożylnie podanie azotanów, pod warunkiem braku przeciwwskazań. Dawkę leku należy stopniowo zwiększać do momentu ustąpienia objawów (dławicy i/lub duszności) lub wystąpienia działań niepożądanych (przede wszystkim bólu głowy lub hipotonii). Ograniczenie ciągłej terapii azotanami stanowi zjawisko tolerancji, którego wystąpienie zależy zarówno od wielkości dawki, jak i czasu leczenia. Po uzyskaniu kontroli objawów lek dożylny można zastąpić preparatem podawanym inną drogą, z zachowaniem odpowiednich okresów w ciągu doby, w których chory jest wolny od ich działania. Zamiast azotanów można zastosować leki o zbliżonym działaniu, takie jak sydominy lub środki aktywujące kanały potasowe. Leczenie preparatami uwalniającymi tlenek azotu (azotanami i sydominami) jest przeciwwskazane u osób przyjmujących inhibitory fosfodiesterazy-5 (sildenafil, wardenafil, tadalafil) ze względu na ryzyko silnego rozszerzenia naczyń i spadku ciśnienia tętniczego w razie ich jednoczesnego zażycia.

5.1.3. Antagoniści wapnia

Antagoniści wapnia to leki rozszerzające naczynia. Ponadto niektóre z nich wywierają istotny bezpośredni wpływ na przewodzenie przedsionkowo-komorowe i częstotliwość rytmu serca. Wyróżnia się trzy ich podtypy, różniące się budową chemiczną i efektami farmakologicznymi: pochodne dihydropirydyny (jak nifedypina), benzodiazepiny (jak diltiazem) i fenyloalkiloaminy (jak werapamil). Leki należące do poszczególnych podklas różnią się pod względem siły działania naczyniorozkurczowego, zmniejszania kurczliwości mięśnia sercowego i hamowania przewodzenia przedsionkowo-komorowego (A-V). Blok A-V mogą wywołać pochodne niedihydropirydynowe. Nifedypina i amlodypina najsilniej, a diltiazem najslabiej rozszerza tętniczki obwodowe. Leki wszystkich podklas podobnie silnie rozszerzają tętnice wieńcowe.

Przeprowadzono jedynie niewielkie badania z randomizacją oceniające leki z grupy antagonistów wapnia w terapii NSTEMI-ACS. Ogólnie leki te skutecznie łagodzą objawy, nie ustępując ani nie przewyższając

pod tym względem beta-adrenolityków [133, 134]. W największym badaniu z randomizacją, HINT, prowadzonym w układzie 2 × 2, ocenie poddano nifedypinę i metoprolol [125]. Chociaż nie odnotowano istotnych statystycznie różnic, pojawił się trend do wyższego ryzyka MI lub nawrotu dławicy w grupie leczonej nifedypiną (w porównaniu z placebo), natomiast leczenie metoprololem, w monoterapii lub skojarzeniu z nifedypiną, wiązało się ze zmniejszeniem częstości tych zdarzeń.

Korzyści ze stosowania antagonistów wapnia po wypisaniu ze szpitala są nieco kontrowersyjne [135, 136]. Wyniki metaanalizy, w której oceniano wpływ ich stosowania na częstość zgonów i MI bez skutku śmiertelnego w niestabilnej dławicy, sugerują, że leki tej klasy nie zapobiegają wystąpieniu ostrego MI ani nie zmniejszają śmiertelności [137]. Z kilku analiz zbiorczych danych z badań obserwacyjnych wynika, iż u chorych z CAD krótko działające preparaty nifedypiny wiążą się prawdopodobnie z zależnym od dawki, niekorzystnym wpływem na śmiertelność [138, 139]. Z drugiej strony jedno badanie dostarcza dowodów na ochronne działanie diltiazemu u chorych z NSTEMI [140].

Antagoniści wapnia, szczególnie pochodne dihydropirydyny, są lekami z wyboru w leczeniu dławicy wywołanej kurczem naczyń.

5.1.4. Nowe leki

W ostatnich latach badano nowe leki przeciwdławicowe o różnych mechanizmach działania. Iwabradyna hamuje wybiórczo główny rozrusznikowy prąd jonowy w komórkach węzła zatokowego i może być stosowana u chorych z przeciwwskazaniami do beta-adrenolityków [141]. Trimetazydyna wywiera efekty metaboliczne, nie wpływając na parametry hemodynamiczne [142]. Ranolazyna działa przeciwdławicowo, hamując późny prąd sodowy [143]. W badaniu MERLIN-TIMI 36 lek ten nie zmniejszył częstości występowania poważnych incydentów sercowo-naczyniowych [92]. Nikorandil ma właściwości podobne do azotanów. W badaniu IONA w grupie chorych z przewlekłą stabilną dławicą lek ten istotnie zmniejszył częstość występowania zdarzeń składających się na główny, złożony punkt końcowy (zgon wieńcowy, MI bez skutku śmiertelnego, nieplanową hospitalizację z powodu bólu serca) [144], nigdy jednak nie badano go u chorych z NSTEMI-ACS.

Zalecenia dotyczące stosowania leków przeciwdziałających niedokrwieniu

- **Beta-adrenolityki – zaleca się ich stosowanie, o ile nie ma przeciwwskazań, szczególnie u chorych z nadciśnieniem lub tachykardią (I-B).**

- **Dożylnie lub doustne azotany skutecznie łagodzą dolegliwości występujące podczas napadów dławicowych (I-C).**
- **Antagoniści wapnia łagodzą dolegliwości u chorych z objawami utrzymującymi się mimo stosowania azotanów i beta-adrenolityków; są przydatne u osób z przeciwwskazaniami do beta-adrenolityków oraz w grupie chorych z dławicą wywołaną skurczem naczyń (I-B).**
- **Nifedypina ani inne pochodne dihydropirydynowe nie powinny być stosowane, chyba że w skojarzeniu z beta-adrenolitykami (III-B).**

5.2. Leki przeciwzakrzepowe

Leki przeciwzakrzepowe stosuje się w leczeniu NSTEMI-ACS w celu zahamowania wytwarzania trombiny i/lub jej aktywności, a tym samym zmniejszenia częstości zdarzeń klinicznych wywołanych przez zakrzepicę. Istnieją dowody, że leki przeciwzakrzepowe stosowane jako uzupełnienie leków przeciwplatekcyjnych oraz skojarzone leczenie lekami przeciwzakrzepowymi i przeciwplatekcyjnymi jest skuteczniejsze niż stosowanie leków każdej z tych grup z osobna [145, 146]. Wszystkie leki przeciwzakrzepowe niosą ze sobą podwyższone ryzyko krwawienia. Czynniki ryzyka krwawienia zostały precyzyjnie określone (patrz 6.1. Powikłania krwotoczne). W badaniach u chorych z NSTEMI-ACS oceniono kilka leków przeciwzakrzepowych, działających na różnych poziomach kaskady krzepnięcia:

- heparynę niefrakcjonowaną (UFH) we wlewie dożylnym,
- heparyny drobnocząsteczkowe (LMWH) podawane podskórnie,
- fondaparinuks podawany podskórnie,
- bezpośrednie inhibitory trombiny (DTI) we wlewie dożylnym,
- antagonistów witaminy K podawanych doustnie.

5.2.1. Heparyna niefrakcjonowana

Farmakologia

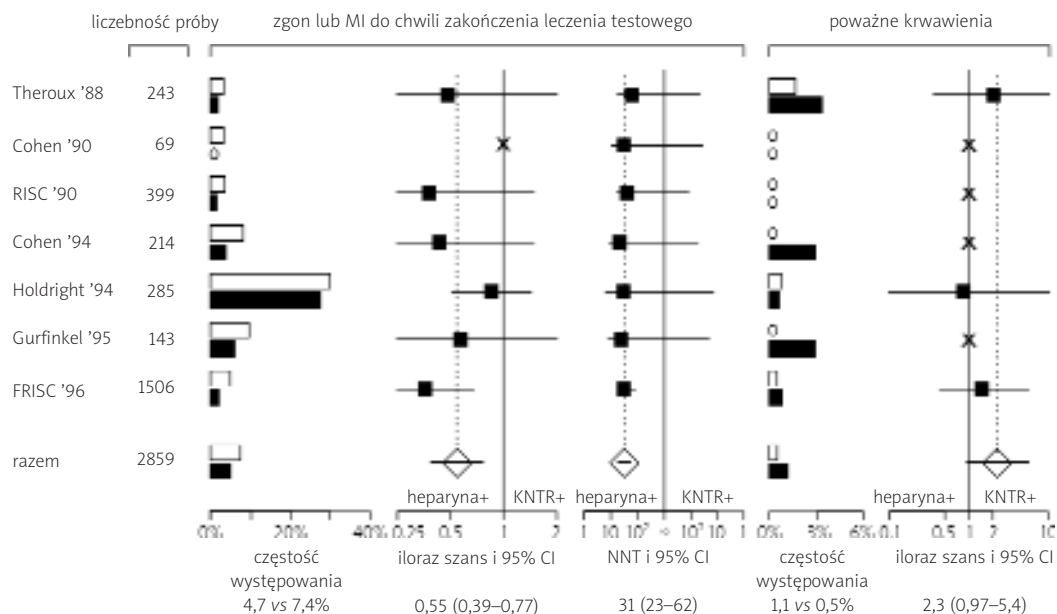
Heparyna niefrakcjonowana to niejednorodna mieszanina cząsteczek polisacharydowych, o masie cząsteczkowej 2000–30 000 (w większości 15 000–18 000) Daltonów. Jedna trzecia wszystkich cząsteczek zawartych w standardowym preparacie UFH ma sekwencję pentasacharydową, która wiąże się z antytrombiną, nasilając hamujący wpływ antytrombiny na czynnik Xa. Do unieczynnienia czynnika IIa konieczne jest utworzenie kompleksu trombiny i antytrombiny, w którym rolę czynnika wiążącego odgrywa heparyna, łącząc się z tymi dwoma białkami jednocześnie. Jest to możliwe tylko wówczas, gdy łańcuchy o sekwencji polisacharydowej

zawierają co najmniej 18 jednostek cukru, co zapewnia, że ich długość jest wystarczająca do związania czynnika IIa. Heparyna niefrakcjonowana słabo wchłania się po wstrzyknięciu podskórnym i dlatego preferuje się jej podawanie drogą dożylną. Lek cechuje się wąskim zakresem terapeutycznym, przez co podczas leczenia konieczne jest częste kontrolowanie aktywowanego częściowego czasu trombolastynowego (ang. *activated partial thromboplastin time*, aPTT) i utrzymywanie go na poziomie 50–75 s, co odpowiada 1,5–2,5-krotnemu wydłużeniu w stosunku do górnej granicy normy. Wyższe wartości aPTT wiążą się ze wzrostem ryzyka powikłań krwotocznych bez jednoczesnego zwiększenia korzyści terapeutycznych. Gdy aPTT wynosi <50 s, efekt przeciwzakrzepowy jest niewielki, a liczba incydentów niedokrwienych nie zmniejsza się. Zaleca się podanie zależnej od masy ciała dawki wstępnej UFH w postaci jednorazowego wstrzyknięcia 60–70 IU/kg, maksymalnie 5000 IU, a następnie wlew ciągły 12–15 IU/kg/godz., maksymalnie do 1000 IU/godz. Zalecenie takiego schematu leczenia wynika z tego, że jego stosowanie stwarza największe szanse na osiągnięcie pożądaných wartości aPTT [145, 146].

Utrzymanie za pomocą dożylnego wlewu UFH prawidłowego poziomu antykoagulacji u chorych z NSTEMI-ACS stwarza problem, zwłaszcza że ich stan zwykle poprawia się znacząco w czasie pierwszych 24 godz., po upływie których chorzy są często uruchamiani, a nawet wypisywani ze szpitala. Efekt przeciwzakrzepowy szybko ustępuje po zaprzestaniu podawania UFH, w ciągu zaledwie kilku godzin. Mimo jednoczesnego stosowania kwasu acetylosalicylowego (ASA) w ciągu pierwszych 24 godz. po przerwaniu leczenia istnieje ryzyko ponownej aktywacji procesów krzepnięcia, a tym samym przejściowy wzrost ryzyka nawrotu niedokrwienia [147].

Efekty leczenia

Łączna analiza sześciu badań oceniających krótkotrwałe leczenie UFH w porównaniu z placebo lub grupą kontrolną nieotrzymującą żadnej terapii wykazała znaczne, 33% zmniejszenie ryzyka zgonu i MI (OR 0,67, 95% CI 0,45–0,99, $p=0,045$) [148]. W całości korzystny efekt terapii był wynikiem redukcji ryzyka MI. Jeżeli do wspomnianej analizy włączy się dane z badania FRISC, w którym porównywano LMWH z placebo, zakres redukcji ryzyka jest jeszcze większy (Rycina 3.). W badaniach, w których oceniano skojarzone leczenie



Rycina 3. Zgony, zawały mięśnia sercowego i poważne krwawienia w okresie stosowania leku testowego w klinicznych badaniach z randomizacją, oceniających heparynę niefrakcjonowaną/drobnocząsteczkową (czarne słupki) vs leczenie kontrolne (białe słupki)

MI – zawał serca, KNTR – leczenie kontrolne, NNT – liczba chorych, których należy leczyć, by zapobiec jednemu zdarzeniu klinicznemu

UHF i ASA względem monoterapii ASA u chorych z NSTE-ACS, obserwowano trend ku lepszym wynikom terapii w grupie UHF plus ASA, jednak ceną był wzrost ryzyka krwawień. Nawracające incydenty wieńcowe po zaprzestaniu leczenia heparyną tłumaczą, dlaczego – z wyjątkiem chorych poddanych rewaskularyzacji przed odstawieniem leku – u pozostałych pierwotne korzyści z leczenia z czasem zanikają [148–150] (Rycina 3.).

5.2.2. Heparyna drobnocząsteczkowa

Farmakologia

Heparyna drobnocząsteczkowa to klasa pochodnych heparyny o ciężarze cząsteczkowym 2000–10 000 Daltonów. Heparyny drobnocząsteczkowe mają lepsze właściwości farmakologiczne niż UFH. Łączą się z antytrombiną poprzez sekwencje pentasacharydowe, co stanowi podstawę ich aktywności anty-Xa. Działanie anty-IIa LMWH jest słabsze niż UFH i zależy od masy cząsteczkowej – im jest ona większa, tym silniej LMWH hamuje aktywność czynnika IIa. Do zalet LMWH należy prawie całkowite wchłanianie się leku po podaniu podskórnym, słabsze wiązanie się z białkami, słabsze aktywowanie płytek krwi, a co za tym idzie – bardziej przewidywalna zależność efektu od dawki [145, 146]. Ponadto stosowanie LMWH wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia trombocytopenii indukowanej heparyną (HIT), ponieważ drobnocząsteczkowa heparyna w mniejszym stopniu wchodzi w interakcje z czynnikiem płytkowym 4 (PF4) (patrz 6.2. Trombocytopenia). Przynajmniej częściowo LMWH wydalają się przez nerki, dlatego nie należy jej stosować w wypadku niewydolności nerek z CrCl <30 ml/min (w niektórych krajach, np. w Stanach Zjednoczonych, w razie niewydolności nerek zaleca się korektę dawkowania – patrz 7.4. Przewlekła choroba nerek).

Dawki LMWH stosowane w leczeniu NSTE-ACS zależą od masy ciała chorego i są podobne do stosowanych w terapii zatorowości na podłożu zakrzepicy żyłnej (VTE), czyli wyższe niż w profilaktyce zakrzepicy żył głębokich (DVT). W celu zapewnienia odpowiedniego poziomu działania anty-Xa, u chorych z NSTE-ACS lek najczęściej podaje się podskórnym w odstępach 12-godzinnych [149, 151–155]. W wypadku chorych wysokiego ryzyka niektórzy autorzy zalecają dodatkowo podanie dożylnie jednorazowej dawki wstępnej [151]. Na podstawie danych z badań nad VTE ustalono, że zakres terapeutyczny aktywności anty-Xa wynosi 0,6–1,0 IU/ml, przy czym nie stwierdzono wyraźnej zależności między jego poziomem a wynikami terapii. Jednak gdy aktywność anty-Xa przekracza 1,0 IU/ml, zwiększa się ryzyko krwawienia [145, 146]. W badaniu TIMI-11A, w którym

dawka enoksaparyny wynosiła 1,5 mg/kg dwa razy dziennie, u chorych, u których doszło do poważnego krwawienia, aktywność anty-Xa wynosiła 1,8–2,0 IU/ml. Nadmierna częstość występowania krwawień doprowadziła do zmniejszenia dawkowania leku [156]. W wypadku stosowanych obecnie w praktyce klinicznej dawek nie ma potrzeby monitorowania aktywności anty-Xa. Wyjątek stanowią szczególne grupy chorych, a więc pacjenci z niewydolnością nerek oraz osoby otyłe.

Terapię LMWH można przedłużyć bez unieruchamiania pacjenta [153, 157]. Pozwala to kontynuować leczenie do czasu podjęcia decyzji o wczesnej koronarografii [153]. Ponieważ wydłużenie czasu podawania leku nie powoduje lepszej ochrony przed incydentami niedokrwiennymi, a zwiększa częstość krwawień, zaleca się, by terapię LMWH zakończyć z chwilą wypisania chorego ze szpitala [157]. Ryzyko krwawienia podczas stosowania LMWH zależy od dawki i jest wyższe u osób starszych, u kobiet, u osób bardzo szczupłych, w wypadku upośledzenia funkcji nerek oraz wykonywania zabiegów interwencyjnych [146].

Efekty leczenia

Skuteczność LMWH u chorych z NSTE-ACS otrzymujących ASA oceniano względem placebo w badaniu FRISC [157] z dalteparyną w dawce 120 U/kg podawaną dwa razy dziennie oraz jeszcze w jednym małym badaniu [158]. Wyniki tych badań wskazują na znaczącą redukcję ryzyka zgonu i MI, czemu towarzyszy umiarkowany wzrost ryzyka krwawienia. W kilku próbach klinicznych oceniono poddano względną skuteczność i bezpieczeństwo różnych LMWH w porównaniu z UFH. Wykazano, że dalteparyna i nadroparyna są tak samo skuteczne i bezpieczne jak UFH w terapii chorych otrzymujących ASA [155, 159]. Skuteczność dalteparyny okazała się wyższa u chorych z podwyższonym stężeniem troponinu niż u chorych z ujemnym wynikiem testu na troponiny [160]. Celem kilku badań było porównanie enoksaparyny z UFH. W ESSENCE oraz TIMI-11B nie zachęcano klinicystów do stosowania strategii leczenia inwazyjnego i w konsekwencji częstość rewaskularyzacji w obu badaniach była mała w porównaniu z obecną praktyką kliniczną [151, 152].

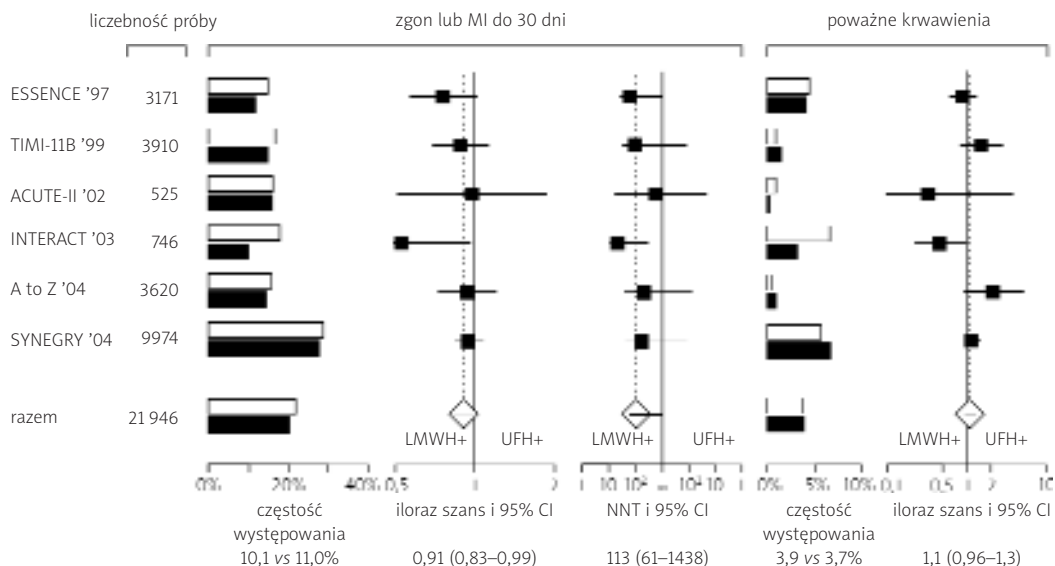
Zbiorna analiza wspomnianych dwóch badań wykazała istotne zmniejszenie ryzyka zgonu i MI pod koniec okresu obserwacji osiągnięte za cenę znamiennego wzrostu częstości niewielkich (ale nie poważnych) powikłań krwotocznych. W INTERACT oraz ACUTE-2 porównywano schemat leczenia obejmujący enoksaparynę plus eptifibatyd lub tirofiban ze schematem uwzględniającym UFH plus eptifibatyd lub tirofiban u chorych stosujących ASA [161–163]. Ich moc statystyczna była jednak zbyt mała, stąd nie można wyciągać wiarygodnych

wniosków co do ewentualnej wyższości schematu z enoksaparyną nad schematem z UFH pod względem skuteczności/profilu bezpieczeństwa. W badaniu A to Z leczenie enoksaparyną i tirofibanem okazało się nie gorsze niż leczenie UFH i tirofibanem [161]. Badanie SYNERGY było największą próbą kliniczną porównującą enoksaparynę z UFH we współczesnej terapii cechującej się częstym wykorzystywaniem leczenia inwazyjnego, PCI/rewaskularyzacji, implantacji stentów oraz aktywnym leczeniem przeciwplatek za pomocą ASA, klopidogrelu i – w dużym odsetku przypadków – inhibitorów receptorów glikoproteiny IIb/IIIa (GP IIb/IIIa). Włączono do niego 10 027 chorych wysokiego ryzyka poddawanych wcześniej inwazyjnej diagnostyce i ewentualnie rewaskularyzacji, spośród których 76% otrzymywało przed randomizacją leki przeciwzakrzepowe. Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości zgonów i MI w okresie pierwszych 30 dni między grupą enoksaparyny i UFH (14,0 vs 14,5%, OR 0,96, 95% CI 0,86–106, p=NS) [164]. U leczonych enoksaparyną częściej występowały krwawienia, istotność statystyczną uzyskała różnica występowania poważnych krwawień wg kryteriów TIMI (9,1 vs 7,6%, p=0,008), natomiast statystycznie nieistotna była większa częstość ciężkich krwawień wg kryteriów GUSTO (2,7 vs 2,2%, p=0,08) oraz przetoczeń (17,0 vs 16,0%, p=0,16).

Metaanaliza sześciu omówionych wyżej badań z łączną liczbą 21 946 chorych nie wykazała istotnej różnicy śmiertelności w okresie 30 dni między grupami,

w których stosowano UFH lub enoksaparynę (3,0 vs 3,0%, OR 1,00, 95% CI 0,85–1,17, p=NS) [165]. W grupie enoksaparyny obserwowano istotne zmniejszenie częstości występowania złożonego punktu końcowego obejmującego zgon i MI do 30 dni w porównaniu z grupą UFH (10,1 vs 11,0%, OR 0,91, 95% CI 0,83–0,99). Analiza podgrup *post hoc* wykazała istotną redukcję częstości zgonów lub MI do 30 dni wśród chorych leczonych enoksaparyną, którzy nie otrzymywali UFH przed randomizacją, w porównaniu z grupą chorych otrzymujących UFH (odpowiednio 8,0 vs 9,4%, OR 0,81, 95% CI 0,70–0,94). Nie odnotowano istotnych różnic częstości przetoczeń krwi (7,2 vs 7,5%, OR 1,01, 95% CI 0,89–1,14) czy poważnych krwawień (4,7 vs 4,5%, OR 1,04, 95% CI 0,83–1,30) do 7. dnia po randomizacji w ogólnej populacji chorych uczestniczących w tych badaniach, a także w grupie pacjentów, którzy nie otrzymywali przed randomizacją leków przeciwzakrzepowych (Rycina 4).

W wielu prowadzonych ostatnio próbach klinicznych i badaniach obserwacyjnych enoksaparynę stosowano razem z ASA i tienopirydynami, a ich wyniki nie potwierdzają obaw o bezpieczeństwo takiej terapii, szczególnie w zakresie występowania powikłań krwotocznych [164, 167]. Ponieważ jednak ocena ryzyka krwawień wynikającego ze stosowania wspomnianej kombinacji różnych leków przeciwzakrzepowych nie stanowiła głównego celu tych badań, trudno na ich podstawie wyciągać wiążące wnioski na temat bezpie-



Rycina 4. Zgony, zawały serca i poważne krwawienia do 30 dni w badaniach klinicznych z randomizacją oceniających enoksaparynę (czarne słupki) vs heparyna niefrakcjonowana (białe słupki)

MI – zawał serca, LMWH – enoksaparyna, UFH – heparyna niefrakcjonowana, NNT – liczba chorych, których należy leczyć, by zapobiec jednemu zdarzeniu klinicznemu

czeństwa. Niemniej na podstawie danych z rejestrów ustalono, że jednoczesne stosowanie kilku leków przeciwzakrzepowych jest czynnikiem prognostycznym zwiększonego ryzyka krwawienia [168] (patrz 6.1. Powikłania krwotoczne). W kilku badaniach klinicznych lub obserwacyjnych oceniano też stosowanie enoksaparyny i innych LMWH, w większości przypadków bez modyfikowania dawek, w połączeniu z inhibitorami receptorów GP IIb/IIIa. Nie odnotowano w nich powikłań wynikających z krwawienia, z wyjątkiem badania SYNERGY. W badaniu tym obserwowano większą częstość krwawień w grupie enoksaparyny w porównaniu z UFH, do czego mogło się jednak przyczynić częste stosowanie leków przeciwzakrzepowych przed randomizacją oraz ich zmienianie [161–165, 169–171]. W badaniu INTERACT wykazano większą skuteczność eptifibatydu i enoksaparyny niż eptifibatydu i UFH u chorych stosujących ASA, jednak liczebność grup badanych była zbyt mała, by można było na tej podstawie formułować jakiegokolwiek wiążące wnioski [163].

Dane z rejestrów wskazują, że stosowanie enoksaparyny w niewyselekcjonowanej grupie chorych z NSTEMI-ACS może istotnie zmniejszać ryzyko zgonu lub MI w porównaniu z UFH [172].

5.2.3. Inhibitory czynnika Xa

Farmakologia

Jedyny wybiórczy inhibitor czynnika Xa dostępny w praktyce klinicznej to fondaparinux, syntetyczny pentasacharyd stworzony na podstawie sekwencji UFH wiążącej antytrombinę. Wybiórczo, w powiązaniu z antytrombiną hamuje aktywność czynnika Xa, zależnie od dawki powstrzymuje wytwarzanie trombiny, nie wpływając na aktywność samych cząsteczek trombiny. Po wstrzyknięciu podskórnym jego biodostępność wynosi 100%, a czas półtrwania 17 godz., dzięki czemu można go podawać raz na dobę. Wydalany jest głównie przez nerki. Stosowanie fondaparinuxu jest przeciwwskazane w razie zmniejszenia CrCl <30 ml/min. Lek jest niewrażliwy na inaktywację przez białka neutralizujące heparynę uwalniane przez płytki. Ponieważ nie indukuje powstawania kompleksów heparyna-PF4, bardzo mało prawdopodobne jest, by lek ten mógł wywołać HIT. Jak dotąd nie opisano ani jednego przypadku tego powikłania po stosowaniu fondaparinuxu, nawet agresywnym, w ramach profilaktyki i leczenia VTE. Dlatego nie ma potrzeby kontrolowania liczby płytek podczas terapii. W ACS zaleca się stosowanie stałej dawki 2,5 mg. Nie zachodzi też konieczność modyfikowania dawki ani monitorowania poziomu aktywności anty-Xa. Fondaparinux nie wpływa istotnie na typowe mierniki aktywności antykoagulacyjnej, takie jak aPTT, czas ak-

tywowanego krzepnięcia (ACT), czas protrombinowy oraz trombinowy.

Badania kliniczne wykazały przewagę tego leku nad UFH i LMWH w profilaktyce DVT u chorych poddawanych zabiegom ortopedycznym i ogólnochirurgicznym, u chorych z ostrymi schorzeniami internistycznymi, a także w terapii VTE. W dwóch niewielkich badaniach II fazy stosowanie fondaparinuxu zamiast enoksaparyny lub UFH w NSTEMI-ACS [173] i podczas zabiegów PCI [174] dało obiecujące rezultaty.

Efekty leczenia

Jak wynika z badania z podwójnie ślełą próbą, w którym oceniano różne dawki fondaparinuxu względem enoksaparyny w grupie 1147 chorych z NSTEMI-ACS, dawka 2,5 mg tego leku ma najbardziej korzystny profil skuteczności i bezpieczeństwa w porównaniu z dawką 4, 8, i 12 mg oraz z enoksaparyną 1 mg/kg podawaną dwa razy dziennie, i na tej podstawie podjęto decyzję o zastosowaniu takiej właśnie dawki leku w planowanych badaniach III fazy [173]. Fondaparinux w dawce 2,5 oraz 5 mg oceniano też w badaniu II fazy u chorych poddawanych PCI, porównując go z UFH. Stwierdzono, że oba leki cechują się podobną skutecznością i bezpieczeństwem stosowania [174]. Zarówno w grupie UFH, jak i fondaparinuxu odnotowano przypadki wytworzenia się skrzepliny na cewniku, przy czym w drugiej grupie były one częstsze. Rodzaj stosowanego leku nie wpłynął na częstość zdarzeń klinicznych, w tym MI, w okresie okołozabiegowym, jednak moc statystyczna tego badania była zbyt mała, by mogło ono ujawnić istotne różnice częstości występowania takich incydentów [174].

W badaniu OASIS-5 [175, 176] 20 078 chorych z NSTEMI-ACS zgodnie z zasadami randomizacji przydzielono do leczenia fondaparinuxem podawanym podskórnym w dawce 2,5 mg raz dziennie lub enoksaparyną w dawce 1 mg/kg dwa razy dziennie przez maksymalnie 8 dni (średnio 5,2 vs 5,4 dnia). Główny złożony punkt końcowy, obejmujący zgon, MI i przypadki oporne na leczenie niedokrwienia, w okresie 9 dni wystąpił u 5,7% chorych w grupie enoksaparyny i 5,8% – w grupie fondaparinuxu (HR 1,01, 95% CI 0,90–1,13). Górna granica przedziału ufności znalazła się na poziomie o wiele niższym niż wartość 1,185 uznana w założeniach za wskaźnik świadczący o tym, że badany lek nie ustępuje enoksaparynie ($p=0,007$). Jednocześnie terapia fondaparinuxem wiązała się z o połowę mniejszą częstością poważnych krwawień niż w grupie enoksaparyny (2,2 vs 4,1%, HR 0,52, 95% CI 0,44–0,61, $p < 0,001$). Na korzyść nowego leku przemawiał też złożony wskaźnik ogólnej skuteczności klinicznej, uwzględniający zgon, MI, przypadki oporne na

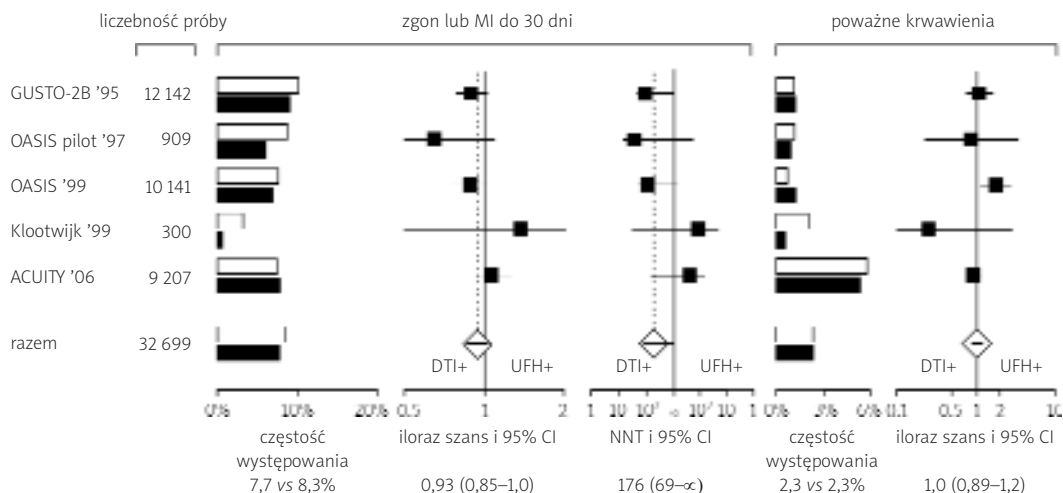
leczenie niedokrwienia i poważnych krwawień, wynoszący 7,3% w porównaniu z 9,0% dla enoksaparyny (HR 0,81, 95% CI 0,73–0,89, $p < 0,001$). Wystąpienie poważnego krwawienia okazało się niezależnym czynnikiem prognostycznym w odniesieniu do śmiertelności odległej, która istotnie się zmniejszyła w wyniku zastosowania fondaparinuksu, zarówno w okresie pierwszych 30 dni (2,9 vs 3,5%, HR 0,83, 95% CI 0,71–0,97, $p=0,02$), jak i 6 mies. (5,8 vs 6,5%, HR 0,89, 95% CI 0,80–1,00, $p=0,05$). Częstość występowania łącznie zgonów, MI i udarów mózgu w okresie 6 mies. była istotnie mniejsza w grupie fondaparinuksu (11,3 vs 12,5%, HR 0,89, 95% CI 0,82–0,97, $p=0,007$). Tak więc dla uniknięcia jednego zgonu lub zgonu/MI w okresie 30 dni należało poddać terapii fondaparinuksiem 167 chorych, a dla uniknięcia jednego poważnego krwawienia – 53. Wśród chorych poddanych PCI w grupie fondaparinuksu odnotowano w okresie 9 dni istotnie niższy odsetek ciężkich powikłań krwotocznych (w tym związanych z dostępem naczyniowym) – 2,3 vs 5,1% w grupie enoksaparyny (HR 0,45, 95% CI 0,34–0,59, $p < 0,001$) [176]. W obu grupach podczas PCI odnotowano przypadki powstawania skrzepliny na cewniku, znacząco częściej jednak u chorych otrzymujących fondaparinuks (patrz 5.2.6. Leczenie przeciwzakrzepowe podczas przezskórnych interwencji wieńcowych). Z badania OASIS-5 wynika, że jeśli fondapari-

nuks jest wybrany jako lek przeciwzakrzepowy, terapię należy prowadzić do 5 dni lub do wypisania ze szpitala. Lek ten nie może być stosowany jako jedyny środek przeciwzakrzepowy podczas zabiegów PCI (patrz 5.2.6. Leczenie przeciwzakrzepowe podczas przezskórnych interwencji wieńcowych).

5.2.4. Bezpośrednie inhibitory trombiny

Farmakologia

Bezpośrednie inhibitory trombiny (DTI) wiążą się bezpośrednio z trombiną (czynnik IIa) i w ten sposób nie dopuszczają do przekształcenia się fibrynogenu we włóknik. Leki te inaktywują trombinę związaną z włóknikiem oraz wolną, w fazie płynnej. Ponieważ nie wiążą się z białkami osocza, ich efekt antykoagulacyjny jest bardziej przewidywalny. W przeciwieństwie do heparyny nie wchodzi też w interakcje z PF4. Modelowym związkiem dla tej grupy leków jest hirudyna uzyskiwana z pijawek lekarskich (*Hirudo medicinalis*). Obecnie dostępnych jest kilka DTI (hirudyna, argatroban, bivalirudyna). Hirudyna i jej pochodne są wydalane przez nerki. Hirudyna oraz bivalirudyna wydłużają aPTT i ACT. Wyniki testów koagulacji dobrze korelują z ich stężeniem w osoczu. Dlatego do monitorowania aktywności antykoagulacyjnej tych związków można stosować wymienione testy.



Rycina 5. Zgony, zawały serca i poważne krwawienia do 30 dni w badaniach klinicznych z randomizacją, oceniających bezpośrednie inhibitory trombiny (czarne słupki) vs heparyna niefrakcjonowana/drobnocząsteczkowa (białe słupki)

MI – zawał serca, DTI – bezpośrednie inhibitory trombiny, UFH – heparyna niefrakcjonowana, NNT – liczba chorych, których należy leczyć, by zapobiec jednemu zdarzeniu klinicznemu

(Dla ACUTY pokazano grupy leczenia niefrakcjonowaną heparyną/heparyną drobnocząsteczkową i bivalirudyną; w obu grupach stosowano też inhibitory receptorów GP IIb/IIIa. Dodatkowo, złożony punkt końcowy powikłań niedokrwiniennych obejmuje nieplanowaną rewaskularyzację)

Efekty terapeutyczne

W kilku szeroko zakrojonych badaniach klinicznych z randomizacją porównywano dożylnie leczenie hirudyną z terapią opartą na wlewie UFH pod kontrolą aPTT. Metaanaliza wszystkich tych prób klinicznych wykazała, że w porównaniu z heparyną stosowanie hirudyny wiąże się z istotnie rzadszym występowaniem zdarzeń klinicznych [149, 177, 178] (Rycina 5.). Różnice te zanikają jednak w obserwacji odległej. Co więcej, podawanie hirudyny jako leku pierwszego rzutu w NSTEMI-ACS wiązało się z większą częstością krwawień (1,7 vs 1,3%, OR 1,28, 95% CI 1,06–1,55) [177] i dlatego hirudyna nie została dopuszczona do stosowania w tym wskazaniu. W pojedynczym badaniu [179] stosowanie biwalirudyny podczas PCI w porównaniu ze stosowaniem UFH istotnie zmniejszyło częstość poważnych zdarzeń sercowych – zgonów, MI lub powtórnych rewaskularyzacji (6,2 vs 7,9%; OR 0,78% CI 0,62–0,99, $p=0,039$) oraz krwawień (3,5 vs 9,3%; OR 0,34, 95% CI 0,26–0,45, $p < 0,001$; biwalirudyna vs UFH) w okresie 7 dni. Nieco później wykazano, że biwalirudyna w skojarzeniu z krótkotrwałym leczeniem inhibitorem receptorów GP IIb/IIIa nie ustępuje skutecznością terapii opartej na UFH i inhibitorze receptorów GP IIb/IIIa w profilaktyce incydentów niedokrwienia podczas zabiegów PCI, a jednocześnie wiąże się z istotnie mniejszym ryzykiem poważnych powikłań krwotocznych (2,4 vs 4,1%, $p < 0,001$, biwalirudyna vs UFH; oba z inhibitorem receptorów GP IIb/IIIa) [180, 181]. Obecnie zaleca się stosowanie biwalirudyny jako alternatywnego leku przeciwzakrzepowego u chorych poddawanych pilnym lub planowym zabiegom PCI [182]. Hirudynę, biwalirudynę i argatroban stosuje się w leczeniu HIT powikłanej incydentami zakrzepowymi [183–185].

Badanie ACUITY przeprowadzono zgodnie z zasadami randomizacji, lecz bez zaślepienia próby, z udziałem 13 819 chorych z NSTEMI-ACS umiarkowanego lub wysokiego ryzyka, u których planowano leczenie inwazyjne [186, 187]. Z góry zaplanowano ocenę trzech głównych punktów końcowych dla 30-dniowej obserwacji, przy czym nie wszystkie obejmowały wystarczająco „twarde” zdarzenia: złożony punkt końcowy powikłań niedokrwiennych (wszystkie zgony, MI lub nieplanowana rewaskularyzacja z powodu niedokrwienia), poważne krwawienia (z wyłączeniem związanych z CABG) oraz zbilansowany efekt kliniczny (ang. *net clinical outcome* – złożony punkt końcowy powikłań niedokrwiennych lub poważne krwawienia). Przez poważne krwawienia rozumiano krwawienia śródczaszkowe i do gałki ocznej, krwotoki w miejscu dostępu naczyniowego wymagające leczenia interwencyjnego, powstanie krwiaka o średnicy >5 cm, obniżenie stężenia hemoglobiny o >4 g/dl bez

jawnego krwawienia lub >3 g/dl z jawnym krwawieniem, reoperację z powodu krwawienia lub przetoczenie. Pewnych elementów tej definicji, np. obecności krwiaka o średnicy >5 cm, nigdy wcześniej nie stosowano do definiowania poważnych krwawień. Elementy te mogły się przyczynić do zafałszowania oceny w warunkach badania prowadzonego bez ślepej próby.

Chorych losowo, bez zaślepienia, przydzielono do jednej z trzech grup: standardowego leczenia skojarzonego UFH lub LMWH w połączeniu z inhibitorem receptorów GP IIb/IIIa (ramię kontrolne) ($n=4603$), biwalirudyny z inhibitorem receptorów GP IIb/IIIa ($n=4604$) lub samej biwalirudyny ($n=4612$). W odniesieniu do złożonego punktu końcowego powikłań niedokrwiennych z góry sformułowano hipotezę, wg której terapia badana nie ustępuje terapii kontrolnej dla granicy 1,25, planując porównanie względnej skuteczności leczenia w dwóch grupach testowych z grupą kontrolną. W grupach, w których stosowano inhibitory receptorów GP IIb/IIIa, wg losowego doboru podawano je albo wyprzedzająco, przed cewnikowaniem, albo po koronarografii, przed próbą PCI. W procesie randomizacji uwzględniono wstępne leczenie kłopotogrelem. Leczeniu temu poddano przed PCI 62,3% chorych. Koronarografię wykonano u 98,9% chorych, PCI u 56,3%, a CABG – u 11,1%, natomiast bez rewaskularyzacji pozostało 32,6% chorych. Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie złożonego punktu końcowego powikłań niedokrwiennych do 30 dni między standardową terapią UFH/LMWH plus inhibitory receptorów GP IIb/IIIa i leczeniem skojarzonym biwalirudyną oraz inhibitorami receptorów GP IIb/IIIa (7,3 vs 7,7%, RR 1,07, 95% CI 0,92–1,23, $p=0,39$), podobnie jak w wypadku poważnych krwawień (5,7 vs 5,3%, RR 0,93, 95% CI 0,78–1,10, $p=0,38$). Wykazano, że monoterapia biwalirudyną nie ustępuje leczeniu standardowemu UFH/LMWH w skojarzeniu z inhibitorami receptorów GP IIb/IIIa pod względem skuteczności ocenianej na podstawie występowania powikłań niedokrwiennych (7,8 vs 7,3%, RR 1,08, 95% CI 0,93–1,24, $p=0,32$), przy jednocześnie istotnie mniejszej częstości poważnych krwawień (3,0 vs 5,7%, RR 0,53, 95% CI 0,43–0,65, $p < 0,001$). Dlatego częstość występowania zdarzeń tworzących zbilansowany efekt kliniczny w okresie 30 dni była istotnie mniejsza w grupie monoterapii biwalirudyną niż w grupie leczenia UFH/LMWH plus inhibitorami receptorów GP IIb/IIIa (10,1 vs 11,7%, RR 0,86; 95% CI 0,77–0,94, $p=0,015$). Trzeba podkreślić, że ok. 41% chorych uczestniczących w badaniu ACUITY miało prawidłowe stężenie troponin. Dlatego w dwóch grupach, w których UFH/LMWH lub biwalirudynę łączono z inhibitorami receptorów GP IIb/IIIa, u chorych z ujemnymi troponinami prawdopodobnie zwiększyło się ryzyko krwawień

bez jakichkolwiek korzyści po stronie redukcji niedokrwienia. Możliwe, że dzięki temu stosowanie samej biwalirudyny okazało się najbardziej korzystne. Efekty terapeutyczne stosowania samej biwalirudyny w odniesieniu do zbilansowanego efektu klinicznego były podobne w większości wyjściowo zdefiniowanych podgrup, obejmujących chorych z dodatnim wynikiem oznaczeń biomarkerów, osoby poddawane PCI, pacjentów, u których losowo stosowano wczesne lub opóźnione leczenie inhibitorami receptorów GP IIb/IIIa, oraz poddanych lub nie wczesnej koronarografii. Jednak w grupie chorych, u których przed PCI nie zastosowano wstępnego leczenia kłopidogrelem, w wypadku monoterapii biwalirudyną odnotowano znamienne większą częstość zdarzeń tworzących złożony punkt końcowy powikłań niedokrwiennych w stosunku do leczenia UFH/LMWH plus inhibitorami receptorów GP IIb/IIIa (9,1 vs 7,1%, RR 1,29, 95% CI 1,03–1,63), z graniczną znamiennością statystyczną ($p=0,054$) różnic między wstępnym leczeniem kłopidogrelem i efektem samej biwalirudyny. Brak skuteczności u chorych nieotrzymujących wcześniej kłopidogrelu sugeruje, że w dalszym ciągu podczas wykonywania PCI należy stosować silne leczenie przeciwplatekcyjne. Obserwacje te są zgodne z wynikami badania ISAR-REACT 2, które wskazują, że dołączenie do terapii ASA i kłopidogrelem inhibitora antagonistów GP IIb/IIIa przynosi korzyści kliniczne u chorych z NSTEMI-ACS i dodatkimi troponinami [188]. Patrząc wstecz, nasuwa się refleksja, że (być może) w wypadku złożonego punktu końcowego powikłań niedokrwiennych marginesy dla potwierdzenia skuteczności leczenia testowego nie gorszej niż skuteczność leczenia kontrolnego ustalono zbyt liberalnie, nie kierując się ściśle zaleceniami instytucji regulatorowych [189–197].

Redukcja ryzyka krwawienia podczas stosowania samej biwalirudyny w porównaniu z leczeniem UFH/LMWH plus inhibitorami receptorów GP IIb/IIIa była znamienne statystycznie we wszystkich podgrupach z wyjątkiem chorych poddanych CABG. Inaczej niż w OASIS-5, zmniejszenie częstości krwawień w grupie monoterapii biwalirudyną nie przełożyło się na redukcję ryzyka zgonu czy powikłań niedokrwiennych w okresie 30-dniowej obserwacji.

5.2.5. Antagoniści witaminy K

Antagoniści witaminy K (VKA) działają przeciwzakrzepowo, zaburzając wątrobowy metabolizm witaminy K, wskutek czego wytwarzane są białka częściowo lub całkowicie pozbawione grup karboksylowych o zmniejszonej aktywności koagulacyjnej. Efekt terapeutyczny VKA obserwuje się dopiero po 3–5 dniach ich podawania. Stąd też są one nieprzydatne w ostrej fazie NSTEMI-ACS.

By zapewnić skuteczność antykoagulacyjną leczenia bez nadmiernego wzrostu ryzyka krwawienia u chorych z MI, konieczne jest monitorowanie czasu protrombinowego i takie dawkowanie leków, by międzynarodowy wskaźnik protrombinowy (INR) utrzymywał się na poziomie 2,0–3,0 [198]. Skuteczność leczenia wymaga ciągłego monitorowania, ponieważ na efektywność antykoagulacji wpływa dieta oraz interakcje między stosowanymi lekami. Wykazano, że stosowanie VKA, szczególnie w połączeniu z ASA, jest skuteczniejsze niż monoterapia ASA w długofalowej profilaktyce zgonów, ponownych MI i udarów mózgu [199], jednak za cenę wyższego ryzyka poważnych krwawień [200]. Warunkiem uzyskania większej skuteczności i bezpieczeństwa leczenia VKA w połączeniu z ASA w porównaniu z monoterapią ASA jest ścisłe stosowanie się chorych do zaleceń terapeutycznych [201]. Obecnie, w erze skojarzonego leczenia ASA i kłopidogrelem u chorych z NSTEMI-ACS, leki z grupy antagonistów witaminy K stosuje się głównie w razie obecności innych wskazań do leczenia przeciwzakrzepowego, np. migotania przedsionków lub po wszczępieniu mechanicznej zastawki serca.

Nadal nie określono optymalnego sposobu leczenia przeciwzakrzepowego po PCI u chorych stosujących wcześniej takie leczenie, np. z powodu migotania przedsionków. Dołączenie ASA i kłopidogrelu do VKA zwiększa ryzyko krwawienia, natomiast zaniechanie leczenia przeciwplatekcyjnego zwiększa zagrożenie incydentami zakrzepowymi, zwłaszcza jeżeli choremu wszczępieno stent. Przerwanie leczenia VKA grozi natomiast wystąpieniem powikłań zakrzepowo-zatorowych. Brakuje danych z badań klinicznych z randomizacją, na podstawie których można by określić optymalny sposób leczenia takich chorych, a możliwość ich przeprowadzenia wydaje się ograniczona. Dlatego decyzje terapeutyczne były i są podejmowane na zasadzie zindywidualizowanej oceny. Należy w niej uwzględnić podstawowe czynniki ryzyka krwawienia i powikłań zakrzepowo-zatorowych. Jak wynika z doświadczenia klinicznego, łączenie leków przeciwplatekcyjnych z VKA prowadzi do tylko umiarkowanego wzrostu ryzyka krwawienia u osób w podeszłym wieku, pod warunkiem że udaje się u nich uzyskać ścisłą kontrolę INR [200, 202] (zalecenia dotyczące skojarzonego leczenia VKA i dwoma lekami przeciwplatekcyjnymi – patrz 5.3.4. Oporność na leki przeciwplatekcyjne/interakcje lekowe). U chorych, u których podczas stosowania VKA wystąpił ACS, należy się wstrzymać z wdrożeniem leczenia przeciwzakrzepowego zalecanego w ostrej fazie niedokrwienia (UFH, LMWH, fondaparinux lub biwalirudyna) do czasu uzyskania wyniku INR $<2,0$. Nie zaleca się odwracania działania przeciwzakrzepowego za pomocą suplementacji witaminy K, chyba że zmusza do tego wystąpienie powikłań krwotocznych.

5.2.6. Leczenie przeciwzakrzepowe podczas przezskórnych interwencji wieńcowych u chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi bez uniesienia odcinka ST

Od samego początku standardem leczenia podczas PCI było stosowanie leków przeciwplatek i antykoagulacji układowej za pomocą UFH [182]. Na podstawie empirycznych doświadczeń obecnie zaleca się podanie dożylnie UFH w jednorazowej dawce 100 IU/kg lub 50–60 IU/kg, jeżeli zastosowano też inhibitor receptorów GP IIb/IIIa [182]. Skuteczność przeciwzakrzepową UFH kontroluje się za pomocą ACT. Zależność między ACT i częstością zdarzeń klinicznych, a także faktyczna przydatność monitorowania ACT, wciąż jednak rodzi kontrowersje.

Wykazano, że w sytuacji planowego PCI bezpośrednie hamowanie aktywności trombiny za pomocą biwalirudyny w połączeniu z krótkim wlewem inhibitora receptorów GP IIb/IIIa jest przynajmniej tak samo skuteczne jak leczenie UFH/LMWH w połączeniu z inhibitorem receptorów GP IIb/IIIa, a jednocześnie wiąże się z mniejszym ryzykiem krwawienia [181]. W badaniu ACUITY oceniano stosowanie biwalirudyny podczas PCI w porównaniu z terapią skojarzoną UFH/LMWH lub biwalirudyną z inhibitorami receptorów GP IIb/IIIa. Jak już wspomniano, monoterapia biwalirudyną wiązała się z istotnie niższym ryzykiem krwawienia w porównaniu z terapią skojarzoną, ale jednocześnie z istotnie częstszym występowaniem incydentów niedokrwienych u chorych nieotrzymujących wstępnie kłopidogrelu [187].

Większość danych i wyników badań prowadzonych w odniesieniu do PCI, także w przebiegu NSTEMI-ACS, dotyczy stosowania UFH i biwalirudyny, więc jeżeli z powodu stanu zagrożenia życia lub niepoddającego się leczeniu niedokrwienia i/lub dławicy chorego kieruje się bezzwłocznie do pracowni hemodynamiki, jako lek pierwszego rzutu zaleca się właśnie biwalirudynę lub UFH (patrz 8. Strategie postępowania).

Podczas PCI stosuje się też LMWH, przy czym większość danych na ten temat pochodzi z badań z enoksaparyną [164, 203]. Do niedawna, ze względu na brak odpowiednich badań klinicznych, u chorych leczonych enoksaparyną, których kierowano do pracowni hemodynamiki w celu wykonania PCI, zalecano dołączenie UFH [152]. Jak jednak wynika z najnowszych badań, jeżeli PCI wykonuje się przed upływem 6–8 godz. od podania ostatniej podskórnej dawki enoksaparyny, nie ma potrzeby dodatkowego stosowania UFH. Po upływie 6–8 godz. zaleca się jednorazowe wstrzyknięcie dożylnie enoksaparyny w dawce 0,3 mg/kg [204].

W badaniu SYNERGY z udziałem 4687 chorych porównano stosowanie enoksaparyny (1 mg/kg dwa razy

dziennie) i UFH w leczeniu przeciwzakrzepowym podczas zabiegów PCI w przebiegu NSTEMI-ACS. Nie stwierdzono różnic w zakresie wyników samego PCI ani efektów klinicznych po zabiegu. W grupie enoksaparyny w porównaniu z UFH wystąpił jednak wyraźny trend wzrostu częstości krwawień (niezwiązanych z CABG poważnych krwawień wg kryteriów TIMI), do czego prawdopodobnie przyczyniło się dodatkowo zmienianie rodzaju stosowanego leku już po randomizacji [164]. Wyniki niedawno zakończonego badania STEEPLE z udziałem 3258 chorych poddawanych planowym zabiegom PCI sugerują, że stosowanie mniejszych dawek enoksaparyny jest korzystniejsze z punktu widzenia ryzyka krwawienia [205].

Enoksaparynę lub fondaparinuks stosowano podczas PCI w grupie 6239 chorych uczestniczących w badaniu OASIS-5 [176]. W porównaniu z fondaparinuksem podawanie enoksaparyny wiązało się z istotnie wyższym ryzykiem powikłań w miejscu dostępu naczyniowego (8,1 vs 3,3%, RR 0,41, 95% CI 0,33–0,51, $p < 0,001$). Zakrzepica na cewniku znacząco częściej występowała u leczonych fondaparinuksem (0,4 vs 0,9%, RR 2,25, 95% CI 1,64–7,84, $p = 0,001$; enoksaparyna vs fondaparinuks). Według protokołu OASIS-5 chorzy trafiający do pracowni hemodynamiki po upływie ponad 6 godz. od ostatniego wstrzyknięcia enoksaparyny otrzymywali dodatkową dawkę UFH. W grupie fondaparinuksu nie podawano dodatkowo UFH. Być może takie właśnie postępowanie dało efekt ochronny przed zakrzepicą na cewniku w grupie enoksaparyny. Częstsze występowanie zakrzepicy na cewniku nie wpłynęło na częstość powikłań wieńcowych związanych z PCI (8,6 vs 9,5%, RR 1,11 95% CI 0,94–1,29, $p = 0,21$, enoksaparyna vs fondaparinuks) ani na częstość zdarzeń klinicznych w okresie pierwszych 9 dni. Powikłania okołozabiegowe, a więc zgon, MI, udary mózgu i poważne krwawienia, występowały istotnie częściej po enoksaparynie niż po fondaparinuksie w okresie 9 dni (20,6 vs 16,6%, RR 0,81, 95% CI 0,73–0,90, $p = 0,001$) oraz 30 dni (11,7 vs 9,5%, RR 0,81, 95% CI 0,70–0,93, $p = 0,004$ enoksaparyna vs fondaparinuks).

Fondaparinuks podczas PCI stosowano również w badaniach ASPIRE i OASIS-6 [166, 174, 176]. W badaniu OASIS-6 także obserwowano zakrzepicę na cewniku podczas pierwotnej PCI u chorych ze STEMI [166]. Częstość zakrzepicy zredukowano w OASIS-5 i całkowicie ją wyeliminowano w OASIS-6 przez podanie UFH przed lub w trakcie PCI. W OASIS-5 dołączenie do fondaparinuksu UFH nie spowodowało zwiększenia ryzyka krwawienia, jednak by potwierdzić ostatecznie bezpieczeństwo takiej kombinacji, konieczne jest zgromadzenie danych o większej liczbie chorych [206]. Do tego czasu u chorych, którym przed PCI podano fondapari-

nuks, podczas zabiegu należy zastosować standardową dawkę UFH (50–100 IU/kg jednorazowo) [182].

Zalecenia dotyczące leczenia przeciwzakrzepowego

- Leczenie przeciwzakrzepowe zaleca się u wszystkich chorych w uzupełnieniu terapii przeciwplatekowej (I-A).
- Wybór leczenia przeciwzakrzepowego powinien się opierać na ocenie ryzyka powikłań zarówno niedokrwienne, jak i krwotocznych (I-B) (patrz 6.1. Powikłania krwotoczne, 7.4. Przewlekła choroba nerek i 7.5. Niedokrwistość).
- Dostępnych jest kilka leków przeciwzakrzepowych, a mianowicie UFH, LMWH, fondaparinux i bivalirudyna. Wybór konkretnego leku jest uzależniony od początkowej strategii postępowania (patrz 8. Strategie postępowania) (I-B).
- W razie pilnego leczenia inwazyjnego należy natychmiast rozpocząć podawanie UFH (I-C), enoksaparyny (IIa-B) lub bivalirudyny (I-B).
- Gdy sytuacja nie nagli, tak długo jak nie ma decyzji o wyborze strategii wczesnego leczenia inwazyjnego lub zachowawczego (patrz 8. Strategie postępowania), zaleca się, co następuje:
 - Należy stosować fondaparinux z uwagi na najkorzystniejszy stosunek skuteczności do bezpieczeństwa terapii (I-A) (patrz 5.2.3. Inhibitory czynnika Xa oraz 6.1. Powikłania krwotoczne).
 - Enoksaparynę, która cechuje się gorszym stosunkiem skuteczności do bezpieczeństwa niż fondaparinux, należy stosować tylko wówczas, gdy ryzyko krwawienia jest niskie (IIa-B).
 - Ponieważ nieznanym jest stosunek skuteczności i bezpieczeństwa LMWH (innych niż enoksaparyna) oraz UFH w porównaniu z fondaparinuxem, lek ten należy stawiać na pierwszym miejscu, przed wymienionymi wyżej preparatami (IIa-B).
 - Podczas zabiegów PCI należy kontynuować terapię tym samym lekiem przeciwzakrzepowym, który podano wcześniej, niezależnie od tego, czy jest to UFH (I-C), enoksaparyna (IIa-B) czy bivalirudyna (I-B), podczas gdy w wypadku fondaparinuxu konieczne jest podanie dodatkowo standardowej dawki UFH (50–100 IU/kg jednorazowo) (IIa-C).
 - Leczenie przeciwzakrzepowe można przerwać w ciągu 24 godz. od wykonania zabiegu inwazyjnego (IIa-C). U chorych leczonych zachowawczo podawanie fondaparinuxu, enoksaparyny lub innych LMWH może być kontynuowane do chwili wypisania ze szpitala (I-B).

5.3. Leki przeciwplatekowe

Aktywacja płytek krwi odgrywa kluczową rolę w patofizjologii NSTEMI-ACS. Sekwencja zdarzeń następujących po wystąpieniu pierwszych objawów NSTEMI-ACS nakazuje niezwłoczne wdrożenie leczenia przeciwplatekowego w chwili ustalenia takiego rozpoznania. Procesu aktywacji płytek nie należy postrzegać jedynie w aspekcie ostrego pęknięcia blaszki miażdżycowej, ale należy go także traktować jako czynnik sprzyjający występowaniu kolejnych zdarzeń na podłożu zjawiska aterosklerozy u chorych z wzmocnieniem procesów zapalnych w ścianie naczyniowej i krążeniu systemowym. Tym samym leczenie przeciwplatekowe jest niezbędne w terapii ostrego incydentu oraz jako przewlekła terapia podtrzymująca. Efektywne leczenie przeciwplatekowe zapewnia stosowanie leków z trzech pokrewnych, ale jednocześnie uzupełniających się grup: leków hamujących aktywność cyklooksygenazy (COX-1) (ASA), leków z grupy tienopirydyn (tiklopidyna i kłopidogrel) hamujących agregację płytek zależną od dwufosforanu adenozyliny (ADP) oraz inhibitorów receptorów GP IIb/IIIa (tirofiban, eptifibatyd, abcyksymab).

5.3.1. Kwas acetylosalicylowy

Kwas acetylosalicylowy jest nieodwracalnym inhibitorem COX-1 w płytkach krwi, przez co ogranicza wytwarzanie tromboksanu A₂ i hamuje agregację płytek. Wyniki trzech badań klinicznych zgodnie dowodzą, że ASA zmniejsza częstość zgonów i MI u chorych z niestabilną dławicą [147, 207, 208]. Metaanaliza *Anti-thrombotic Trialists Collaboration* udokumentowała 46% redukcję częstości zdarzeń naczyniowych w wyniku stosowania ASA [209]. Na podstawie jej wyników uznano, że ASA w dawce 75–150 mg jest prawdopodobnie tak samo skuteczny jak podawany w większych dawkach. Nie wykazano bowiem istotnej korelacji między dawką i skutecznością tego leku. W celu maksymalnego skrócenia czasu, jaki upływa, zanim zahamowana zostanie aktywność COX-1, zaleca się, by pierwszą dawkę leku – wynoszącą 160–325 mg – przyjąć w postaci preparatu dającego się rozgryźć, a nie tabletki dojelitowej [209]. W innej metaanalizie, do której włączono cztery badania, częstość zdarzeń naczyniowych zmniejszyła się o 53% (Rycina 6.). Alternatywną drogą podania ASA jest wstrzyknięcie dożylnie, nigdy jednak takiego leczenia nie poddano krytycznej ocenie w badaniach klinicznych.

Najczęstsze działanie niepożądane ASA to nietolerancja ze strony przewodu pokarmowego, zgłaszana przez 5–40% otrzymujących go chorych. Częstość krwawień z przewodu pokarmowego wzrasta u osób zażywających większe dawki. W badaniu CAPRIE krwawie-

nia takie, prowadzące do przerwania leczenia, wystąpiły u 0,93% chorych [210]. Nadwrażliwość („alergia”) na ASA występuje sporadycznie, jednak jej częstość określa się różnie, w zależności od manifestacji klinicznej, na podstawie której się ją rozpoznaje. W wybranych przypadkach można zastosować odczulanie [211]. Najczęściej spotyka się choroby dróg oddechowych nasilające się pod wpływem tego leku. Wysypka poaspirynowa lub inne objawy skórne występują u 0,2–0,7% osób w populacji. Groźniejsze reakcje, np wstrząs anafilaktyczny, występują niezwykle rzadko [212, 213].

W badaniu CURE chorym podawano jednocześnie klopidogrel i ASA w dawce od 75–325 mg [167]. Częstość występowania poważnych krwawień zwiększała się w miarę wzrostu dawki ASA zarówno u chorych otrzymujących ten lek w monoterapii, jak i u stosujących go w skojarzeniu z klopidogrelem. Ryzyko krwawienia było najmniejsze dla dawek nieprzekraczających 100 mg, nie potwierdzono też większej skuteczności leczenia w wypadku podawania wyższych dawek leku [214].

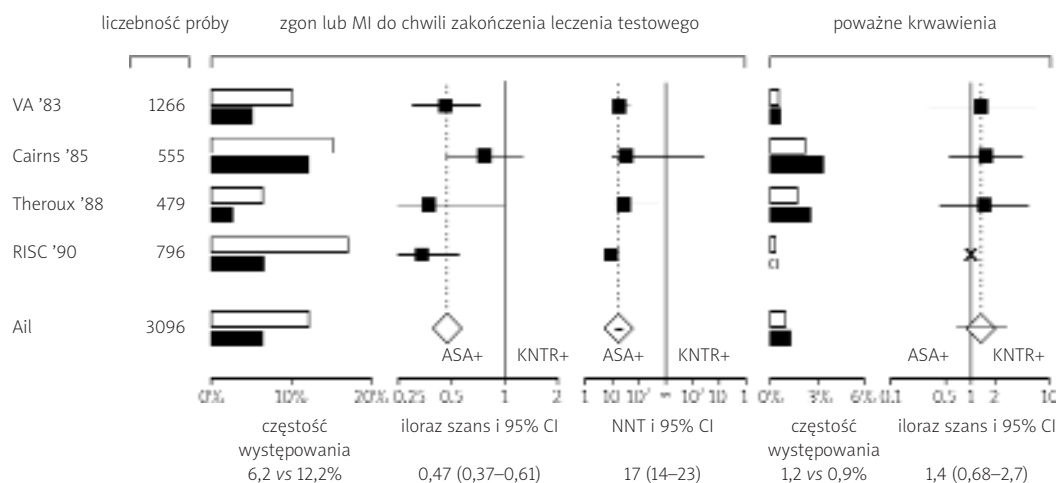
5.3.2. Tienopirydyny

Tiklopidyna i klopidogrel należą do grupy antagonistów receptorów ADP. Blokują one aktywację płytek indukowaną przez ADP poprzez swoiste hamowanie receptora P2Y12. Skuteczność tiklopidyny w leczeniu NSTEMI-ACS oceniono tylko w jednym badaniu. Udokumentowano w nim zmniejszenie o 46% ryzyka zgonu i MI w okresie 6 mies. [215]. Tym niemniej tiklopidynę stosuje się coraz rzadziej ze względu na ryzyko wystą-

pienia groźnych działań niepożądanych, szczególnie ze strony przewodu pokarmowego, oraz neutropenii lub trombocytopenii, a także ze względu na wolny początek działania. Wskutek tego z biegiem czasu tiklopidynę wyparł klopidogrel.

W badaniu CURE 12 562 chorym z NSTEMI-ACS podawano przez 9–12 mies. albo klopidogrel łącznie z ASA (75–325 mg), albo sam ASA. Oprócz konwencjonalnego leczenia farmakologicznego otrzymywali oni placebo lub klopidogrel – nasycającą dawkę 300 mg, a następnie 75 mg dziennie. W grupie aktywnej terapii odnotowano istotne zmniejszenie ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, MI bez skutku śmiertelnego lub udaru mózgu (9,3 vs 11,4%, RR 0,80, 95% CI 0,72–0,90, $p < 0,001$). Redukcja ryzyka okazała się znamienna w odniesieniu do MI, zarysował się też trend zmniejszenia ryzyka zgonu i udaru mózgu. Obserwowane różnice dotyczyły wszystkich grup ryzyka (niskiego, umiarkowanego i wysokiego), a także podgrup chorych (osoby starsze, ze zmianami ST, z lub bez podwyższonego stężenia biomarkerów sercowych, z cukrzycą). Korzystny efekt leczenia pojawia się szybko, bowiem po 24 godz. redukcja ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego, MI, udaru lub ciężkiego niedokrwienia w grupie klopidogrelu wyniosła 34% i była znamienna statystycznie (1,4 vs 2,1%, OR 0,66, 95% CI 0,51–0,86, $p < 0,01$). Efekt utrzymywał się przez cały 12-miesięczny okres trwania badania [167, 216].

Dwa inne badania na wielką skalę oceniały klopidogrel względem ASA [210] oraz klopidogrel plus ASA względem placebo plus ASA [217] w terapii przewlekłej.



Rycina 6. Zgony, zawały mięśnia sercowego i poważne krwawienia w okresie stosowania leku testowego w czterech klinicznych badaniach z randomizacją, oceniających kwas acetylosalicylowy (czarne słupki) vs leczenie kontrolne (białe słupki)

MI – zawał serca, ASA – kwas acetylosalicylowy, KNTR – leczenie kontrolne, NNT – liczba chorych, których należy leczyć, by zapobiec jednemu zdarzeniu klinicznemu

W badaniu CAPRIE porównano leczenie kłopidogrelem w dawce 75 mg raz dziennie i ASA 325 mg raz dziennie w populacji 19 185 pacjentów z udokumentowaną miażdżycą w postaci niedawno przebytego niedokrwiennego udaru mózgu, MI lub objawowej choroby tętnic obwodowych. Średni okres obserwacji wyniósł 23 mies. Stwierdzono znamienne statystycznie zmniejszenie ryzyka względnego o 8,7% w grupie kłopidogrelu względem ASA (95% CI 0,3–16,5, $p=0,043$). Nie było istotnych różnic w częstości poważnych krwawień, zwłaszcza śródczaszkowych i z przewodu pokarmowego [210].

Do badania CHARISMA włączono 15 603 osoby, wśród których było 12 153 chorych z udokumentowanymi chorobami układu krążenia, z czego 10,4% przebyło w przeszłości MI. W tej próbie klinicznej kłopidogrel lub placebo stosowano łącznie z małą dawką ASA (75–160 mg dziennie). Nie odnotowano różnic w zakresie głównego punktu końcowego (zgon sercowo-naczyniowy, MI lub udar mózgu) [217]. W z góry określonych podgrupach chorych z udokumentowanymi chorobami układu krążenia podwójne leczenie przeciwplatekawe zaowocowało istotnym zmniejszeniem częstości zdarzeń składających się na drugorzędowy złożony punkt końcowy w porównaniu z ASA (6,9 vs 7,9%, RR 0,88, 95% CI 0,77–0,99, $p=0,046$). Wystąpił nieistotny statystycznie wzrost ryzyka poważnych powikłań krwotocznych wg definicji GUSTO (1,7 vs 1,3%, RR 1,25, 95% CI 0,97–1,61, $p=0,09$). Chociaż nie ma podstaw, by zalecać długotrwałe leczenie kłopidogrelem w populacji chorych uczestniczących w badaniu CHARISMA, analizy podgrup wskazują, że u osób z udokumentowanymi chorobami układu krążenia korzyści z podwójnej terapii przeciwplatekowej mogą przewyższać ryzyko z nią związane.

Niewiele jest danych na temat skojarzonego leczenia ASA, kłopidogrelem i inhibitorami receptorów GP IIb/IIIa chorych z NSTEMI-ACS. W badaniu CURE konieczność podania inhibitora receptorów GP IIb/IIIa uznano za zastępczy marker niedokrwienia łącznie z kłopidogrelem i ASA 5,9% chorych otrzymało leki z grupy inhibitorów receptorów GP IIb/IIIa, podczas gdy w grupie placebo odsetek ten wyniósł 7,2% (RR 0,82, 95% CI 0,72–0,93, $p=0,003$). Nie podano swoistych danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności takiego potrójnego leczenia. W analizach *post hoc* badań nad PCI oraz w badaniu ISAR-REACT-2 wykazano natomiast wyższość potrójnej terapii przeciwplatekowej w profilaktyce zdarzeń niedokrwiennych bez jednoczesnego zmniejszenia bezpieczeństwa terapii [188, 218, 219] (patrz 5.3.3. Inhibitory receptorów glikoproteiny IIb/IIIa).

Trwają badania nad innymi inhibitorami receptorów P2Y₁₂, cechującymi się większym powinowactwem

i szybszym początkiem działania (np. prasugrel, cangrelor, AZD6140).

Ryzyko krwawienia

W badaniu CURE częstsze występowanie poważnych krwawień obserwowano u chorych leczonych kłopidogrelem (3,7 vs 2,7%, RR 1,38, 95% CI 1,13–1,67, $p=0,001$), jednak wzrost ryzyka powikłań krwotocznych groźnych dla życia i ze skutkiem śmiertelnym okazał się nieistotny statystycznie [167]. Krwawienia były częstsze u chorych poddawanych CABG, jednak w grupie 912 pacjentów poddanych operacji w czasie <5 dni od odstawienia kłopidogrelu różnica ta osiągnęła jedynie graniczną znamienność statystyczną (9,6 vs 6,3%, RR 1,53, 95% CI 0,97–2,40, $p=0,06$). W grupie osób, u których zabieg wykonano po 5 dniach od przerwania leczenia kłopidogrelem, nie stwierdzono istotnego zwiększenia częstości krwawień [220]. Nie jest znane antidotum odwracające działanie kłopidogrelu lub innych antagonistów receptorów ADP (patrz 6.1. Powikłania krwotoczne).

W całej grupie badanej, także u chorych poddanych rewaskularyzacji przezskórnej lub chirurgicznej, korzyści ze stosowania kłopidogrelu przewyższyły ryzyko związane z krwawieniem, o czym świadczy to, że leczenie 1000 osób zapobiegło 21 przypadkom zgonów sercowo-naczyniowych, MI lub udarów mózgu kosztem konieczności przetoczenia krwi dodatkowo 7 chorym oraz zagrożenia wystąpieniem groźnych dla życia krwawień u 4 osób [220].

Mówiąc ogólnie, korzyści z leczenia kłopidogrelem przewyższają ryzyko u wszystkich chorych z NSTEMI-ACS, nie wyłączając osób poddanych następnie CABG. Nadmierne ryzyko krwawienia u chorych kierowanych na operację można ograniczyć lub wyeliminować, przerywając stosowanie kłopidogrelu na 5 dni przed zabiegiem. Nie badano jednak, czy takie postępowanie nie zwiększa częstości powikłań w okresie ustępowania działania tego leku.

Dawkowanie kłopidogrelu

W kilku badaniach zastosowano większe dawki nasycające kłopidogrelu (zwykle 600 mg) i wszystkie one wykazały, że w porównaniu z podaniem dawki 300 mg powoduje to szybsze uzyskanie efektu antyagregacyjnego. Większych dawek nasycających kłopidogrelu w NSTEMI-ACS jednak nie oceniano w badaniach klinicznych na dużą skalę z klinicznymi punktami końcowymi. Niemniej doświadczenia zdobyte w innych sytuacjach klinicznych każą sądzić, że szybsze uzyskanie zahamowania agregacji płytek za pomocą wyższej dawki nasycającej (≥ 600 mg) stwarza szansę na zmniejszenie częstości występowania klinicznych punktów końcowych [221–225]. Stosunek

Tabela VI. Kliniczne zastosowanie leczenia przeciwzakrzepowego

Doustne leki przeciwplatekcyjne
ASA, dawka wstępna 160–325 mg, preparat niepowlekany, następnie 75–100 mg dziennie Klopidogrel 75 mg dziennie po dawce nasycającej 300 mg (600 mg, gdy pożądane jest szybkie uzyskanie efektu terapeutycznego)
Leki przeciwzakrzepowe
Fondaparínu ^a 2,5 mg podskórnie raz dziennie Enoksaparyna ^a 1 mg/kg podskórnie co 12 godz. Dalteparyna ^a 120 IU/kg co 12 godz. Nadroparyna ^a 86 IU/kg co 12 godz. UFH jednorazowa dawka i.v. 60–70 U/kg (maksymalnie 5000 IU), następnie wlew ciągły 12–15 IU/kg/godz. (maksymalnie 1000 IU/godz.) pod kontrolą aPTT, dążąc do utrzymania 1,5–2,5-krotnego wydłużenia tego czasu względem normy Bivalirudyna ^a jednorazowa dawka i.v. 0,1 mg/kg, następnie wlew ciągły 0,25 mg/kg/godz. Przed PCI dodatkowa dawka jednorazowa 0,5 mg/kg i zwiększenie szybkości wlewu do 1,75 mg/kg/godz.
Inhibitory receptorów GP IIb/IIIa^a
Abcysymab 0,25 mg/kg dożylnie w dawce jednorazowej, następnie wlew ciągły 0,125 µg/kg/min (maksymalnie 10 µg/min) przez 12–24 godz. Eptifibatyd 180 µg/kg dożylnie w dawce jednorazowej (druga dawka 10 min po PCI), następnie wlew ciągły 2,0 µg/kg/min przez 72–96 godz. Tirofiban 0,4 µg/kg/min dożylnie w 30-minutowym wlewie, następnie wlew ciągły 0,10 µg/kg/min przez 48–96 godz. Trwają badania oceniające stosowanie wysokich dawek (dawka jednorazowa 25 µg/kg + wlew 0,15 µg/kg/min przez 18 godz.)

^a Zasady dawkowania w wypadku niewydolności nerek – patrz 7.4. Przewlekła choroba nerek

ryzyka i korzyści określą ostatecznie, będące obecnie w toku, szeroko zakrojone próby kliniczne.

Zastosowanie klopidogrelu przed koronarografią u niewyselekcjonowanych chorych skutkuje lepszymi wynikami ewentualnej PCI [218, 219, 226]. Strategia polegająca na powstrzymaniu się od podania tego leku do czasu określenia anatomii zmian w tętnicach wieńcowych u pacjentów poddawanych bardzo wczesnej koronarografii nie opiera się na dowodach naukowych. Potencjalna korzyść z takiego postępowania ma polegać na możliwości uniknięcia wzrostu ryzyka krwawienia u chorych wymagających niezwłocznego leczenia chirurgicznego. Jednak w rzeczywistości sytuacje takie zdarzają się rzadko, a operację najczęściej można opóźnić o kilka dni. Dlatego nie zaleca się opóźniania rozpoczęcia leczenia klopidogrelem do czasu wykonania koronarografii, ponieważ do niekorzystnych zdarzeń klinicznych dochodzi najczęściej we wczesnej fazie NSTEMI-ACS. Chorym, u których nie można zastosować klopidogrelu, przed PCI należy podać lek z grupy inhibitorów receptorów GP IIb/IIIa.

Zalecenia dotyczące doustnych leków przeciwplatekcyjnych (Tabela VI)

- **Kwas acetylosalicylowy zaleca się u wszystkich chorych z NSTEMI-ACS bez przeciwwskazań we wstępnej dawce nasycającej 160–325 mg (preparat niepowlekany) (I-A), a następnie podtrzymującej 75–100 mg, stosowanej przewlekle (I-A).**
- **U wszystkich chorych zaleca się bezzwłoczne podanie 300 mg klopidogrelu jako dawki nasycającej,**

a następnie kontynuację terapii tym lekiem w dawce 75 mg dziennie (I-A). Należy ją prowadzić przez 12 mies., chyba że ryzyko krwawienia okaże się zbyt wysokie (I-A).

- **U wszystkich chorych z przeciwwskazaniami do ASA należy zamiennie zastosować klopidogrel (I-B).**
- **U chorych, u których rozważa się leczenie inwazyjne/PCI, w celu szybszego osiągnięcia efektu antyagregacyjnego jako dawkę nasycającą można zastosować 600 mg klopidogrelu (IIa-B).**
- **U chorych, którym przed koronarografią podano klopidogrel, a którzy wymagają rewaskularyzacji chirurgicznej, zabieg taki należy opóźnić o 5 dni w celu zapewnienia eliminacji leku – oczywiście, jeżeli jest to klinicznie możliwe (IIa-C).**

5.3.3. Inhibitory receptorów glikoproteiny IIb/IIIa

Do stosowania w praktyce klinicznej dopuszczone zostały trzy leki z grupy inhibitorów receptorów GP IIb/IIIa: abcysymab, eptifibatyd i tirofiban. Ich działanie polega na blokowaniu końcowego, wspólnego etapu aktywacji płytek polegającego na ich wiązaniu się z fibrynogenem, a w warunkach dużego naprężenia – ścinającego, z czynnikiem von Willebranda, przez co zahamowane zostaje łączenie się w konglomeraty aktywowanych płytek. Abcysymab to fragment monoclonalnego przeciwciała, eptifibatyd ma postać cyklicznego peptydu, a tirofiban jest inhibitorem peptydomimetycznym. Badania kliniczne z doustnymi inhibitorami receptorów GP IIb/IIIa zostały przerwane ze względu

na wzrost częstości powikłań niedokrwiennych i/lub krwotocznych podczas ich stosowania [227, 228].

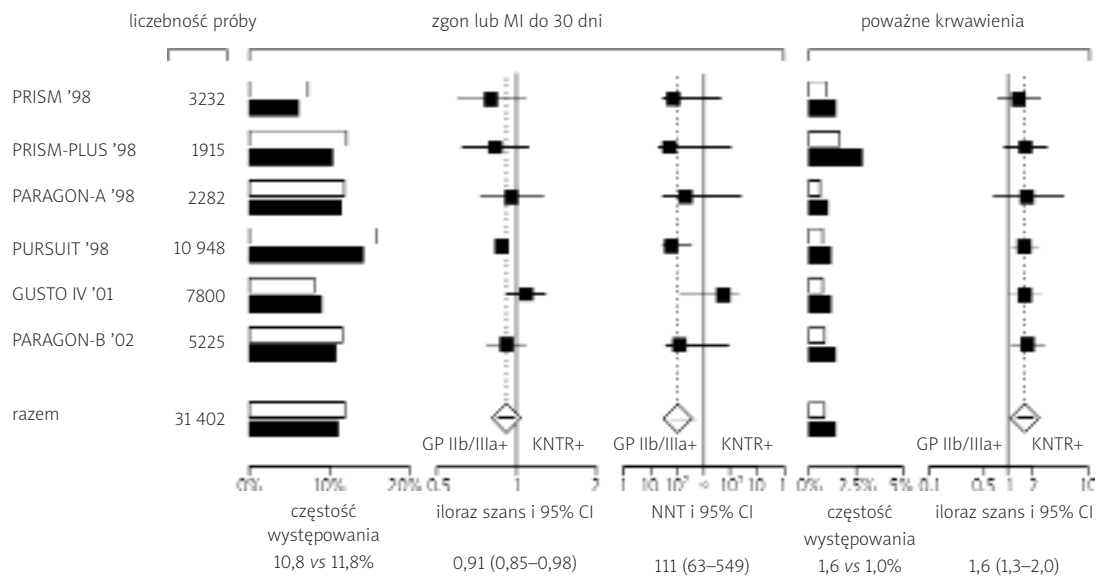
Wyniki leczenia inhibitorami receptorów GP IIb/IIIa różniły się w zależności od tego, czy stosowano je jako uzupełnienie terapii zachowawczej, czy inwazyjnej.

Inhibitory receptorów glikoproteiny IIb/IIIa w leczeniu zachowawczym

Wszystkie trzy wymienione leki z tej grupy były przedmiotem badań klinicznych, w których nie zachęcano do leczenia inwazyjnego. Metaanaliza obejmująca 31 402 chorych z NSTEMI-ACS, których w ramach badań klinicznych leczono inhibitorami receptorów GP IIb/IIIa, wykazała istotną, 9% redukcję ryzyka zgonu i MI w okresie pierwszych 30 dni w wyniku ich stosowania (11,8 vs 10,8%, OR 0,91, 95% CI 0,84–0,98, $p=0,015$) [229]. Zmniejszenie ryzyka obserwowano niezmiennie w licznych podgrupach, przy czym najsilniej zaznaczony efekt wystąpił u chorych wysokiego ryzyka (osoby z cukrzycą, z obniżeniem odcinka ST oraz z dodatnim wynikiem oznaczenia troponin), a także u tych, których podczas pierwszej hospitalizacji poddano PCI. Leki te nie wywarły istotnego wpływu na wyniki leczenia chorych z ujemnymi troponinami oraz kobiet. Jednak u większości pacjentek wyniki oznaczeń troponin były ujemne [229], a kobiety z dodatnimi troponinami odniosły z leczenia taką samą korzyść jak mężczyźni. Stosowanie inhibitorów receptorów GP IIb/IIIa wiązało

się ze wzrostem częstości poważnych powikłań krwotocznych, z wyłączeniem jednak krwotoków śródczaszkowych [229] (Rycina 7).

Wpływ stosowania inhibitorów receptorów GP IIb/IIIa na wyniki leczenia chorych, u których początkowo zastosowano farmakoterapię, a następnie wykonano PCI, ocenili autorzy kolejnej metaanalizy, którą objęto 29 570 chorych [230]. Potwierdziła ona 9% redukcję ryzyka w całej populacji badanej, jednak w podgrupie chorych leczonych wyłącznie zachowawczo stosowanie inhibitorów receptorów GP IIb/IIIa nie przyniosło istotnych statystycznie korzyści terapeutycznych w porównaniu z placebo, częstość zgonów i MI w okresie 30 dni wyniosła bowiem 9,3 vs 9,7% (OR 0,95, 95% CI 0,86–1,04, $p=0,27$). Korzystny efekt terapeutyczny, znamienne statystycznie, obserwowano jedynie u tych chorych, u których leczenie inhibitorami receptorów GP IIb/IIIa kontynuowano podczas PCI (10,5 vs 13,6%, OR 0,74, 95% CI 0,57–0,96, $p=0,02$). Dane te potwierdzają wcześniejsze doniesienia, które dowodziły redukcji ryzyka incydentów niedokrwiennych u chorych otrzymujących inhibitory receptorów GP IIb/IIIa tuż przed PCI [231, 232]. Wyniki metaanalizy wskazują, że w populacji chorych z cukrzycą zastosowanie leków z tej grupy wiąże się ze znaczącym zmniejszeniem ryzyka zgonu w okresie pierwszych 30 dni [233], szczególnie silnie wyrażonym w grupie pacjentów poddanych PCI. Obserwacje te potwierdzają wcześniejsze doniesienia [229, 231, 233].



Rycina 7. Zgony, zawały serca i poważne krwawienia do 30 dni w badaniach klinicznych z randomizacją, oceniających inhibitory receptorów GP IIb/IIIa (czarne słupki) vs leczenie kontrolne (białe słupki) w leczeniu zachowawczym

MI – zawał serca, KNTR – leczenie kontrolne, NNT – liczba chorych, których należy leczyć, by zapobiec jednemu zdarzeniu klinicznemu

Abcyksymab. Abcyksymab był przedmiotem badania GUSTO-4-ACS [234]. W badaniu tym zachęcano klinicystów do zaniechania strategii leczenia inwazyjnego i rewaskularyzacji w ostrej fazie choroby. Grupę 7000 chorych leczonych ASA i UFH zgodnie z zasadami randomizacji podzielono na trzy podgrupy – grupę placebo, grupę abcyksymabu stosowanego wg schematu: jednorazowa dawka wstępna plus 24-godzinny wlew dożylny oraz grupę abcyksymabu z podaniem jednorazowej dawki wstępnej i wlewem trwającym 48 godz. W obu grupach nie wykazano istotnych korzyści z terapii abcyksymabem, a jedynie wzrost ryzyka krwawienia. U 1,5% chorych otrzymujących aktywne leczenie oraz u 1% otrzymujących placebo stwierdzono trombocytopenię (wg definicji liczba płytek $<50\,000/\text{ml}$ [21]). Na podstawie powyższych danych nie zaleca się stosowania abcyksymabu u chorych z NSTEMI-ACS, poza sytuacją, gdy poddaje się ich PCI (zagadnienie omówiono osobno).

Eptifibatyd. Do badania PURSUIT [235] włączono 10 948 chorych i losowo przydzielono do jednej z trzech grup terapeutycznych. W uzupełnieniu leczenia konwencjonalnego ASA i UFH zastosowano albo placebo, albo jeden z dwóch różnych schematów infuzji eptifibatydu po podaniu takiej samej dawki wstępnej. Ze względu na brak skuteczności zarzucono stosowanie mniejszej dawki eptifibatydu. Tak więc ostatecznie porównanie dotyczyło dużej dawki leku testowego i placebo. Odnotowano istotne zmniejszenie częstości występowania zdarzeń tworzących złożony punkt końcowy – zgonów i MI bez skutku śmiertelnego w okresie pierwszych 30 dni (14,2 vs 15,7% – eptifibatyd vs placebo, $p=0,04$). Korzystny efekt kliniczny utrzymał się do 6. mies. obserwacji, jednak kosztem zwiększenia ryzyka poważnych krwawień wg kryteriów TIMI (10,6 vs 9,1%, $p=0,02$), z wyjątkiem krwotoków śródczaszkowych. Częstość występowania trombocytopenii (liczba płytek $<100\,000\text{ mm}^{-3}$ lub maksymalny spadek ich liczby do $<50\%$ wartości wyjściowej) była podobna w obu grupach (6,8% eptifibatyd vs 6,7% placebo). Ciężka trombocytopenia (liczba płytek $<20\,000\text{ mm}^{-3}$) występowała sporadycznie (0,2 vs $<0,1\%$ – eptifibatyd vs placebo, $p=NS$).

Tirofiban. Lek oceniano w dwóch odrębnych badaniach klinicznych z randomizacją [236, 237]. W badaniu PRISM randomizacji poddano 3231 chorych z NSTEMI-ACS, następnie przez 48 godz. stosowano u nich tirofiban lub UFH. W ocenie po 48 godz. w grupie tirofibanu odnotowano istotną statystycznie redukcję częstości zdarzeń tworzących złożony punkt końcowy – zgonów, MI lub przypadków opornego na leczenie niedokrwienia,

efekt ten utrzymał się do 30 dni, jednak nie dłużej (3,8 vs 5,6%, RR 0,67, 95% CI 0,48–0,92, $p=0,01$ po 48 godz.). Trombocytopenia (liczba płytek $<90\,000\text{ mm}^{-3}$) występowała istotnie częściej u leczonych tirofibanem niż u leczonych UFH (1,1 vs 0,4%, $p=0,04$).

W badaniu PRISM-PLUS randomizacji poddano 1915 chorych obciążonych wyższym ryzykiem powikłań niż uczestnicy badania PRISM, przydzielając ich do jednej z trzech grup terapeutycznych: tirofibanu w monoterapii, tirofibanu plus UFH lub samej UFH. Wkrótce po rozpoczęciu badania ze względu na większą częstość niepożądanych zdarzeń rozwiązano grupę monoterapii tirofibanem. W grupie tirofibanu plus UFH w porównaniu z grupą otrzymujących samą UFH istotnie niższe okazało się ryzyko zgonu, MI i opornego na leczenie niedokrwienia po 7 dniach (12,9 vs 17,9%, RR 0,68, 95% CI 0,53–0,88, $p=0,004$), efekt ten utrzymał się także po 30 dniach i 6 mies. W grupie chorych otrzymujących tirofiban nie odnotowano istotnego wzrostu częstości poważnych krwawień (wg kryteriów TIMI), choć stwierdzono obecność takiego trendu (1,4 vs 0,8%, $p=0,23$).

Inhibitory receptorów glikoproteiny IIb/IIIa w skojarzeniu z leczeniem inwazyjnym

Wnioski płynące z trzech różnych metaanaliz poświęconych ocenie stosowania inhibitorów receptorów GP IIb/IIIa podczas PCI są zgodne. Dwie z nich wykazały, że podanie leków z tej grupy chorym przed przewiezieniem do pracowni hemodynamiki i kontynuowanie leczenia podczas zabiegu PCI pozwala istotnie zmniejszyć ryzyko zgonu i MI w okresie pierwszych 30 dni [230, 231]. Kong i wsp. [238] potwierdzili istotne zmniejszenie ryzyka zgonu w okresie do 30 dni, analizując łącznie 20 186 chorych (0,9 vs 1,3%, OR 0,73, 95% CI 0,55–0,96, $p=0,024$). Trzeba pamiętać, że w badaniach tych nie stosowano rutynowo ani tienopirydyn, ani stentów.

Abcyksymab. Abcyksymab w leczeniu chorych z ACS poddawanych PCI oceniano w trzech badaniach [239–241]. Łącznie uczestniczyło w nich 7290 chorych, a ich wyniki dowodzą istotnego zmniejszenia częstości zgonów i MI lub konieczności pilnej rewaskularyzacji w okresie pierwszych 30 dni. Analiza połączonych danych z tych badań wykazuje istotną redukcję śmiertelności odległej w wyniku zastosowania abcyksymabu (HR 0,71, 95% CI 0,57–0,89, $p=0,003$) [242].

W ramach badania CAPTURE lek ten oceniano również u chorych z NSTEMI-ACS, u których planowano PCI. Podawano go przez 24 godz. przed i 12 godz. po zabiegu. W badaniu tym nie stosowano rutynowo stentów ani klopidogrelu. Leczenie abcyksymabem zaowocowa-

to zmniejszeniem w porównaniu z placebo częstości zgonów, MI i konieczności pilnej interwencji z powodu nawrotu niedokrwienia w okresie pierwszych 30 dni (11,3 vs 15,9%, $p=0,012$) [243]. Korzystny efekt odnotowano wyłącznie u chorych z podwyższonym stężeniem cTnT [74].

W nowszym badaniu ISAR-REACT-2 uczestniczyło 2022 chorych wysokiego ryzyka z NSTEMI-ACS. Po rozpoczęciu leczenia ASA i podaniu 600 mg kłopidogrelu zgodnie z zasadami randomizacji przydzielono ich do jednej z dwóch grup: abcyksymabu lub placebo [188]. W obu grupach podobny odsetek stanowili chorzy z cukrzycą (średnio 26,5%), 52% miało podwyższone stężenie troponin, a 24,1% przeżyło wcześniej MI. Zdarzenia składające się na złożony punkt końcowy – zgony, MI i konieczność pilnej rewaskularyzacji tego samego naczynia (ang. *target vessel revascularisation*, TVR) do 30 dni występowały istotnie rzadziej u chorych otrzymujących abcyksymab (8,9 vs 11,9%, RR 0,75, 95% CI 0,58–0,97, $p=0,03$). Do zmniejszenia wspomnianego ryzyka przyczyniło się głównie ograniczenie występowania zgonów i zawałów serca. Silniej wyrażony korzystny efekt leczenia zaznaczył się w pewnych z góry zdefiniowanych podgrupach, szczególnie u chorych z dodatnim wynikiem oznaczenia troponin (13,1 vs 18,3%, RR 0,71, 95% CI 0,54–0,95, $p=0,02$). Długość leczenia wstępnego kłopidogrelem nie miała wpływu na rokowanie, nie odnotowano też żadnego efektu terapii u chorych z ujemnym wynikiem oznaczenia troponin oraz wśród pacjentów z cukrzycą. Liczba chorych z cukrzycą w tym badaniu była jednak prawdopodobnie zbyt mała, by zapewnić wystarczającą moc statystyczną do wykrycia jakiegokolwiek efektu leczenia.

Badanie TARGET polegało na bezpośrednim porównaniu abcyksymabu i tirofibanu w grupie chorych, wśród których 2/3 stanowili pacjenci z NSTEMI-ACS lub tuż po. Wykazano, że abcyksymab skuteczniej niż tirofiban w typowej dawce zmniejsza ryzyko zgonu, MI i pilnej rewaskularyzacji w okresie pierwszych 30 dni, jednak obserwowana różnica traciła znaczenie statystyczne po 6 mies. i po roku [244, 245].

Eptifibatyd. Ocenę eptifibatydu prowadzono u chorych poddawanych PCI, wśród których było 38% pacjentów z niestabilną dławicą (IMPACT-2). Nie wykazano istotnych korzyści wynikających z jego stosowania w porównaniu z placebo [246]. Kolejnym badaniem, w którym oceniano ten lek, była próba ESPRIT. Dawkę eptifibatydu zwiększono w tym badaniu do powtarzanego dwukrotnie wstrzyknięcia 180 $\mu\text{g}/\text{kg}$ i wlewu z szybkością 2,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ przez 18–24 godz. i porównywano z placebo [247]. Wykazano, że aktywne leczenie wiąże się z istotnym zmniejszeniem ryzyka zgonu, MI, pilnej

TVR oraz konieczności doraźnego zastosowania inhibitora receptorów GP IIb/IIIa w okresie pierwszych 48 godz., a efekt ten utrzymuje się w okresie pierwszych 30 dni i 6 mies. (6,6 vs 10,5%, RR 0,63, 95% CI 0,47–0,84, $p=0,0015$ po 48 godz.; eptifibatyd vs placebo). Podobnie zmniejszyła się również częstość występowania drugorzędowego złożonego punktu końcowego, obejmującego zgony, MI i TVR w trybie pilnym (6,0 vs 9,3%, RR 0,65, 95% CI 0,47–0,87, $p=0,0045$). W badaniu tym uczestniczyło jednak mniej chorych z NSTEMI-ACS lub tuż po (46%) niż w badaniu TARGET.

Tirofiban. Tirofiban oceniano w badaniu RESTORE, do którego włączono 2139 chorych z NSTEMI-ACS. Odnotowano w nim istotną 38% redukcję ryzyka względnego w zakresie głównego złożonego punktu końcowego – obejmującego zgony, MI, kolejne zabiegi rewaskularyzacji lub nawrót niedokrwienia w ciągu pierwszych 48 godz. – w ocenie po 7 dniach, ale już nie po 30 dniach [248]. W badaniu TARGET i RESTORE tirofiban stosowano w tej samej dawce. Patrząc wstecz, wydaje się, że prawdopodobnie dawka ta była zbyt mała.

W kolejnych badaniach ocenie poddano skuteczność większych dawek tego leku w różnych sytuacjach klinicznych. Niewielka próba w udziale 202 chorych, u których podawano dużą dawkę nasycającą (25 $\mu\text{g}/\text{kg}$), a następnie prowadzono wlew dożylny (z szybkością 0,15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ przez 24–48 godz.) wykazała, że w porównaniu z placebo postępowanie takie zmniejsza częstość występowania powikłań niedokrwienno-zakrzepowych podczas zabiegów PCI wysokiego ryzyka [249]. Szeroko zakrojone badanie TENACITY, porównujące leczenie dużą dawką tirofibanu względem abcyksymabu, przerwano z przyczyn finansowych po włączeniu zaledwie 383 chorych.

Inhibitory receptorów glikoproteiny IIb/IIIa przed rewaskularyzacją

Inhibitory receptorów glikoproteiny IIb/IIIa a przedskórne interwencje wieńcowe. Dwa leki z grupy inhibitorów receptorów GP IIb/IIIa (tirofiban i eptifibatyd) dowiodły swojej skuteczności w zakresie redukcji powikłań niedokrwiennych u chorych z NSTEMI-ACS, szczególnie w podgrupach wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci z dodatnimi wynikami oznaczenia troponin lub cierpiący na cukrzycę, oraz u chorych poddawanych rewaskularyzacji [73, 235]. Dlatego można je traktować jako leki pierwszego rzutu, stosowane w uzupełnieniu innych środków przeciwzakrzepowych, u chorych przed wdrożeniem diagnostyki inwazyjnej. Metaanalizy wykazały, że tzw. wyprzedzające stosowanie inhibitorów receptorów GP IIb/IIIa przed rewaskularyzacją wiąże się z dodatkowym zmniejszeniem ryzyka zgonu i zawału do 30 dni,

o ile ich podawanie kontynuuje się podczas zabiegu PCI [230, 231]. Kwestia ta będzie jednak przedmiotem dalszej oceny w kolejnych badaniach (EARLY-ACS) [250].

W badaniu ACUITY-TIMING ocenie wg schematu 2×2 poddano dwie strategię stosowania inhibitorów receptorów GP IIb/IIIa – opóźnionego leczenia wybiórczego i rutynowej terapii wyprzedzającej. Leki te stosowano przez 13,1 godz. u 55,7% chorych z grupy wybiórczej terapii opóźnionej i przez 18,3 godz. u 98,3% pacjentów z grupy rutynowego leczenia wyprzedzającego [251]. W porównaniu z rutynowym leczeniem wyprzedzającym terapia opóźniona wiązała się z mniejszą częstością poważnych krwawień w okresie pierwszych 30 dni (4,9 vs 6,1%, RR 0,80, 95% CI 0,67–0,95), jednak częstość powikłań niedokrwiennych nie spełniła kryteriów świadczących o tym, że terapia taka jest nie gorsza niż leczenie wyprzedzające. Wystąpił nawet trend wzrostowy (7,9 vs 7,1%, RR 1,12, 95% CI 0,97–1,29, $p=0,13$; odpowiednio leczenie opóźnione vs wyprzedzające). Nie odnotowano istotnych różnic częstości poważnych krwawień wg kryteriów TIMI (1,6 vs 1,9%, $p=0,2$; odpowiednio leczenie opóźnione vs wyprzedzające), natomiast niewielkie krwawienia wg TIMI występowały istotnie rzadziej (5,4 vs 7,1%, $p < 0,001$) w grupie opóźnionego leczenia wybiórczego. Złożony niedokrwienny punkt końcowy częściej osiągnęli chorzy poddawani PCI z grupy opóźnionej terapii wybiórczej niż chorzy rutynowo otrzymujący inhibitory receptorów GP IIb/IIIa przed zabiegiem (9,5 vs 8,0%, RR=1,19, 95% CI 1,00–1,42, $p=0,05$). Na podstawie powyższych wyników można stwierdzić, że częstsze i dłuższe podawanie leków z tej grupy w ramach leczenia wyprzedzającego prowadzi do wzrostu ryzyka poważnych krwawień, jednocześnie jednak daje potencjalnie lepszą ochronę przed powikłaniami niedokrwiennymi u chorych poddawanych PCI.

Jak wynika z kilku rejestrów [252, 253], w praktyce chorzy często trafiają do pracowni hemodynamiki bez wcześniejszego podania inhibitorów receptorów GP IIb/IIIa. W takiej sytuacji, jeżeli istnieje potrzeba natychmiastowego zabiegu, zaleca się rozpoczęcie terapii tymi lekami na miejscu w pracowni. Pogląd taki opiera się na wnioskach z badania ISAR-REACT-2, choć nie wykazano wyższości takiej strategii nad terapią wyprzedzającą.

Inhibitory receptorów glikoproteiny IIb/IIIa a rewaskularyzacja chirurgiczna. Leczenie antyagregacyjne może prowadzić do powikłań krwotocznych, występujących zarówno samoistnie, jak i podczas operacji kardiologicznej. Jak jednak wykazały badania, leczenie chirurgiczne jest bezpieczne u chorych, którzy otrzymali leki z tej grupy, pod warunkiem że podjęte zostały odpowiednie środki dla zapewnienia podczas zabiegu peł-

nej hemostazy. Podawanie inhibitorów receptorów GP IIb/IIIa należy przerwać w chwili rozpoczęcia operacji. Czas półtrwania eptifibatydu i tirofibanu jest krótki, tak więc do momentu zakończenia CABG płytki powinny odzyskać reaktywność. Abcycsymab ma dłuższy efektywny czas półtrwania, zatem w wypadku tego leku konieczne bywa wcześniejsze przerwanie terapii. W razie znacznego krwawienia można przetoczyć koncentrat świeżych płytek (patrz 6.1. Powikłania krwotoczne). W celu przywrócenia sprawności układu krzepnięcia w razie wystąpienia ciężkich powikłań krwotocznych związanych przyczynowo z podaniem drobnocząsteczkowych inhibitorów receptorów GP IIb/IIIa można rozważyć suplementację fibrynogenu poprzez przetoczenie świeżo mrożonego osocza bądź krioprecypitatu z lub bez przetaczania koncentratu płytkowego [254].

Leczenie wspomagające

We wszystkich badaniach klinicznych z inhibitorami receptorów GP IIb/IIIa stosowano UFH. Obecnie bardziej rozpowszechnione są LMWH, w szczególności enoksaparyna. Wiele prób klinicznych odnoszących się do NSTEMI-ACS, a także obserwacyjnych poświęconych PCI wykazało, że z inhibitorami receptorów GP IIb/IIIa można bezpiecznie łączyć LMWH, zwłaszcza enoksaparynę, bez ujemnego wpływu na skuteczność terapii [162–172, 255, 256]. W OASIS-5, u 1308 chorych leki z tej grupy łączono z ASA, klopidogrelem i fondaparinuksem, a u 1273 z enoksaparyną zamiast fondaparinuksu. Powikłania krwotoczne występowały rzadziej w grupie fondaparinuksu niż enoksaparyny (patrz 5.2. Leki przeciwzakrzepowe).

W początkowych badaniach nad inhibitorami receptorów GP IIb/IIIa nie stosowano tienopirydyn. Dlatego skuteczność i bezpieczeństwo potrójnej terapii antyagregacyjnej za pomocą ASA, klopidogrelu i inhibitorów receptorów GP IIb/IIIa nie jest w pełni potwierdzona. Badanie ISAR-REACT-2 dowiodło niedawno, że u chorych z NSTEMI-ACS poddawanych PCI wysokiego ryzyka lepsze wyniki leczenia uzyskuje się przez dołączenie abcycsymabu do terapii ASA i nasycającą dawką 600 mg klopidogrelu, niż prowadząc terapię dwulekową ASA i klopidogrelem [188]. W toku są kolejne badania weryfikujące taką hipotezę (np. EARLY-ACS) [250].

W badaniu ACUITY wykazano, że biwalirudyna i UFH/LMWH, stosowane razem z potrójną terapią przeciwplatekową, w skład której wchodzi inhibitor receptorów GP IIb/IIIa, są tak samo bezpieczne i skuteczne. Tym niemniej stosowanie biwalirudyny w monoterapii wiązało się z mniejszym ryzykiem krwawienia, niż gdy podawano ją w skojarzeniu z jakimkolwiek lekiem z grupy inhibitorów receptorów GP IIb/IIIa [257].

Zalecenia dotyczące inhibitorów receptorów glikoproteiny IIb/IIIa (Tabela VI)

- U chorych umiarkowanego lub wysokiego ryzyka, szczególnie z podwyższonym stężeniem troponin, obniżeniem odcinka ST lub cukrzycą, jako uzupełnienie terapii doustnymi lekami przeciwplatekowymi zaleca się stosowanie w początkowym okresie leczenia eptifibatyd lub tirofibanu (IIa-B).
- Wyboru skojarzenia leków przeciwplatekowych i przeciwzakrzepowych należy dokonywać, oceniając ryzyko zdarzeń niedokrwiennych i powikłań krwotocznych (I-B).
- Chorzy, u których we wstępnym leczeniu zastosowano eptifibatyd lub tirofiban, kierowani następnie na koronarografię, w czasie i po PCI powinni otrzymać ten sam lek (IIa-B).
- U chorych wysokiego ryzyka, nieleczonych wstępnie inhibitorami receptorów GP IIb/IIIa, a kierowanych na zabieg PCI, zaleca się, by niezwłocznie po koronarografii podać abcyksymab (I-A). Stosowanie w takiej sytuacji eptifibatyd lub tirofibanu jest gorzej udokumentowane (IIa-B).
- Inhibitory receptorów GP IIb/IIIa muszą być stosowane w połączeniu z lekiem przeciwzakrzepowym (I-A).
- Bivalirudynę można stosować zamiennie do podawanych łącznie inhibitora receptorów GP IIb/IIIa i UFH/LMWH (IIa-B).
- Gdy znana jest anatomia zmian w tętnicach wieńcowych, a chorego planuje się poddać PCI w ciągu 24 godz., stosując podczas zabiegu inhibitor receptorów GP IIb/IIIa, najsilniejsze oparcie w wynikach badań ma w takiej sytuacji klinicznej abcyksymab (IIa-B).

5.3.4. Oporność na leki przeciwplatekowe/interakcje lekowe

Określenie „oporność na leki przeciwplatekowe” odnosi się do sytuacji, w której nie udaje się uzyskać całkowicie lub częściowo spodziewanego osłabienia funkcji płytek po podaniu leku antyagregacyjnego. Dlatego lepiej byłoby nazywać to zjawisko słabą odpowiedzią na leczenie (ang. *low or hypo-responsiveness*). Określenie to odnosi się do zmienności wielkości efektu antyagregacyjnego ocenianego *in vitro* w populacji osób stosujących leki przeciwplatekowe. Oporność na te leki myli się często z występowaniem nawrotów zdarzeń klinicznych mimo odpowiedniego leczenia przeciwplatekowego. Występowanie nawrotów niekoniecznie dowodzi, że ich przyczyną jest oporność na leki przeciwplatekowe. Wiadomo bowiem, że ateroskleroza jest procesem wieloczynnikowym, a u podłoża nawrotu może leżeć zupełnie inny mechanizm niż oporność na leczenie. Stopień niewrażliwości na leki przeciwplate-

kowe można oceniać za pomocą różnych testów czynnościowych. Nie ma precyzyjnej definicji, na podstawie której można by określić stopień prawdziwej oporności. Żaden z istniejących testów nie został poddany właściwym badaniom, na podstawie których można by go uznać za sprawdzony sposób oceny stopnia hamowania funkcji płytek przez którykolwiek ze stosowanych w terapii aterosklerozy lek przeciwplatekowy [258, 259].

Częściową lub całkowitą utratę aktywności danego preparatu mogą spowodować także interakcje zachodzące między lekami. Ponieważ lista leków przepisywanych chorym z NSTEMI-ACS w ostrej fazie choroby oraz w terapii przewlekłej obejmuje wiele różnych klas farmakologicznych, podejmując decyzję o polipragmacji, należy zachować daleko idącą ostrożność. Opisano jedynie nieliczne interakcje leków stosowanych w tych okolicznościach. Podejrzenie najpoważniejszych z nich zrodziło się niedawno w odniesieniu do niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NSAID) i ASA (zagadnienie omówiono oddzielnie w dalszej części dokumentu).

Oporność na kwas acetylosalicylowy/interakcje lekowe

Mianem oporności na ASA określa się wiele zjawisk, między innymi niezdolność zapewnienia ochrony przed powikłaniami zakrzepowymi, wydłużenie czasu krwawienia, zmniejszenie wytwarzania tromboksanu A₂ oraz brak skuteczności w zakresie uzyskania oczekiwanego efektu w jednym lub kilku testach czynnościowych płytek *in vitro*, szczególnie zaś w agregometrii, badaniach aktywacji indukowanej naprężeniami ścinającymi i ekspresji płytkowych receptorów powierzchniowych [259]. U części chorych leczonych z powodu dowolnie manifestującej się klinicznie aterosklerozy, CAD, chorób naczyniowych mózgu czy choroby tętnic obwodowych stosowane leki przestają być z czasem skuteczne, mimo zwiększania dawek [260–266].

Jednak tylko nieliczne badania wykazują, że oporność na ASA może prowadzić do niepowodzenia terapii. Jedno z badań cząstkowych w ramach projektu HOPE dowiodło, że różne stopnie skuteczności w zakresie hamowania wytwarzania tromboksanu A₂ korelowały z różnicami w częstości występowania zdarzeń klinicznych. Różnice te jednak mogą faktycznie odzwierciedlać zmienność w zakresie stopnia stosowania się chorych do zaleceń terapeutycznych [267, 268].

Istnieją co najmniej trzy mechanizmy mogące prowadzić do oporności na ASA – czasowa ekspresja COX-2 w nowo powstających płytkach [269], obecność pozapłytkowych źródeł tromboksanu A₂ [270] oraz interferencja z NSAID. Jednoczesne podawanie NSAID, takich jak ibuprofen, może zaburzać inaktywację COX-1

w mechanizmie działania kompetycyjnego w miejscu blokowania cząsteczek ASA w kanale COX [271]. Takiej interakcji nie obserwuje się w wypadku wybiórczych inhibitorów COX-2 oraz innych leków przeciwzapalnych, takich jak diklofenak. Niemniej niektóre doniesienia wskazują, że u chorych, u których wymienione leki stosuje się łącznie, zdarzenia kliniczne są częstsze [258, 272, 273]. Przeprowadzona niedawno retrospektywna analiza dużej grupy chorych wypisywanych ze szpitala po MI wykazała, że stosowanie selektywnych inhibitorów COX-2 oraz nieselektywnych NSAID w okresie pozawałowym prowadzi do zwiększenia ryzyka zgonu w wypadku każdego z nich [274]. Wzrastało również ryzyko hospitalizacji z powodu MI w trakcie stosowania selektywnych inhibitorów COX-2 oraz nieselektywnych NSAID. To i inne badania wskazują, że w okresie pozawałowym należy unikać stosowania leków przeciwzapalnych, niezależnie od tego, jaki jest faktyczny mechanizm odpowiedzialny za wzrost ryzyka zgonu i zawału.

Oporność na kłopidogrel/interakcje lekowe

Kłopidogrel jest nieaktywnym prolekiem; działanie wykazują jego metabolity powstające w wątrobie w wyniku utleniania z udziałem cytochromu P450. Za utlenianie kłopidogrelu odpowiedzialne są izoformy cytochromu P450 – CYP3A4 i CYP3A5, które w wyniku wieloetapowej degradacji przekształcają go w aktywne metabolity. Standardowa dawka leku zapewnia ok. 30–50% zahamowanie agregacji płytek indukowanej ADP poprzez blokowanie płytkowego receptora P2Y₁₂ dla ADP [275].

Określenie „oporność na kłopidogrel” jest nieprawidłowe terminologicznie, ponieważ odnosi się faktycznie do zmienności efektu antyagregacyjnego wywieranego przez ten lek. Najczęściej do ilościowej oceny hamowania czynności płytek stosuje się świetlną agregometrię transmisyjną. Nie ma jednak zgodności co do definicji oporności na kłopidogrel pod względem wartości odcięcia. Wykazano, uwzględniając powyższe ograniczenia, że oporność na kłopidogrel występuje u 4–30% pacjentów [258, 275]. Obecnie trwają badania nad mechanizmami oporności na ten lek. Choć dysponujemy małymi badaniami, w których wykazano, że ze słabszym hamowaniem agregacji płytek wiąże się częstsze występowanie zdarzeń klinicznych, niewiele jest dowodów na to, że oporność na kłopidogrel skutkuje niepowodzeniem leczenia [276–278]. Wciąż próbuje się pokonać ten problem, zwiększając i/lub korygując dawkowanie leku. W fazie badań klinicznych znajdują się obecnie nowsze leki z grupy antagonistów receptorów ADP (np. prasugrel, cangrelor i AZD6140).

W niektórych wypadkach przyczyną oporności jest, jak wyjaśniono, zmniejszenie biodostępności leku w wyniku interakcji z innymi środkami, szczególnie z niektórymi statynami metabolizowanymi przez CYP3A4 i CYP3A5. Wykazano *in vitro*, że o 90% zmniejszają one przekształcanie kłopidogrelu w aktywne metabolity [258, 275]. W praktyce klinicznej nie przekłada się to jednak na jakikolwiek dający się zaobserwować negatywny efekt [279]. Ponadto skojarzenie kłopidogrelu i statyn w rejestrze GRACE wskazuje na addytywne korzyści terapeutyczne w zakresie rokowania [280].

W warunkach *in vitro* metabolity kłopidogrelu mogą hamować aktywność enzymatyczną cytochromu P450C9 i prowadzić do wzrostu osoczowego stężenia NSAID metabolizowanych przez ten cytochrom. W razie jednoczesnego stosowania kłopidogrelu i NSAID (szczególnie naproksenu) mogłoby to skutkować zwiększeniem ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego [281]. Nie zaleca się też łączego stosowania kłopidogrelu i VKA, ponieważ potencjalnie zwiększa to ryzyko krwawienia. Konieczność takiego leczenia może się jednak pojawić u chorych ze wszczepionymi mechanicznymi zastawkami serca lub wysokim ryzykiem zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, u których nie można przerywać podawania VKA, a niezbędne jest zastosowanie również kłopidogrelu. Należy wówczas dążyć do utrzymania możliwie najniższych terapeutycznych wartości INR i jak najkrótszego podawania obu leków jednocześnie. Niezbędna jest ścisła kontrola INR.

Zalecenia dotyczące oporności na leczenie przeciwplatek/interakcje lekowe

- Nie zaleca się rutynowego wykonywania badań oceniających działanie antyagregacyjne leków przeciwplatekowych u chorych stosujących ASA, kłopidogrel lub oba jednocześnie (IIb-C).
- Razem z ASA lub kłopidogrelem nie należy stosować niesteroidowych leków przeciwzapalnych (wybiórczych antagonistów COX-2 ani nieselektywnych NSAID) (III-C).
- Kłopidogrel można łączyć ze wszystkimi statynami (I-B).
- Terapię potrójną ASA, kłopidogrelem i VKA należy stosować tylko w wypadku bezwzględnych wskazań, dążąc do utrzymania INR na najniższym możliwym poziomie terapeutycznym i ograniczając czas takiego leczenia do niezbędnego minimum (IIa-C).

5.3.5. Przerwanie leczenia przeciwplatekowego

Jak wynika z opublikowanych ostatnio doniesień, niezależnie od powodu, przerwanie leczenia przeciwplatekowego u chorych z CAD może prowadzić do wzrostu częstości niekorzystnych zdarzeń klinicznych [282].

W grupie 1521 chorych tuż po MI, uczestniczących w wieloośrodkowym prospektywnym badaniu kohortowym, którego wyniki zostały niedawno ogłoszone, w okresie 12-miesięcznej obserwacji 184 pacjentów zaprzestano stosowania wszystkich trzech zaleconych leków (ASA, beta-adrenolityków i statyn), 56 – dwóch leków, a 272 – jednego. Przeżywalność 12-miesięczna chorych, którzy odstawili trzy leki, była najniższa (88,5 vs 97,7%; log-rank $p < 0,001$) w porównaniu z chorymi, którzy kontynuowali terapię przynajmniej jednym lekiem. Według wyników analizy wieloczynnikowej przerwanie leczenia wiązało się w sposób niezależny ze wzrostem śmiertelności (HR 3,81, 95% CI 1,88–7,72). Rezultaty były takie same, gdy ASA, beta-adrenolityki i statyny analizowano oddzielnie [283].

Przerwanie podwójnego leczenia przeciwplatekowego krótko po wszczęciu stentu zwiększa ryzyko ostrej zakrzepicy w stencie, wiążącej się ze szczególnie niepomyślnym rokowaniem i śmiertelnością 15–45% w okresie 1. mies. [284–286]. Również zaprzestanie stosowania leków przeciwplatekowych po długim czasie od wszczęcia stentu uwalniającego leki (DES) może narazić chorego na wystąpienie późnej zakrzepicy w stencie [285, 287–289]. Jak wynika z bardzo ograniczonych danych, rezygnacja z podwójnej terapii przeciwplatekowej, krótko po przebyciu NSTEMI-ACS, może narazić chorych na zwiększone ryzyko nawrotu niekorzystnych zdarzeń klinicznych, nawet gdy nie implantowano im stentów. Jeśli jednak zachodzi konieczność wykonania zabiegu operacyjnego po ponad miesiącu od ACS u chorego, któremu nie wszczęto DES, rozsądne wydaje się przerwanie stosowania dwóch leków przeciwplatekowych.

Jeżeli zachodzi konieczność odstawienia dwóch leków przeciwplatekowych, na przykład gdy niezbędna jest pilna operacja lub wystąpiło poważne krwawienie, którego nie można opanować za pomocą miejscowego leczenia, nie ma alternatywnego sposobu leczenia o udowodnionej skuteczności, które można by zaproponować. Zależnie od sytuacji klinicznej, typu i daty wszczęcia stentu oraz rodzaju zabiegu operacyjnego, jako alternatywę do podwójnej terapii przeciwplatekowej proponuje się różne sposoby leczenia. Żaden z nich nie ma formalnie potwierdzonej skuteczności, a ich stosowanie w każdym przypadku opiera się na zgodnej opinii ekspertów. Brak pewnych dowodów na skuteczność LMWH, które zaleca się w takiej sytuacji [290, 291].

Zalecenia dotyczące odstawienia leków przeciwplatekowych

- **Odradza się czasowe przerywanie podwójnej terapii przeciwplatekowej (ASA i klopidogrelem) w okresie**

pierwszych 12 mies. od wystąpienia pierwszego incydentu (I-C).

- **Czasowe przerwanie takiego leczenia jest niezbędne w razie wystąpienia poważnego lub groźnego dla życia krwawienia oraz przed zabiegami chirurgicznymi, podczas których nawet niewielkie krwawienie może mieć poważne konsekwencje (operacja mózgu lub kręgosłupa) (IIa-C).**
- **Odradza się stosowanie długotrwałych przerw i zaniechania terapii ASA, klopidogrelem lub obu tymi lekami jednocześnie, chyba że wymaga tego sytuacja kliniczna. Należy brać pod uwagę ryzyko nawrotu niedokrwienia, które zależy (między innymi) od wyjściowej wysokości ryzyka, obecności i typu wszczętego stentu oraz czasu, jaki minął od incydentu i/lub rewaskularyzacji (I-C).**

5.4. Rewaskularyzacja mięśnia sercowego

Rewaskularyzację w NSTEMI-ACS wykonuje się w celu opanowania dolegliwości dławicowych i niedokrwienia mięśnia sercowego oraz by nie dopuścić do MI lub zgonu. Wskazania do rewaskularyzacji mięśnia sercowego i preferowana metoda leczenia (PCI lub CABG) zależą od rozległości zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych i istotności hemodynamicznej zwężeń określonych za pomocą koronarografii, stanu chorego oraz współistniejących chorób.

5.4.1. Koronarografia

Inwazyjna koronarografia jest nadal podstawową metodą diagnostyczną w ocenie wskazań i możliwości wykonania rewaskularyzacji przezskórnej i/lub chirurgicznej. Zaleca się rejestrację angiogramów po dowieńcowym podaniu leków naczyniorozkurczowych (azotanów) w celu ograniczenia kurczu tętnic i zrównoważenia komponenty dynamicznej, częstej w ACS [292]. U chorych niestabilnych hemodynamicznie (obrzęk płuc, hipotonia, ciężkie, groźne dla życia zaburzenia rytmu) prawdopodobnie należałoby badanie to wykonać po założeniu kontrpulsacji wewnątrzaoortalnej, ograniczyć liczbę wstrzyknięć dowieńcowych i zaniechać wentrykulografii.

Z danych pochodzących z badań TIMI-3B [293] oraz FRISC-2 [294] wynika, że 30–38% pacjentów z niestabilnymi zespołami wieńcowymi ma chorobę jednego naczynia, a 44–59% – chorobę wielonaczyniową (>50% zwężenie). Zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej występuje w 4–8% przypadków. Chociaż angiografia pozwala zwykle dokładnie określić wielkość zwężenia, czasem przydatna jest w tym celu ultrasonografia wewnątrznaczyniowa [295]. Koronarografia łącznie z oceną zmian w EKG i odcinkowych zaburzeń kurczliwości

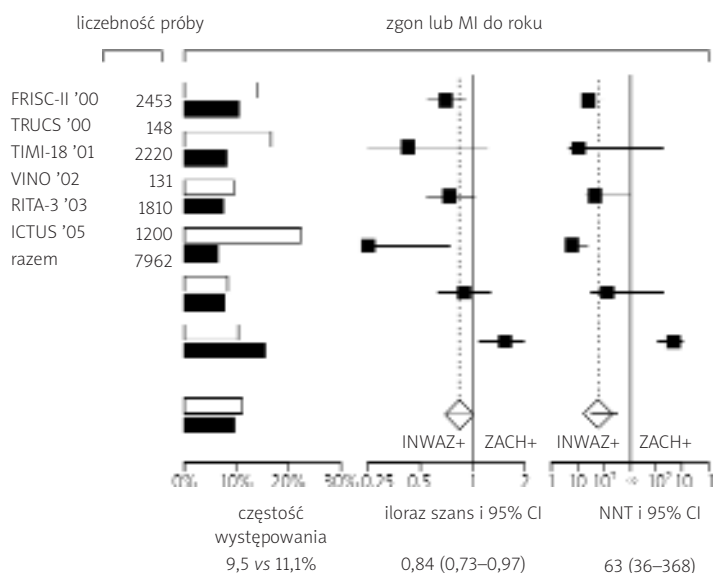
pozwała zwykle zidentyfikować zwężenie będące przyczyną krytycznego niedokrwienia. Często jest ono ekscentryczne, ma nieregularne brzoги, występują owrzodzenia, przymglenia i defekty wypełnienia sugerujące obecność skrzepliny [296]. Czasem jednak określenie zwężenia odpowiedzialnego za niedokrwienie bywa trudne, ponieważ wspomniane cechy mogą występować w więcej niż jednym naczyniu lub może ich nie być wcale. W 14–19% przypadków obserwuje się rozlane zmiany miażdżycowe bez istotnych hemodynamicznie zwężeń [253]. Obecnie testuje się wiele nowych, inwazyjnych doświadczalnych urządzeń diagnostycznych pod kątem możliwości wykrywania pojedynczych lub mnogich niestabilnych segmentów, monitorowania zmian zachodzących samistnie lub pod wpływem farmakoterapii oraz ewentualnej korelacji takich markerów niestabilności blaszek z rokowaniem klinicznym [297, 298]. Z niestabilnością blaszek kojarzy się ogniskowe nagromadzenie swoistych składników blaszek, takich jak lipidowy rdzeń martwicy oraz osłabienie czapeczki włóknistej [299, 300]. Nie określono jak dotąd, czy zmiany w tętnicach wieńcowych, niebędące bezpośrednio przyczyną ACS, ale wykazujące cechy niestabilności, należy leczyć mechanicznie [301].

5.4.2. Strategia leczenia inwazyjnego a strategia leczenia zachowawczego

Wybór strategii leczenia

Koronarografię należy wykonać najszybciej, jak to jest możliwe (strategia pilnego leczenia inwazyjnego) u chorych z utrzymującą się ciężką dławicą, nasilonymi lub dynamicznymi zmianami w EKG, ciężkimi zaburzeniami rytmu lub niestabilnych hemodynamicznie przy przyjęciu do szpitala lub w czasie hospitalizacji. Osoby takie stanowią 2–15% chorych trafiających do szpitala z powodu NSTEMI-ACS [302–304]. U chorych z cechami umiarkowanego lub wysokiego ryzyka, ale bez ww. stanów zagrożenia życia, ocenie poddano dwie alternatywne strategie postępowania – wczesnej koronarografii (w ciągu pierwszych 72 godz.), a gdy są wskazania i odpowiednie warunki – rewaskularyzacji, oraz wstępnej farmakologicznej stabilizacji stanu chorego i wybiórczej koronarografii wg wskazań klinicznych. U chorych niskiego ryzyka przed wypisaniem ze szpitala należy przeprowadzić nieinwazyjną ocenę prowokowanego niedokrwienia. Jeżeli wynik testu jest pozytywny, należy wykonać koronarografię [305] (patrz 8. Strategie postępowania).

Metaanaliza siedmiu badań z randomizacją (w tym starszych prób klinicznych przeprowadzonych przed

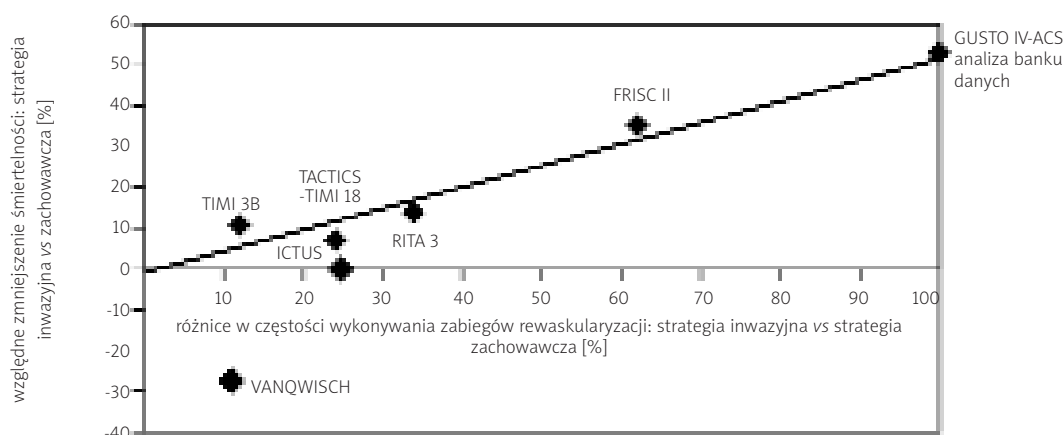


Rycina 8. Zgony lub zawały serca w sześciu współczesnych badaniach klinicznych z randomizacją, porównujących strategię wczesnego leczenia inwazyjnego (czarne słupki) i strategię leczenia zachowawczego (białe słupki)

MI – zawał serca, INWAZ – strategia inwazyjna, ZACH – strategia zachowawcza, NNT – liczba chorych, których należy leczyć, by zapobiec jednemu zdarzeniu klinicznemu

rozpowszechnieniem się stentowania i wielolekowej terapii uzupełniającej) porównujących rutynową koronarografię (n=4608) i rewaskularyzację z bardziej konserwatywną strategią postępowania (leczenie inwazyjne jedynie u chorych z nawracającym lub dającym się sprowokować niedokrwieniem, n=4604) wykazała, że częstość zgonów i MI w całym okresie obserwacji jest niższa w wypadku rutynowego leczenia inwazyjnego (12,2 vs 14,4%, OR 0,82, 95% CI 0,72–0,93, p=0,001) [306]. Odnotowano nieistotny statystycznie trend do zmniejszenia śmiertelności (5,5 vs 6,0%, OR 0,92, 95% CI 0,77–1,09) oraz znamiennej redukcję częstości MI (7,3 vs 9,4%, OR 0,72, 95% CI 0,65–0,88, p < 0,001) w grupie rutynowej strategii inwazyjnej w porównaniu z wybiórczym leczeniem inwazyjnym. Wyniki te udało się osiągnąć mimo początkowego wzrostu ryzyka podczas pierwszej hospitalizacji w grupie rutynowego leczenia inwazyjnego, w której obserwowano istotnie wyższe ryzyko zgonu oraz łącznie zgonu i MI niż w grupie wybiórczego leczenia inwazyjnego (1,8 vs 1,1%, OR 1,6, 95% CI 1,14–2,25, p=0,007 dla zgonów; 5,2 vs 3,8%, OR 1,36, 95% CI 1,12–1,66, p=0,002 dla zgonów i MI łącznie). Korzystny efekt netto osiągnięto tak naprawdę po wypisaniu chorych ze szpitala, w okresie obserwacji do chwili jej zakończenia, kiedy to odnotowano istotnie niższe ryzyko zgonu oraz zgonu i MI (3,8 vs 4,9%, OR 0,76, 95% CI 0,62–0,94, p=0,01 dla zgonów; 7,4 vs 11,0%, OR 0,64, 95% CI 0,55–0,75, p < 0,001 dla zgonów i MI). W okresie obserwacji wynoszącym średnio 17 mies. częstość występowania nawrotów dławicy w grupie rutynowego leczenia inwazyjnego zmalała o 33%, a ponownej hospitalizacji – o 34%. W kolejnej metaanalizie obejmującej sześć współczesnych badań iloraz szans dla porównania strategii wczesnego leczenia inwazyjnego i strategii zachowawczej wyniósł 0,84, 95% CI 0,73–0,97 (Rycina 8.). Korzyści z rutynowej terapii inwazyjnej odnieśli chorzy z wyjściowo podwyższonym stężeniem troponin, w przeciwieństwie do chorych z ujemnymi troponinami (jak wynika z analizy trzech najnowszych badań, w których uwzględniono ocenę stężenia troponin) [122, 307, 308]. Przeprowadzona niedawno metaanaliza siedmiu prób klinicznych z udziałem 8375 chorych wykazała istotne zmniejszenie śmiertelności całkowitej (4,9 vs 6,5%, RR 0,75, 95% CI 0,63–0,90, p=0,001) w okresie trwającej średnio 2 lata obserwacji w grupie wczesnej strategii inwazyjnej w porównaniu z grupą poddaną strategii zachowawczej, bez jednoczesnego zwiększenia częstości zgonów w okresie 1. mies. (RR=0,82, 95% CI 0,50–1,34, p=0,43). W okresie 2 lat obserwacji zawały serca bez skutku śmiertelnego wystąpiły odpowiednio u 7,6 i 9,1% chorych (RR=0,83, 95% CI 0,72–0,96, p=0,012), przy czym w 1. mies. nie odnotowano zwiększenia

ich liczby (RR=0,93, 95% CI 0,73–1,19, p=0,57) [309]. Zmniejszenie odległej śmiertelności potwierdzone zostało w badaniach RITA-3 – dla obserwacji 5-letniej [310] – i FRISC-2 – dla obserwacji 2- i 5-letniej [122, 308]. Wiele prób klinicznych włączonych do metaanalizy przez Mehta i wsp. [306] nie przystaje do współczesności. W czterech z nich – TIMI-3B, VANQWISH, MATE i FRISC-2 – inhibitory receptorów GP IIb/IIIa i stenty stosowano rzadko lub wcale [293, 311, 312]. Przeprowadzona niedawno przez *Cochrane collaboration* analiza najnowszych badań potwierdziła obserwacje poczynione po raz pierwszy przez Mehta i wsp. Dotyczą one obecności trendu do zwiększenia śmiertelności we wczesnym okresie leczenia wg strategii inwazyjnej (RR 1,59, 95% CI 0,96–2,54) z zachowaniem odległych korzyści z takiej terapii w postaci redukcji śmiertelności (RR 0,75, 95% CI 0,62–0,92) i częstości MI (RR 0,75, 95% CI 0,62–0,91) w obserwacji 2–5-letniej [313]. W metaanalizie tej nie uwzględniono opublikowanego w ostatnim czasie badania ICTUS, tymczasem jego wyniki zdają się przeczyć dogmatowi o wyższości strategii rutynowego leczenia inwazyjnego [314]. We wspomnianej próbie klinicznej uczestniczyło 1200 chorych, których, zgodnie z zasadami randomizacji, przydzielono do grupy wczesnego leczenia inwazyjnego lub terapii prowadzonej bardziej zachowawczo (wybiórczej). Nie stwierdzono różnic między grupą wczesnej i wybiórczej terapii inwazyjnej w zakresie częstości występowania zdarzeń tworzących główny złożony punkt końcowy – zgonów, MI i ponownych hospitalizacji z powodu dławicy w okresie 1 roku (22,7 vs 21,2%, RR 1,07, 95% CI 0,87–1,33, p=0,33). Brak różnic utrzymał się także po 3 latach obserwacji [315]. Podobnie jak w poprzednich badaniach, rutynowe leczenie interwencyjne wiązało się ze znaczącym zwiększeniem wczesnego ryzyka. W grupie wczesnej terapii inwazyjnej istotnie częściej dochodziło do MI (15,0 vs 10,0%, RR 1,5, 95% CI 1,10–2,04, p=0,005). Większość (67%) MI [rozpoznawanych na podstawie wzrostu stężenia CK-MB powyżej 1–3 wielokrotności górnej granicy normy (ULN)] była związana z zabiegami rewaskularyzacji. Rozbieżności między tym i poprzednimi badaniami można po części tłumaczyć małą różnicą częstości wykonywania rewaskularyzacji w badanych grupach i ogólnie częstym poddawaniem chorych rewaskularyzacji przed wypisaniem ich ze szpitala (76% w grupie rutynowego i 40% w grupie wybiórczego leczenia inwazyjnego). Na dodatek w badaniach stosowano różne kryteria rozpoznania MI (każdy wzrost stężenia CK-MB ponad górną granicę normy albo wzrost powyżej 3-krotnej wartości górnej granicy normy). Również selekcja chorych mogła być zaburzona, ponieważ do niektórych badań włączano wszystkich kolejnych pacjen-



Rycina 9. Możliwość wykazania zmniejszenia śmiertelności w wyniku stosowania strategii rewaskularyzacji zależy od różnicy częstości wykonywania rewaskularyzacji między dwiema grupami wyłonionymi w trakcie randomizacji. Zmodyfikowano na podstawie Cannon et al. [316]

tów przyjmowanych do szpitala, a w pozostałych wykluczono osoby z bardzo niestabilną dławicą.

We wszystkich badaniach z randomizacją duża część chorych z grupy terapii zachowawczej była ostatecznie poddawana rewaskularyzacji (*crossover*), przez co niedoszacowane były faktyczne korzyści z leczenia inwazyjnego [316]. Porównując względną zmniejszenie śmiertelności w grupie rutynowego i wybiórczego leczenia rewaskularyzacyjnego z rzeczywistą różnicą częstości wykonywania rewaskularyzacji w obu grupach, można zauważyć liniową zależność: im większa różnica w częstości rewaskularyzacji, tym bardziej znaczący spadek śmiertelności w grupie rutynowego leczenia inwazyjnego (Rycina 9.).

Wybór momentu rewaskularyzacji

Z wyjątkiem sytuacji, w których konieczne jest wykonanie koronarografii i rewaskularyzacji ze wskazań nagłych, nadal wątpliwości budzi wybór optymalnego momentu podjęcia inwazyjnej diagnostyki, a zatem czas, jaki powinien upłynąć od chwili przyjęcia do szpitala i wdrożenia farmakoterapii. Wśród 410 kolejnych chorych wysokiego ryzyka z obniżeniami odcinka ST (65%) lub podwyższonym stężeniem cTnT (67%) włączonych do badania ISAR-COOL, opóźnienie interwencji nie poprawiło wyników leczenia [317]. Przeciwnie, chorzy włączeni losowo do grupy natychmiastowego PCI (średnio 2,4 godz. po przyjęciu) cechowali się mniejszą częstością zgonów lub MI w okresie pierwszych 30 dni niż chorzy, którzy trafili do grupy odroczonego PCI (86 godz. po przyjęciu i wdrożeniu farmakoterapii) (5,9 vs 11,6%, RR 1,96, 95% CI 1,01–3,82, $p=0,04$). Podobnie nie odnotowano wzrostu ryzyka we wczesnym okresie w badaniu TACTICS-TIMI-18 (średnie opóźnienie PCI

22 godz.), w którym stosowano wyprzedzające leczenie inhibitorami receptorów GP IIb/IIIa [73].

W sprzeczności z tymi obserwacjami pozostają wyniki badania ICTUS. Wczesne rutynowe leczenie inwazyjne podjęte przed upływem 48 godz. od randomizacji u 56% chorych i podczas pierwszej hospitalizacji u 76% wiązało się z większą częstością MI (15,0 vs 10,0%, RR 1,5, 95% CI 1,10–2,04, $p=0,005$). Z gorszym rokowaniem łączyła się też przyspieszona koronarografia w badaniu FRISC-2 oraz w rejestrach GRACE i CRUSADE [318–320].

Tak więc zgromadzone do tej pory dane z badań klinicznych nie dają podstaw do rutynowego wykonywania koronarografii w trybie pilnym u chorych z NSTEMI-ACS, których stan udało się ustabilizować za pomocą nowoczesnego leczenia farmakologicznego. Tym samym nie ma obowiązku natychmiastowego przekazywania wszystkich ustabilizowanych pacjentów z ośrodków niedysponujących pracownią hemodynamiki do ośrodków referencyjnych. Przekazanie takich chorych powinno się odbyć w ciągu pierwszych 72 godz.

5.4.3. Przeszkórne interwencje wieńcowe

Wyniki PCI u chorych z NSTEMI-ACS znacznie się poprawiły wraz z wprowadzeniem stentów oraz współczesnego leczenia przeciwzakrzepowego i przeciwplatekowego. Ryzyko powikłań krwotocznych należy zbilansować z ciężkością niedokrwienia i czynnikami ryzyka u danego chorego. Wybór dostępu naczyniowego zależy od doświadczenia operatora oraz lokalnych preferencji. Postępowanie niefarmakologiczne, mające na celu ograniczenie powikłań krwotocznych w miejscu dostępu naczyniowego, obejmuje wykorzystywanie urządzeń zamykających oraz dojścia z tętnicy promieniowej. Dostęp udowy preferuje się u chorych niestabilnych he-

modynamicznie, ponieważ umożliwia on zastosowanie kontrpulsacji wewnątrzaoortalnej. Tak samo jak u wszystkich chorych poddawanych PCI, wszczęcie w tej sytuacji stentu zmniejsza ryzyko nagłego zamknięcia naczynia i restenozy. Nie przeprowadzono badań prospektywnych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność DES w omawianej tu, szczególnej populacji chorych, mimo że w większości prób klinicznych z PCI pacjenci z NSTEMI stanowią do 50% wszystkich badanych. Stenty uwalniające leki, dopuszczone do stosowania w praktyce klinicznej, wydają się jednakowo skuteczne w zapobieganiu restenozie u takich chorych, na co wskazują wyniki analizy podgrup w ramach badań z randomizacją i danych pochodzących z rejestrów [321]. Mimo że częstość występowania pod- i ostrej zakrzepicy w stencie jest większa u chorych z NSTEMI niż u pacjentów ze stabilną dławicą poddawanych PCI, zastosowanie DES nie wydaje się potęgować tego ryzyka w omawianej tu szczególnej grupie chorych [287]. Mając na uwadze potencjalnie groźną w skutkach ostrą lub podostrą zakrzepicę w stencie u osób przed planowanymi zabiegami lub operacjami pozasercowymi, u których konieczne jest przerwanie terapii klopidogrelem przed upływem roku od wszczęcia stentu, wskazane jest użycie niepowlekanych stentów metalowych (BMS) [322, 323]. Podobne rozwiązanie należy rozważyć u chorych wymagających przewlekłego stosowania leków z grupy VKA. Na dodatek ostatnio pojawiły się wątpliwości co do ryzyka zakrzepicy w stencie i odległego bezpieczeństwa DES w kontekście ryzyka zgonu i MI, szczególnie gdy stosuje się je niezgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi w trudnych sytuacjach [324]. Z najnowszych doniesień wynika, że po wszczęciu DES, niezależnie od rodzaju uwalnianego leku (sirolimus lub paklitaksel), podwójne leczenie przeciwplatekcyjne należy kontynuować przez rok [325, 326]. Dopóki nie zostaną wyjaśnione wątpliwości, dokonując wyboru między BMS i DES, należy się kierować indywidualną oceną potencjalnych korzyści i zagrożeń [325, 326].

Głównym problemem związanym z PCI w wypadku NSTEMI jest wciąż stosunkowo częste – bo aż u 10% chorych w badaniu ICTUS – występowanie okołoproceduralnych MI [314]. Leczenie przeciwplatekcyjne istotnie zmniejszyło częstość takich MI [327]. Jednak nawet najnowocześniejsze uzupełniające leczenie przeciwzakrzepowe i przeciwplatekcyjne nie zapobiega w pełni zatorom materiałem pochodzącym z blaszek lub ich fragmentami [328]. Testowano wiele różnych filtrów i/lub urządzeń do dystalnej protekcji, żadne z nich jednak nie poprawiło klinicznych wyników leczenia. Wyjątek stanowią interwencje na żylnych pomostach aortalno-wieńcowych [329].

Obecnie nie ma danych rokowniczych, które uzasadniałyby rutynowe wykonywanie PCI na tętnicach odpowiedzialnych lub nie za niedokrwienie z hemodynamicznie nieistotnymi zwężeniami w ocenie angiograficznej, nawet z zastosowaniem DES (uszczelnianie blaszki, ang. *plaque sealing*) [301].

5.4.4. Chirurgiczna rewaskularyzacja serca

Około 10% chorych z NSTEMI jest poddanych chirurgicznej rewaskularyzacji serca podczas pierwszej hospitalizacji [314]. Ważne jest, by u chorych kierowanych na taką operację brać pod uwagę ryzyko powikłań krwotocznych, choć początkowo stosuje się u nich agresywne leczenie przeciwplatekowe [330, 331]. Zasadniczo leczenie wstępne za pomocą dwóch, a nawet trzech leków przeciwplatekowych należy uznać za jedynie względne przeciwwskazanie do wczesnej rewaskularyzacji chirurgicznej. Konieczne są jednak wówczas odpowiednie działania chirurgiczne, których celem jest zminimalizowanie krwawienia i konieczności przetaczania płytek (patrz 5.3.3. Inhibitory receptorów glikoproteiny IIb/IIIa oraz 6.2. Trombocytopenia).

5.4.5. Wskazania do przezskórnych interwencji wieńcowych i rewaskularyzacji chirurgicznej

Z wyjątkiem zabiegów z pilnych wskazań, zasady wyboru techniki rewaskularyzacji u chorych z NSTEMI są takie same jak w wypadku zabiegów planowych. W kontrolowanych badaniach klinicznych z randomizacją porównujących PCI z wykorzystaniem stentów w chorobie wielonaczyniowej i rewaskularyzację chirurgiczną nie odnotowano zależności między obecnością NSTEMI, strategią leczenia i wynikiem terapii [331, 332]. U osób z chorobą wielonaczyniową można jednocześnie poszerzać wszystkie istotne zwężenia. Można też rozważyć leczenie dwuetapowe, czyli niezwłoczne PCI zmiany odpowiedzialnej za ostre niedokrwienie, a następnie ponowną ocenę konieczności leczenia pozostałych zwężeń.

Zalecenia dotyczące diagnostyki inwazyjnej i rewaskularyzacji (patrz też 8. Strategie postępowania)

- Wykonanie pilnej koronarografii zaleca się u chorych z oporną lub nawracającą dławicą oraz dynamicznymi zmianami odcinka ST w EKG, z niewydolnością serca, groźnymi dla życia zaburzeniami rytmu lub niestabilnymi hemodynamicznie (I-C).
- Zaleca się wczesne (<72 godz.) wykonanie koronarografii, a następnie rewaskularyzacji (PCI lub CABG) u chorych z cechami umiarkowanego lub wysokiego ryzyka (I-A).

- Nie zaleca się rutynowego prowadzenia diagnostyki inwazyjnej u osób bez cech umiarkowanego lub wysokiego ryzyka (III-C), wskazana jest natomiast nieinwazyjna ocena indukowanego niedokrwienia (I-C).
- Nie zaleca się PCI nieistotnych hemodynamicznie zwężeń (III-C).
- Po krytycznej analizie stosunku korzyści i ryzyka oraz w zależności od występowania współistniejących chorób i potencjalnej konieczności wykonania poza-sercowego zabiegu chirurgicznego w bliskiej/średniookresowej perspektywie (np. planowa interwencja lub inne stany), wymagającego czasowego przezwyciężenia podwójnej terapii przeciwplatekowej, należy dokonać wyboru typu stentu (BMS lub DES) (I-C).

5.5. Postępowanie długofalowe

Chorzy, którzy przeżyli ostrą fazę NSTEMI-ACS, są obciążeni wysokim ryzykiem nawrotu incydentów niedokrwieniowych w przyszłości. Dlatego podstawowym elementem długofalowego leczenia jest aktywna profilaktyka wtórna. Badania kliniczne z randomizacją, a także badania obserwacyjne i rejestry udowodniły, że wiele interwencji i form terapii zmniejsza ryzyko wystąpienia kolejnych niekorzystnych incydentów klinicznych u takich chorych. Jednocześnie jednak, jak wynika z wielu rejestrów, wspomniane działania w zakresie stylu życia i leczenie farmakologiczne są stosowane zbyt rzadko. Obowiązkiem lekarza jest zagwarantowanie, by pacjenci z NSTEMI-ACS poddani zostali właściwemu leczeniu i objęci programem modyfikacji stylu życia. Celem tych działań jest poprawa rokowania odległego. Szczegółowe omówienie wszystkich interwencji i form leczenia, jakie należy wdrożyć w ramach profilaktyki wtórnej, wykracza poza ramy tego dokumentu. Dlatego w tym miejscu szczególną uwagę poświęcono najważniejszym elementom. Szczegółowe zalecenia dotyczące postępowania w profilaktyce wtórnej zostały wyczerpująco omówione w innych dokumentach [333–335].

5.5.1. Styl życia

Wiele interwencji w zakresie modyfikacji stylu życia, opisanych szczegółowo w osobnych opracowaniach, zmniejsza długofalowe ryzyko kolejnych niekorzystnych zdarzeń klinicznych u chorych z CAD, w tym z NSTEMI-ACS [333–336].

Trwałe zerwanie z nałogiem palenia papierosów jest trudne, a przypadki ponownego sięgania po papierosy częste. Niezbędne jest prowadzenie aktywnego poradnictwa w tym zakresie oraz stosowanie wspomagającego leczenia farmakologicznego za pomocą środków nikotynowych czy bupropionu [333–335]. Chorych należy zachęcać do regularnej aktywności ruchowej.

Zaleca się, by – o ile to możliwe codziennie, a przynajmniej pięć razy w tygodniu – wykonywać przez 30 min umiarkowane intensywne ćwiczenia aerobowe. W wypadku chorych wysokiego ryzyka wskazany jest trening pod medycznym nadzorem [333–335].

Ogromne znaczenie ma zdrowe odżywianie się, polegające na ograniczeniu w diecie podaży soli i tłuszczu nasyconych. Chorych należy zachęcać do regularnego spożywania owoców i warzyw. Wypijanie umiarkowanych ilości alkoholu jest prawdopodobnie korzystne [337].

5.5.2. Redukcja masy ciała

Chorych otyłych oraz z nadwagą należy nakłaniać do redukcji masy ciała. Odchudzanie ułatwia powrót do aktywności ruchowej. Trudno jest jednak osiągnąć istotny spadek wagi, a jak dotąd nie istnieje żaden sposób leczenia farmakologicznego, który można by z całym przekonaniem rekomendować. Istnieją jednak leki oddziałujące na układ endokannabinoidowy, które, jak wykazano, powodują trwałą utratę masy ciała, wywołując jedynie minimalne działania niepożądane [338, 339]. Zmniejszenie masy ciała korzystnie wpływa na profil lipidowy i kontrolę glikemii. Teoretycznie celem jest osiągnięcie wskaźnika masy ciała (BMI) <25 kg/m² lub obwodu w talii <102 cm u mężczyzn i <88 cm u kobiet. Pierwszym krokiem do osiągnięcia tych długofalowych celów jest zredukowanie wyjściowej masy ciała o 10%. Jeżeli się to udało i nie doszło do ponownego wzrostu wagi, można podjąć próbę dalszego odchudzania się.

5.5.3. Kontrola ciśnienia tętniczego

Cel terapeutyczny to obniżenie ciśnienia tętniczego <140/90 mmHg u chorych bez cukrzycy i <130/80 mmHg u chorych z cukrzycą lub przewlekłą dysfunkcją nerek. Ważnym elementem uzupełniającym leczenie farmakologiczne w dążeniu do zapewnienia kontroli ciśnienia są interwencje w zakresie stylu życia, szczególnie aktywność ruchowa i redukcja masy ciała [333–335].

5.5.4. Leczenie cukrzycy

U każdego chorego z potwierdzonym NSTEMI-ACS należy wykonać badania wykrywające zaburzenia homeostazy glukozy (nieprawidłową glikemię na czczo, nieprawidłową tolerancję glukozy i cukrzycę). U osób z potwierdzonym rozpoznaniem cukrzycy celem terapeutycznym jest osiągnięcie poziomu HbA_{1c} ≤6,5%. Wskazana jest konsultacja diabetologa. Ogromne znaczenie ma zindywidualizowane leczenie farmakologiczne, redukcja masy ciała osób z otyłością oraz modyfikacja stylu życia. U chorych z nieprawidłową glikemią

na czczo lub upośledzoną tolerancją glukozy, poza modyfikacją stylu życia, nie zaleca się w chwili obecnej swoistego leczenia farmakologicznego [340].

5.5.5. Interwencje w zakresie gospodarki lipidowej

Działania wywierające wpływ na stężenie cholesterolu LDL (LDLc) i HDL (HDLc) i trójglicerydów są ważnym elementem długofalowego leczenia chorych z NSTEMI-ACS. Większość dowodów na skuteczność terapii dotyczy redukcji stężenia LDLc, najłatwiej osiągalnej za pomocą statyn stosowanych w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi. U niektórych chorych niezbędne wydają się inne sposoby leczenia, stosowane w celu skorygowania niskiego stężenia HDLc lub wysokiego trójglicerydów, ich wpływ na odległe wyniki kliniczne jest jednak gorzej poznany.

Statyny

Przewlekłe leczenie statynami poprawia rokowanie we wszystkich formach CAD, po NSTEMI-ACS oraz u chorych z przewlekłymi postaciami CAD [341–344]. Korzystny efekt terapii potwierdzono we wszystkich podgrupach, a więc u mężczyzn i u kobiet, u osób w podeszłym wieku, palaczy, chorych na cukrzycę, z nadciśnieniem, a także cierpiących na przewlekłą chorobę nerek (CKD). Najnowsze wytyczne zalecają łączenie interwencji dietetycznych z leczeniem farmakologicznym za pomocą statyn w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi. Celem jest obniżenie stężenia LDLc <100 mg/dl (<2,6 mmol/l). Osobnego omówienia wymagają dwa aspekty leczenia obniżającego stężenie LDLc, mianowicie wczesne stosowanie statyn w ostrej fazie NSTEMI-ACS oraz znaczenie agresywnej terapii hipolipemizującej w dążeniu do redukcji LDLc <70 mg/dl (<1,81 mmol/l) [333–335].

Argumenty przemawiające za szybkim rozpoczęciem podawania statyn po wystąpieniu NSTEMI-ACS to ich stabilizujący wpływ na blaszki miażdżycowe, działanie przeciwzapalne oraz poprawiające funkcję śródbłonna. Co więcej, NSTEMI-ACS może podzielać jako bodziec motywujący do podjęcia i przewlekłego stosowania leczenia, które wdrażane w stabilnej fazie choroby często spotyka się z niechęcią i nie jest konsekwentnie realizowane.

Przeprowadzone do tej pory badania kliniczne, rejestry, metaanalizy i analizy *post hoc* w ramach prób klinicznych w NSTEMI-ACS wykazywały brak lub jedynie niewielkie korzyści z leczenia statynami, wdrażanego wkrótce po ostrej fazie zespołu [14, 345–349]. Najnowsze badania kliniczne z randomizacją poświęcone swobodnie temu zagadnieniu ujawniły, że wczesne agresywne leczenie hipolipemizujące prowadzi do szybkiego

i znacznego obniżenia stężenia LDLc, najwyraźniej jednak bez znaczącego wpływu na wczesne rokowanie [350–352]. Niedawno przeprowadzona metaanaliza 13 prób klinicznych z udziałem 17 963 chorych wykazała, że wczesne wdrażanie leczenia statynami jest bezpieczne i wywiera pozytywny wpływ na rokowanie, zmniejszając częstość zgonów i zdarzeń sercowo-naczyniowych w 2-letnim okresie obserwacji (HR 0,81, 95% CI, 0,77–0,87, $p < 0,001$). Zmniejszenie śmiertelności obserwowano dopiero po 4 mies., przy czym znamienność statystyczną redukcja ta osiągnięta po 12 mies. [353].

Potencjalne korzyści z agresywnego leczenia w porównaniu z umiarkowaną intensywną terapią hipolipemizującą u chorych z różnymi typami NSTEMI-ACS oceniano w badaniu PROVE-IT [354]. Włączono do niego pacjentów z STEMI-ACS, NSTEMI-ACS i stężeniem cholesterolu całkowitego <240 mg/dl (6,2 mmol/l). Leczenie prawastatyną w dawce 40 mg lub atorwastatyną 80 mg dziennie rozpoczęto w okresie pierwszych 10 dni hospitalizacji i kontynuowano przez 18–36 mies. Pod koniec okresu obserwacji redukcja stężenia LDLc wyniosła 21% w grupie prawastatyny [do 95 mg/dl (2,46 mmol/l) – mediana] i 49% w grupie atorwastatyny [62 mg/dl (1,6 mmol/l) – mediana], przy czym prawie pełny efekt hipolipemiczny osiągnięty został w ciągu pierwszych 30 dni leczenia. Częstość łącznego występowania zdarzeń tworzących główny złożony punkt końcowy (zgon, MI, niestabilna dławica wymagająca hospitalizacji, rewaskularyzacja, udar mózgu) zmniejszyła się o 16% w grupie intensywnej terapii w porównaniu z grupą poddaną umiarkowanej terapii hipolipemizującej. Różnicę rokowania można było zauważyć już w okresie pierwszych 30 dni po randomizacji. Częstość niekorzystnych zdarzeń klinicznych była mniejsza u chorych, którzy osiągnęli stężenie LDLc <70 mg/dl (1,81 mmol/l) niż u pozostałych. Podobną różnicę zaobserwowano między osobami, które w wyniku leczenia statyną osiągnęły stężenie hsCRP <2 mg/l i tymi, u których było ono wyższe. Tak więc intensywne leczenie hipolipemizujące prowadzące do obniżenia stężenia LDLc <70 mg/dl (1,81 mmol/l) lub hsCRP <2 mg/l poprawia rokowanie kliniczne u chorych po ACS.

Pozostałe leki hipolipemizujące

Dane na temat korzyści ze stosowania w NSTEMI-ACS fibratów, kwasu nikotynowego i ezetimibu są skąpe. Połączenie statyny z ezetimibem wywiera silny wpływ redukujący stężenie LDLc i jest obecnie przedmiotem oceny w porównaniu z konwencjonalnym leczeniem statyną w szeroko zakrojonym badaniu klinicznym u chorych z ACS (IMPROVE-IT). Wykazano, że niskie stężenie HDLc jest czynnikiem ryzyka CAD i zgonu z przyczyn wieńco-

wych. Badania epidemiologiczne wskazują też, że podwyższenie stężenia HDLc może zapobiegać rozwojowi CAD. Wzrost wyjściowego stężenia HDLc o 1 mg/dl (0,03 mmol/l) wiąże się z obniżeniem o 6% ryzyka zgonu z powodu CAD lub MI [355, 356]. Wykazano, że stosowanie kwasu nikotynowego znacząco zwiększa stężenie HDLc. Ze starszych lub mniejszych badań wynika, że podwyższenie stężenia HDLc może prowadzić do znaczącego zmniejszenia ryzyka wystąpienia zdarzeń wieńcowych [357]. Prowadzona jest obecnie próba kliniczna na dużą skalę, której celem jest zweryfikowanie tej możliwości terapeutycznej. Oceni ona potencjał połączenia statyny z kwasem nikotynowym (niacyną) dla redukcji częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych w porównaniu z monoterapią statyną w populacji chorych z potwierdzoną miażdżycą i aterogennym profilem lipidowym (badanie AIM-HIGH). Próby stosowania innych leków w celu zwiększenia stężenia HDLc nie powiodły się [358].

Wykazano też, że regularne wykonywanie ćwiczeń aerobowych podwyższa stężenie HDLc, stąd też zawsze, gdy to możliwe, należy namawiać pacjentów do podejmowania takiej aktywności [359] (patrz 5.6. Rehabilitacja i powrót do aktywności fizycznej).

Zalecenia dotyczące leczenia hipolipemizującego

- **Statyny zaleca się u wszystkich chorych z NSTEMI-ACS (bez przeciwwskazań) niezależnie od wyjściowego stężenia cholesterolu. Leczenie należy rozpocząć wcześniej (w pierwszych 4 dniach), dążąc do obniżenia stężenia LDLc <100 mg/dl (<2,6 mmol/l) (I-B).**
- **Wskazana jest intensywna terapia hipolipemizująca, której celem jest redukcja stężenia LDLc <70 mg/dl (<1,81 mmol/l). Należy ją wdrożyć w ciągu pierwszych 10 dni hospitalizacji (IIa-B).**

5.5.6. Leki przeciwplatekcyjne i przeciwzakrzepowe

Patrz 5.2. Leki przeciwzakrzepowe oraz 5.3. Leki przeciwplatekcyjne.

5.5.7 Beta-adrenolityki

Podawanie leków z grupy beta-adrenolityków należy rozpocząć u wszystkich chorych i kontynuować bezterminowo u osób z upośledzoną czynnością LV, niezależnie od występowania objawów niewydolności serca, z wyjątkiem sytuacji, gdy obecne są formalne przeciwwskazania. U pozostałych chorych leki te również mogą być przydatne, jednak korzyści z długotrwałego ich stosowania nie zostały zweryfikowane za pomocą odpowiednich badań. Metaanalizy i dane z rejestrów wskazują, że długotrwałe stosowanie beta-adrenolityków u chorych po NSTEMI-ACS może prowadzić do istotnego zmniejszenia ryzyka śmierci [360].

Zalecenia dotyczące stosowania beta-adrenolityków

- **Beta-adrenolityki należy stosować u wszystkich chorych z upośledzoną funkcją LV (I-A).**

5.5.8. Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę

Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (inhibitory ACE, ACE-I) hamują niekorzystną przebudowę LV i zmniejszają śmiertelność u chorych z upośledzeniem kurczliwości LV po MI (z lub bez klinicznego zespołu niewydolności serca) [361–363]. Dlatego początkowo stosowano je w przebiegu ACS tylko u chorych z upośledzoną funkcją skurczową LV. Później, na podstawie wyników kilku kolejnych badań, wysunięto przypuszczenie, że inhibitory ACE mają działanie przeciwmiażdżycowe u chorych obciążonych czynnikami ryzyka miażdżycy oraz u osób z potwierdzoną miażdżycą, niezależnie od czynności LV, wykraczające poza ich wpływ na wysokość ciśnienia tętniczego krwi [268, 364, 365]. Metaanaliza największych badań prowadzonych w celu udokumentowania przeciwmiażdżycowego działania ACE-I wykazała, że stosowanie tych leków przez 4 lata zaowocowało zmniejszeniem o 14% ryzyka zgonu [366–368]. Skuteczność w tym względzie udowodniono jak dotąd tylko w stosunku do ramiprilu i perindoprilu. Stosowanie ACE-I w tym wskazaniu powinno się ograniczać do leków o udokumentowanej skuteczności [369]. Obserwacje te, choć pochodzą z badań u chorych ze stabilną CAD, zostały uznane za wiążące u wszystkich pacjentów z NSTEMI-ACS. U chorych z upośledzeniem funkcji skurczowej LV doustne leczenie ACE-I należy rozpocząć w 1. dobie hospitalizacji, pod warunkiem braku przeciwwskazań. U pozostałych terapię taką należy wdrożyć podczas hospitalizacji.

Zalecenia dotyczące stosowania inhibitorów ACE

- **Inhibitory ACE są wskazane długoterminowo u wszystkich chorych z LVEF ≤40% oraz u pacjentów z cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym lub CKD, pod warunkiem braku przeciwwskazań (I-A).**
- **Terapię inhibitorami ACE należy rozważyć u wszystkich pozostałych chorych jako element profilaktyki kolejnych incydentów niedokrwiennych (IIa-B). Zaleca się stosowanie leków i dawek o udowodnionej skuteczności (IIa-C).**

5.5.9. Antagoniści receptorów angiotensyny II

Ostatnie badania wykazały ponad wszelką wątpliwość, że u chorych z ostrym MI i upośledzoną funkcją skurczową LV można z powodzeniem stosować leki z grupy antagonistów receptorów angiotensyny II (ARB) [370, 371]. Można je podawać zamiast lub razem z inhibitorami ACE. W przeciwieństwie do tych ostatnich, nie

dysponujemy pewnymi danymi dotyczącymi stosowania ARB jako leków przeciwmiażdżycowych. U chorych z upośledzeniem funkcji skurczowej LV podawanie tych leków należy rozpocząć w 1. dobie hospitalizacji, pod warunkiem braku przeciwwskazań.

Zalecenia dotyczące stosowania antagonistów receptorów angiotensyny II

- **Terapię lekiem z grupy ARB należy rozważyć u chorych, którzy nie tolerują inhibitorów ACE i/lub cierpią na niewydolność serca lub doznali zawału serca z LVEF <40% (I-B).**

5.5.10. Antagoniści aldosteronu

Korzyści ze stosowania spironolaktonu udowodniono u chorych z dysfunkcją skurczową LV i przewlekłą niewydolnością serca (III i IV klasa wg NYHA) [372]. Podczas przewlekłej terapii tym lekiem u pewnego odsetka chorych rozwija się ginekomastia, będąca wynikiem wiązania się spironolaktonu z receptorami dla progesteronu. Eplerenon, nowy lek z grupy antagonistów aldosteronu, cechuje się 1000 razy mniejszym powinowactwem do receptorów progesteronowych niż spironolakton. Lek ten oceniano w badaniu klinicznym z randomizacją i kontrolą placebo u chorych po MI (z lub bez uniesienia odcinka ST) z dysfunkcją skurczową LV i albo objawową niewydolnością serca, albo cukrzycą [373]. Dostne stosowanie eplerenonu w uzupełnieniu zoptymalizowanej farmakoterapii i leczenia inwazyjnego wiązało się z poprawą rokowania (w zakresie chorobowości i śmiertelności). Antagonistów aldosteronu nie należy stosować w wypadku ciężkiej niewydolności nerek [stężenie kreatyniny w surowicy >2,5 mg/dl (221 mmol/l) u mężczyzn i >2,0 mg/dl (177 mmol/l) u kobiet], hiperkaliemii lub braku możliwości wykonywania seryjnych badań krwi w celu monitorowania stężenia potasu.

Zalecenia dotyczące stosowania antagonistów aldosteronu

- **Stosowanie antagonistów aldosteronu należy rozważyć u chorych po MI leczonych inhibitorami ACE i beta-adrenolitykami, z LVEF <40% i albo cukrzycą, albo niewydolnością serca, a jednocześnie bez istotnej dysfunkcji nerek lub hiperkaliemii (I-B).**

5.6 Rehabilitacja i powrót do aktywności fizycznej

Po przebyciu NSTEMI konieczna jest ocena wydolności fizycznej i zdolności do wykonywania codziennych czynności życiowych lub pracy. Na zdolność tę wpływa między innymi czynność serca, zaawansowanie CAD, obecność i nasilenie rezydualnego niedokrwienia oraz

skłonność do występowania zaburzeń rytmu serca. Każdego chorego po NSTEMI należy w ciągu 4–7 tygodni od wypisania ze szpitala poddać elektrokardiograficznemu testowi wysiłkowemu (lub innemu badaniu nieinwazyjnemu, jeżeli pacjent jest niezdolny do wysiłku albo zapis EKG jest trudny do interpretacji) [374–376]. Z zasady na początku wszelką aktywność, a więc wysiłki związane z rekreacją, pracą i seksem, należy ograniczyć do 50% maksymalnej wydolności fizycznej wyrażonej w równoważnikach metabolicznych (METS), a następnie, w miarę upływu czasu, stopniowo zwiększać ich intensywność. Chory z zachowaną funkcją skurczową LV (LVEF >40%) i bez wykładników niedokrwienia oraz zaburzeń rytmu serca podczas próby wysiłkowej może powrócić do pracy. Jeżeli ma ona charakter biurowy, dopuszczalne jest podjęcie 8-godzinnej aktywności zawodowej. W wypadku pracy manualnej, obciążenie nie powinno przekraczać 50% maksymalnej wydolności fizycznej określonej na podstawie testu obciążeniowego. W 1. mies. dzienny czas pracy nie powinien przekraczać 4 godz., następnie można go wydłużać o 2 godz. co miesiąc. Chory z umiarkowaną dysfunkcją skurczową LV (LVEF 30–40%) lub łagodnym niedokrwieniem podczas testu obciążeniowego może powrócić do pracy biurowej, powinien jednak wykonywać wyłącznie statyczne czynności manualne. Osoba z ciężką dysfunkcją skurczową LV (LVEF <30%) lub istotnym niedokrwieniem podczas testu obciążeniowego może wykonywać pracę biurową, pod warunkiem że maksymalna wydolność fizyczna przekracza 5 METs bez objawów. W przeciwnym razie chory taki powinien zrezygnować z pracy. Formułując zalecenia dotyczące pozostałych form aktywności fizycznej, w tym aktywności seksualnej, również można się kierować wynikiem nieinwazyjnego testu obciążeniowego. Zasadniczo osoba, której wydolność fizyczna przekracza 5 METs, może bez przeszkód podjąć regularną aktywność seksualną. Lekarz powinien poinformować pacjenta, kiedy możliwe będzie ponowne podjęcie aktywności fizycznej i seksualnej, biorąc pod uwagę ww. parametry sercowe oraz inne, dodatkowe czynniki, takie jak stan zaawansowania gojenia się rany po wkłuciu dotętnicznym po cewnikowaniu serca. Zawsze konieczna jest ścisła współpraca między kardiologiem i lekarzem pierwszego kontaktu.

Zalecenia dotyczące rehabilitacji i powrotu do aktywności fizycznej

- **Po NSTEMI zaleca się ocenę wydolności fizycznej (I-C).**
- **Każdego chorego po NSTEMI należy w ciągu 4–7 tygodni po wypisaniu ze szpitala poddać elektrokardiograficznemu testowi wysiłkowemu (o ile to technicznie możliwe) lub równoważnemu testowi wykrywającemu niedokrwienie (IIa-C).**

- Na podstawie oceny stanu układu sercowo-naczyniowego i wyników czynnościowej oceny wydolności fizycznej należy udzielić chorym informacji o tym, kiedy możliwe będzie ponowne podjęcie aktywności fizycznej w zakresie zajęć rekreacyjnych, zawodowych i aktywności seksualnej oraz określić jej dopuszczalną intensywność (I-C).

6. Powikłania i ich leczenie

6.1. Powikłania krwotoczne

Powikłania krwotoczne to najczęstsze, poza niedokrwiennymi, powikłania w przebiegu leczenia NSTEMI-ACS. Ciężkość krwawienia stopniuje się na podstawie szeregu definicji, uwzględniających aspekty kliniczne (lokalizacja i wpływ na parametry hemodynamiczne)

i/lub konieczność transfuzji krwi oraz wielkość spadku stężenia hemoglobiny (Tabela VII) [377]. Krwawienie określa się jako ciężkie, zagrażające życiu, poważne lub niewielkie (ang. *severe, life threatening, major, minor*). To samo kreślenie może jednak odnosić się do krwawień o różnej ciężkości, zależnie od przyjętej definicji. Oznacza to, że w tej samej populacji badanej raportowana częstość powikłań krwotocznych może być różna, o ile zastosuje się różne definicje dla oceny ich ciężkości. Tym samym porównywanie częstości występowania krwawień w różnych badaniach może być trudne.

Biorąc pod uwagę wszystkie te ograniczenia wynikające z definiowania krwawień, częstość poważnych powikłań krwotocznych w szerokiej populacji chorych z NSTEMI-ACS szacuje się na 2–8%, przy czym odsetek ten

Tabela VII. Elementy definicji krwawień wg TIMI [380] i GUSTO [381]

Klasyfikacja krwawień wg TIMI [380]	
Poważne	Krwotok wewnątrzczaszkowy albo klinicznie jawne krwawienie (także rozpoznane badaniem obrazowym) prowadzące do spadku stężenia hemoglobiny o ≥ 5 g/dl
Niewielkie	Klinicznie jawne krwawienie (także rozpoznane badaniem obrazowym) prowadzące do spadku stężenia hemoglobiny o 3 do < 5 g/dl
Minimalne	Klinicznie jawne krwawienie (także rozpoznane badaniem obrazowym) prowadzące do spadku stężenia hemoglobiny o < 3 g/dl
Klasyfikacja krwawień wg GUSTO [381]	
Ciężkie lub zagrażające życiu	Krwotok wewnątrzczaszkowy albo krwawienie wywołujące niestabilność krążeniową i wymagające interwencji
Umiarkowane	Krwawienie wymagające przetoczenia krwi, które nie prowadzi jednak do niestabilności krążeniowej
Łagodne	Każde krwawienie, które nie spełnia kryteriów krwawienia ciężkiego ani umiarkowanego

Wszystkie definicje wg TIMI uwzględniają transfuzje krwi; na każdą przetoczoną jednostkę koncentratu krwinek czerwonych stężenie hemoglobiny koryguje się o 1 g/dl

Tabela VIII. Wieloczynnikowy model poważnych krwawień u chorych z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST [379]

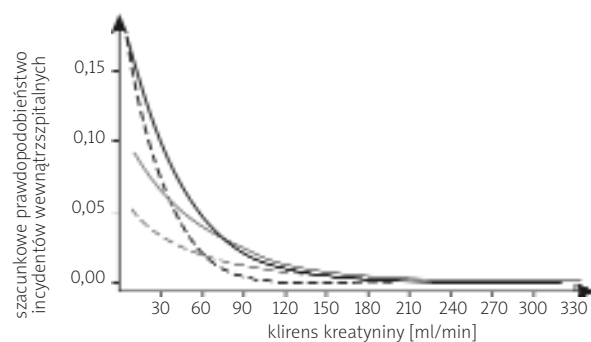
Parametr	Skorygowany OR	95% CI	p
Wiek (na każde 10 lat)	1,22	1,10–1,35	0,0002
Płeć żeńska	1,36	1,07–1,73	0,0116
Niewydolność nerek w przeszłości	1,53	1,13–2,08	0,0062
Krwawienie w przeszłości	2,18	1,14–4,08	0,014
Średnie ciśnienie tętnicze (spadek o każde 20 mmHg)	1,14	1,02–1,27	0,019
Leki moczopędne	1,91	1,46–2,49	$< 0,0001$
LMWH	0,68	0,50–0,92	0,012
LMWH i UFH ^a	0,72	0,52–0,98	0,035
Tylko inhibitory receptorów GP IIb/IIIa	1,86	1,43–2,43	$< 0,0001$
Leki fibrynolityczne plus inhibitory receptorów GP IIb/IIIa	4,19	1,68–10,4	0,002
Dożylny lek działający inotropowo dodatnio	1,88	1,35–2,62	0,0002
Cewnikowanie prawego serca	2,01	1,38–2,91	0,0003

^a Grupy referencyjne: płeć męska; UFH tylko dla LMWH, jednocześnie LMWH i UFH oraz ani LMWH, ani UFH; ani leki fibrynolityczne, ani inhibitory receptorów GP IIb/IIIa dla tylko leków fibrynolitycznych, tylko inhibitory receptorów GP IIb/IIIa oraz jednocześnie leki fibrynolityczne i inhibitory receptorów GP IIb/IIIa; nie dla pozostałych zmiennych, test dopasowania Homera-Lemeshowa $p=0,70$; statystyka $c=0,73$.

zależny w ogromnym stopniu od typu zastosowanego leczenia, a w szczególności od rodzaju i dawki leków przeciwzakrzepowych i przeciwplatekcyjnych, leczenia inwazyjnego oraz innych czynników (Tabela VII) [377, 378]. W badaniach klinicznych z randomizacją raportowana częstość tego typu powikłań wynosi od <2% w OASIS-2, PRISM i PURSUIT do >8% w SYNERGY [164, 178, 236]. Liczby z rejestrów są zasadniczo wyższe niż wartości pochodzące z badań klinicznych. W rejestrze CRUSADE przetoczeń krwi, traktowanych w nim jako zastępcze wykładniki poważnych krwawień, wymagało ponad 15% chorych [252], co prawdopodobnie odzwierciedla częstsze stosowanie leczenia inwazyjnego w Stanach Zjednoczonych. Według danych z rejestru GRACE, którym objęto 24 045 chorych, ogólna częstość występowania poważnych krwawień wynosi 3,9% w grupie pacjentów z STE-ACS, 4,7% w grupie NSTEMI-ACS i 2,3% u pacjentów z niestabilną dławicą [379].

6.1.1. Czynniki prognostyczne wystąpienia krwawień

W rejestrze GRACE niezależnymi czynnikami prognostycznymi wystąpienia poważnych krwawień okazały się między innymi: podeszły wiek (OR 1,22 na każde 10 lat; $p=0,0002$), płeć żeńska (OR 1,36; $p=0,0116$), krwawienie w przeszłości (OR 2,18; $p=0,014$), leczenie za pomocą PCI (OR 1,63; $p=0,0005$), niewydolność nerek w przeszłości (OR 1,53; $p=0,0062$) oraz zastosowanie leku z grupy inhibitorów receptorów GP IIb/IIIa (OR 1,86; $p=0,0001$) (Tabela VIII) [379]. Ryzyko krwawienia zwiększa też stosowanie zbyt dużych dawek leków, szczególnie u kobiet, osób starszych lub z niewydolnością nerek [168]. Krytyczne znaczenie ma dysfunkcja nerek. Ryzyko krwawienia wzrasta wykładniczo wraz ze spadkiem



Rycina 10. Krzywe Kernela obrazujące zależność śmiertelności wewnątrzszpitalnej (czarna) i częstości krwawień (szara) od wartości klirensu kreatyniny u chorych leczonych heparyną niefrakcjonowaną (linia ciągła) i drobnocząsteczkową (linia przerywana). Przedruk za zgodą z Collet et al. [382]

wartości CrCl [176, 382]. Gwałtowny wzrost zagrożenia obserwuje się już przy obniżeniu się CrCl poniżej 60 ml/min. Konieczne jest zatem lepsze zdefiniowanie należnych dawek leków przeciwzakrzepowych w zależności od stopnia upośledzenia czynności nerek.

Te same elementy wyjściowej charakterystyki, a mianowicie wiek, płeć i dysfunkcja nerek, wpływają zarówno na ryzyko zgonu, jak i krwawienia. W rejestrze GRACE wzrost ryzyka krwawienia wraz z pogarszającą się czynnością nerek jest równoległy do wzrostu ryzyka zgonu, jak pokazano na Rycinie 10. Oznacza to, że konieczna jest szczególna ostrożność przy podejmowaniu decyzji o agresywnym leczeniu inwazyjnym i/lub przeciwzakrzepowym/przeciwplatekcyjnym u chorych wysokiego ryzyka. Należy zwrócić uwagę zwłaszcza na wybór dawek leków przeciwzakrzepowych u chorych z CKD.

Według najnowszych doniesień, także wyjściowe stężenie hemoglobiny/wartość hematokrytu jest niezależnym czynnikiem prognostycznym powikłań krwotocznych, zarówno związanych bezpośrednio z wykonywanym zabiegiem, jak i od niego niezależnych [383].

6.1.2. Wpływ krwawienia na rokowanie

Wystąpienie krwawienia wywiera silny wpływ na rokowanie. Poważne krwawienie w rejestrze GRACE wiązało się ze wzrostem ryzyka zgonu w czasie hospitalizacji (OR 1,64, 95% CI 1,18–2,28, $p < 0,001$) [379]. Jak wynika z wielu doniesień, w tym dużych metaanaliz rejestrów i badań klinicznych z udziałem ponad 30 tys. chorych, wystąpienie poważnego krwawienia wiąże się z 4-krotnym wzrostem ryzyka zgonu, 5-krotnym – kolejnego MI, a 3-krotnym – udaru mózgu w okresie do 30 dni [377–379, 384]. Analiza połączonych danych z czterech wieloośrodkowych badań klinicznych z randomizacją, w których łącznie uczestniczyło 26 452 chorych z ACS, pozwoliła udokumentować stopniowy wzrost ryzyka zgonu do 30 dni i 6 mies. wraz z narastaniem ciężkości krwawień. Współczynnik ryzyka dla zgonu w okresie 1. mies. wyniósł 1,6 dla niewielkiego krwawienia, 2,7 dla krwawienia umiarkowanego i 10,6 dla ciężkiego (wg definicji GUSTO), natomiast w okresie do 6 mies. współczynnik ten wyniósł odpowiednio 1,4, 2,1 i 7,5 [384]. Taki sam wpływ na rokowanie wykazano dla krwawień bezpośrednio związanych z zabiegiem i niezależnych od niego, jak również dla występujących w innych sytuacjach, np. podczas PCI [384]. W badaniu OASIS-5 na ryzyko incydentów niedokrwieniowych do 30 dni silny wpływ wywierało występowanie poważnych krwawień. W podgrupie chorych, u których wystąpiły poważne krwawienia, w porównaniu z pacjentami bez krwawień śmiertelność wyniosła odpowiednio 12,9 vs 2,8%, ryzyko MI 13,9 vs 3,6%, a udaru mózgu 3,6

vs 0,8%. Ta sama zależność występuje również w wypadku niewielkich krwawień, choć wzrost ryzyka jest mniejszy [176]. Po przekroczeniu 30 dni zagrożenie to maleje, wciąż jednak utrzymuje się na podwyższonym poziomie, ponieważ w nowoczesnym leczeniu NSTEMI-ACS stosuje się podwójne leczenie przeciwplatekcyjne przez 12 mies., co – jak wykazano – zwiększa długofalowe ryzyko krwawień [378, 385].

Szereg czynników przyczynia się do pogorszenia rokowania w związku z krwawieniami. Za wzrost ryzyka odpowiadać może niewydolność nerek, a także hemodynamiczne konsekwencje krwawienia i potencjalnie szkodliwe efekty przetoczeń krwi. Ponadto krwawienie stanowi bodziec do rozwoju stanu prozakrzepowego i prozapalnego. Głównym motorem wzrostu ryzyka jest prawdopodobnie konieczność przerwania leczenia przeciwzakrzepowego i przeciwplatekcyjnego, co może prowadzić do zwiększenia ryzyka zdarzeń klinicznych w mechanizmie efektu odbicia. Ponieważ jednak czynniki ryzyka powikłań zarówno krwotocznych, jak i niedokrwienych są w większości takie same, chorzy wyższego ryzyka narażeni są na wystąpienie powikłań obu typów, otrzymują oni też najbardziej agresywne leczenie farmakologiczne i inwazyjne. Dlatego wystąpienie krwawienia jest być może jedynie czynnikiem przyspieszającym niekorzystne zdarzenia w tej szczególnie obciążonej populacji.

6.1.3. Leczenie powikłań krwotocznych

Zapobieganie krwawieniom stało się równie ważnym celem postępowania, jak profilaktyka incydentów niedokrwienych. W badaniu OASIS-5 różnica śmiertelności między dwoma grupami prawie w 100% była wynikiem zmniejszenia częstości krwawień w grupie fondaparinuxu. Dlatego ocena ryzyka u chorych z NSTEMI-ACS musi uwzględniać zagrożenie zarówno powikłaniami zakrzepowymi, jak i krwotocznymi. Profilaktyka krwawień polega między innymi na wyborze bezpieczniejszych leków, odpowiednim ich dawkowaniu (z uwzględnieniem wieku, płci i CrCl), skróceniu czasu stosowania leków przeciwzakrzepowych, stosowaniu skojarzonej terapii przeciwzakrzepowej i przeciwplatekcyjnej zgodnie z odpowiednimi wskazaniemiami, a także wyborze dostępu z tętnicy promieniowej zamiast udowej, jeżeli planuje się wykonanie koronarografii lub PCI. W tym ostatnim wypadku należy też dążyć do ograniczenia niepotrzebnego opóźnienia samego zabiegu, ponieważ oczekiwanie na cewnikowanie wydłuża czas narażenia chorych na ryzyko krwawienia.

Niewielkie krwawienie, o ile nie przedłuża się, nie wymaga przerwania aktywnego leczenia. Wystąpienie poważnego krwawienia, a więc krwawienia z przewodu

pokarmowego, do przestrzeni zaotrzewnowej, krwotoku śródczaszkowego, lub utrata znacznej objętości krwi, o ile niemożliwe jest uzyskanie hemostazy za pomocą odpowiednich zabiegów, wymaga przerwania i neutralizacji działania podawanych leków przeciwplatekcyjnych i przeciwzakrzepowych. Jeżeli za pomocą leczenia miejscowego udaje się zapewnić pełną kontrolę aktywnego krwawienia, rezygnacja z terapii przeciwzakrzepowej i przeciwplatekcyjnej może okazać się zbędna [386]. W praktyce klinicznej ryzyko wynikające z kontynuowania leczenia przeciwzakrzepowego i przeciwplatekcyjnego trzeba zbilansować z ryzykiem incydentów zakrzepowych w razie jego przerwania, szczególnie jeżeli chorego poddano rewaskularyzacji i wszczepiono mu stent. Zagrożenie ostrymi powikłaniami zakrzepowymi po przerwaniu takiego leczenia jest największe po 4–5 dniach, utrzymuje się jednak nawet do 30 dni [378].

Aktywność UFH można zneutralizować, podając równomolarny roztwór siarczanu protaminy, który znosi aktywność czynnika IIa. Protamina prawie wcale lub wcale nie oddziałuje na hamujący wpływ na aktywność czynnika Xa powodowany przez LMWH i fondaparinux. W tej sytuacji zaleca się podawanie rekombinowanego czynnika VII [387]. Nie ma jednak niezbitych dowodów, że postępowanie takie zapewnia kontrolę krwawienia, a jak wynika z najnowszych danych – stosowanie rekombinowanego czynnika VIIa wiąże się z podwyższeniem ryzyka powikłań zakrzepowych [387].

Trudno jest także odwrócić działanie leków przeciwplatekcyjnych. Kwas acetylosalicylowy i klopido-grel należą do nieodwracalnych inhibitorów czynności płytek. Ich działanie powoli słabnie w wyniku ciągłego wytwarzania nowych płytek (ok. 10–20% dziennie), tym samym po przerwaniu leczenia efekt antyagregacyjny utrzymuje się przez 5–10 dni. Nie udało się znaleźć związku, który byłby zdolny do zneutralizowania aktywności farmakologicznej klopido-grelu. W razie konieczności szybkiego skorygowania wydłużonego czasu krwawienia będącego efektem stosowania klopido-grelu/ASA jedynym skutecznym sposobem leczenia jest przetoczenie płytek. Minimalna zalecana dawka u dorosłych wynosi $0,5 \times 10^{11}$ – $0,7 \times 10^{11}$ płytek na 7 kg masy ciała. Zalecenia te nie opierają się na danych z badań klinicznych, lecz na zgodnej opinii ekspertów [388].

Inhibitory receptorów GP IIb/IIIa mają różne właściwości farmakologiczne, o czym trzeba pamiętać, oceniając możliwości odwracania ich działania. Ponieważ po podaniu abcyksymabu tylko niewielka ilość wolnego leku znajduje się w osoczu, przetoczenie płytek uzupełnia ilość aktywnych, wolnych receptorów GP IIb/IIIa, a tym samym przywraca prawidłową hemostazę. Jednak chociaż podanie płytek jest prawdopodobnie korzystne u chorych z poważnymi krwawieniami podczas stoso-

wania abcyksymabu, nie określono jak dotąd ilości płytek niezbędnej do zneutralizowania antyagregacyjnego działania tego leku. Inaczej jest w wypadku tirofibanu i eptifibatydu – ponieważ leki te w znacznej mierze są wydalane przez nerki, u chorych z prawidłową ich funkcją można oczekiwać powrotu sprawności agregacyjnej płytek do wyjściowego poziomu po 4–8 godz. od wstrzymania infuzji leku. Jeżeli konieczne jest niezwłoczne zneutralizowanie działania antyagregacyjnego, samo przetoczenie płytek może okazać się niewystarczające ze względu na dużą liczbę wolnych cząsteczek leku krążących we krwi. Pomocne bywa wówczas przetoczenie osocza zawierającego fibrynogen [254, 389].

Po przerwaniu stosowania leków przeciwplatek i/lub przeciwzakrzepowych, nie wolno go wznowiać bez upewnienia się przez co najmniej 24 godz., że osiągnięto pełną kontrolę krwawienia. W razie wrzodu trawiennego wznowienie leczenia przeciwplatekowego, niezależnie od rodzaju leku lub kombinacji leków, musi być uzupełnione podawaniem inhibitorów pompy protonowej.

6.1.4. Wpływ przetoczenia krwi

Opanowanie niedokrwistości i zaburzeń hemodynamicznych może wymagać przetoczenia krwi. Wciąż jednak skuteczność i bezpieczeństwo takiego postępowania w NSTEMI-ACS budzi wątpliwości. Wykazano, że przetoczenie krwi poprawia rokowanie u chorych w podeszłym wieku z ostrym zawałem serca i hematokrytem <30%, prawdopodobnie jest też przydatne przy hematokrycie w granicach 30–33% [390]. Korzyści z transfuzji przy wyższych wartościach hematokrytu nie zostały potwierdzone. Jak wynika z innego doniesienia, przetoczenie krwi u chorych ze STEMI poprawiło rokowanie w okresie 1. mies., o ile wyjściowe stężenie hemoglobiny było <12 g/dl [391]. W tym samym badaniu przetoczenie krwi u chorych z NSTEMI-ACS wiązało się jednak ze wzrostem ryzyka zgonu, MI i opornego na leczenie niedokrwienia. Z gorszym rokowaniem, nawet po uwzględnieniu różnic wyjściowej charakterystyki chorych i zabiegów wewnątrzszpitalnych, wiązało się też przetoczenie krwi w metaanalizie badań z udziałem ponad 24 tys. chorych z ACS [383]. Kolejna, nowsza metaanaliza wskazuje na 20% wzrost śmiertelności w grupie chorych, którym przetoczono krew [392].

Przeprowadzono kilka małych badań z randomizacją poświęconych ocenie skuteczności transfuzji u chorych w ciężkim stanie, po zabiegach naczyniowych lub po urazie. Wykazały one, że leczenie krwią nie zmniejsza śmiertelności, a może wręcz ją zwiększać [393–396]. W dwóch próbach klinicznych u chorych w ciężkim stanie ogólnym z powodu ostrych (także ser-

cowych) patologii, leczonych na oddziałach intensywnej terapii postępowanie wg restrykcyjnej strategii transfuzji krwi zaowocowało zmniejszeniem śmiertelności i częstości niewydolności narządowej do 30 dni w porównaniu ze strategią liberalną. Nie odnotowano jednak różnic w rokowaniu 30-dniowym w podgrupie pacjentów z chorobami serca. W badaniach tych krew przetaczano przy stężeniu hemoglobiny <7 g/dl, dążąc do utrzymania jej stężenia na poziomie 7–9 g/dl w grupie strategii restrykcyjnej i 10–12 g/dl liberalnej [394, 395]. Niemniej jednak, mimo przeprowadzenia szeregu badań, nie udało się jednoznacznie określić poziomu hematokrytu ani stężenia hemoglobiny, do których należałoby dążyć, przetaczając krew chorym z niedokrwistością (z lub bez choroby układu krążenia).

Nie wiadomo też, dlaczego przetoczenie może mieć niekorzystne skutki. Jako wyjaśnienie wysunięto hipotezę, wg której zmiany erytrocytów, biologia tlenu azotu w przechowywanej krwi oraz duże powinowactwo tlenowe hemoglobiny w wyniku niskiego stężenia kwasu 2,3-difosfoglicerynowego zmniejszają ilość tlenu dostarczaną do tkanek. Postuluje się też udział zwiększonej w wyniku transfuzji ilości mediatorów zapalnych [397–399].

Niezależnie od przyczyny, należy krytycznie spojrzeć na informacje dotyczące efektywności oraz wskazań do przetoczeń krwi. W łagodnej lub umiarkowanej niedokrwistości (hematokryt >25% albo stężenie hemoglobiny >8 g/dl) transfuzja może się łączyć ze wzrostem ryzyka zgonu do 30 dni, dlatego jeżeli niedokrwistość taka jest dobrze tolerowana hemodynamicznie, należy unikać przetoczeń. Przy niższych wartościach hematokrytu/hemoglobiny należy przeprowadzić transfuzję [383].

Zalecenia dotyczące powikłań krwotocznych

- **Ocena ryzyka krwawień jest ważnym elementem procesu podejmowania decyzji. Zagrożenie krwawieniem zwiększa się w razie stosowania wyższych lub zbyt dużych dawek leków przeciwzakrzepowych, wraz z długością prowadzenia takiego leczenia, gdy podaje się jednocześnie kilka leków hamujących reakcje krzepnięcia, dokonuje zamiany jednego leku przeciwzakrzepowego na inny oraz u osób starszych, z upośledzoną funkcją nerek, o małej masie ciała, kobiet, z niskim wyjściowym stężeniem hemoglobiny i w razie leczenia inwazyjnego (I-B).**
- **Podjmując decyzję o wyborze strategii leczenia, należy uwzględnić ryzyko krwawień. U chorych obciążonych wysokim ryzykiem krwawień należy preferować leki, połączenia lekowe i metody nefarmakologiczne (dostęp naczyniowy) o udowodnionym niższym ryzyku powikłań krwotocznych (I-B).**

- **Niewielkie krwawienia należy leczyć bez przerywania aktywnej terapii (I-C).**
- **Poważne krwawienie wymaga przzerwania i/lub neutralizacji zarówno leczenia przeciwzakrzepowego, jak i przeciwplatekowego, z wyjątkiem sytuacji, gdy możliwe jest opanowanie krwawienia za pomocą swobodnego postępowania hemostatycznego (I-C).**
- **Przetoczenie krwi może mieć niekorzystny wpływ na rokowanie, dlatego należy rozważyć jego zastosowanie indywidualnie u każdego pacjenta, unikając jednak transfuzji u stabilnych hemodynamicznie chorych z hematokrytem >25% lub stężeniem hemoglobiny >8 g/dl (I-C).**

6.2. Trombocytopenia

Mianem trombocytopenii określa się zmniejszenie liczby płytek krwi do <100 tys. μl^{-1} lub spadek o >50% w stosunku do wartości wyjściowej. Umiarkowaną trombocytopenię rozpoznaje się, jeżeli liczba płytek mieści się w granicach od 20 tys. do 50 tys. μl^{-1} , a ciężką, jeżeli wynosi <10 tys. μl^{-1} .

6.2.1. Trombocytopenia po heparynie

Trombocytopenia może wystąpić podczas leczenia UFH lub LMWH, jej znaczenie i potencjał rozwoju powikłań są różne, zależnie od tego, czy ma ona podłoże immunologiczne czy też nie.

Niewielkie i przejściowe obniżenie się liczby płytek, do którego dochodzi w 1–4 dni po rozpoczęciu leczenia, występuje często, obserwuje się je bowiem nawet u 15% chorych otrzymujących UFH. Nie ma podłoża immunologicznego i rzadko prowadzi do znacznego spadku liczby płytek. Mimo kontynuacji leczenia samoistnie ustępuje. Z kolei pseudotrombocytopenia to artefakt laboratoryjny wynikający ze sklejania się płytek w próbkach zawierających EDTA, można mu zapobiec, stosując podczas pobierania próbek krwi cytrynian zamiast EDTA.

Immunologiczna postać HIT to poważne powikłanie leczenia heparyną, które często prowadzi do groźnych incydentów zakrzepowo-zatorowych. Występuje niezależnie od dawki leku, zwykle wywołuje duży spadek liczby płytek (o co najmniej 50%) i typowo pojawia się po 5–14 dniach od wdrożenia terapii [400], a dużo wcześniej u osób, które w niedalekiej przeszłości (do 3 mies.) otrzymały UFH [401]. Opisano też przypadki opóźnionej HIT, która rozwijała się po kilku dniach lub tygodniach od zakończenia leczenia UFH [402]. Omówienie mechanizmów i przyczyn HIT wykracza poza zakres tego dokumentu. Podejrzanie HIT można potwierdzić laboratoryjnie za pomocą różnych testów, jednak leczenie należy podjąć z chwilą pojawienia się takiego podejrzenia, nie czekając na potwierdzenie laboratoryjne.

Zawsze gdy obserwuje się spadek liczby płytek o >50% lub do <100 tys. μl^{-1} , trzeba podejrzewać HIT. Z chwilą pojawienia się takiego podejrzenia należy natychmiast przerwać leczenie UFH lub LMWH. Konieczne jest wdrożenie alternatywnej terapii przeciwzakrzepowej, nawet gdy nie doszło jeszcze do powikłań zakrzepowych. Można stosować heparynoidy, takie jak danaparoid (Orgaran), bo choć obserwuje się reakcje krzyżowe z UFH lub LMWH w warunkach *in vitro*, to nie wywołują one zakrzepicy. Alternatywne leczenie polega na użyciu bezpośrednich inhibitorów trombiny, takich jak argatroban, hirudyna lub ich pochodne, które w ogóle nie stwarzają ryzyka trombocytopenii, zapewniając długotrwały i dający się kontrolować efekt przeciwzakrzepowy, który można w prosty sposób monitorować za pomocą oznaczeń aPTT [403]. Również fondaparinux (pentasacharyd) nadaje się do stosowania w takiej sytuacji, ponieważ wywiera on silny efekt przeciwzakrzepowy bez żadnych reakcji krzyżowych z płytkami [404]. Lek ten nie jest jednak zarejestrowany w tym wskazaniu.

6.2.2. Trombocytopenia po inhibitorach receptorów glikoproteiny IIb/IIIa

Według doniesień z badań klinicznych z parenteralnie podawanymi inhibitorami receptorów GP IIb/IIIa trombocytopenia występuje z częstością 0,5–5,6%, czyli podobnie często jak podczas leczenia samą UFH [244, 405–407]. W porównaniu z placebo abcyksymab ponad 2-krotnie zwiększa częstość występowania ciężkiej trombocytopenii. Ryzyko jest mniejsze podczas stosowania eptifibatydu (0,2% przypadków ciężkiej trombocytopenii w PURSUIT) [235] i tirofibanu. W badaniu TARGET trombocytopenia rozwinęła się u 2,4% chorych leczonych abcyksymabem i 0,5% tirofibanem ($p < 0,001$) [408]. Omówienie mechanizmów i przyczyn trombocytopenii po podaniu inhibitorów receptorów GP IIb/IIIa, podobnie jak w wypadku HIT, wykracza poza zakres dokumentu.

Ciężka trombocytopenia indukowana przez te leki może nie dawać objawów, wywołując jedynie niewielkie krwawienie w miejscu wkłucia lub podsączenie. Ciężkie krwawienia należą do rzadkości, mogą jednak zagrażać życiu. Zaleca się, by u wszystkich chorych leczonych inhibitorami receptorów GP IIb/IIIa w ciągu pierwszych 8 godz. od rozpoczęcia wlewu oraz zawsze w razie wystąpienia krwawienia oznaczyć liczbę płytek. W ostrej ciężkiej trombocytopenii (<10 tys. μl^{-1}) zaleca się zaprzestanie dalszego podawania inhibitorów receptorów GP IIb/IIIa, a także UFH i LMWH. Wskazaniem do przetoczenia płytek jest aktywne krwawienie. Niektórzy zalecają też suplementację fibrynogenu poprzez przetoczenie świeżo mrożonego osocza lub krioprecypitatu, z lub bez transfuzji płytek [254].

Po odstawieniu leku trombocytopenia wywołana tirofibanem ustępuje w ciągu średnio 2,1 dni (zakres 1–6 dni), natomiast po abcyksymabie w czasie średnio 4,5 dni (zakres 1–24 dni). Wystąpienie trombocytopenii po inhibitorach receptorów GP IIb/IIIa wiąże się z gorszym rokowaniem, w tym z wyższą częstością występowania krwawień, nawrotów niedokrwienia, konieczności pilnej rewaskularyzacji i zgonów do 30 dni [408].

Zalecenia dotyczące trombocytopenii

- Wystąpienie istotnej trombocytopenii (<100 tys. μt^3 lub spadek liczby płytek o >50%) podczas stosowania inhibitorów receptorów GP IIb/IIIa i/lub heparyny (LMWH lub UFH) wymaga natychmiastowego odstawienia tych leków (I-C).
- Ciężka trombocytopenia (<10 tys. μt^3) wywołana przez inhibitory receptorów GP II/IIIa, w razie krwawienia wymaga przetoczenia płytek i ewentualnej suplementacji fibrynogenu przez przetoczenie świeżo mrożonego osocza lub krioprecypitatu (I-C).
- W razie rozpoznania lub podejrzenia HIT konieczne jest przerwanie leczenia heparyną (UFH lub LMWH). Jeśli wystąpią powikłania zakrzepowe, w leczeniu przeciwzakrzepowym można stosować DTI (I-C).
- Skuteczną profilaktykę HIT zapewnia stosowanie leków przeciwzakrzepowych pozbawionych właściwości wywołania trombocytopenii, takich jak fondaparinux czy bivalirudyna, oraz jedynie krótkotrwałe leczenie heparyną (UFH lub LMWH), jeśli w terapii przeciwzakrzepowej wybrano właśnie ten preparat (I-B).

7. Szczególne populacje i stany chorobowe

Dodatkowego omówienia wymaga leczenie NSTEMI-ACS w pewnych szczególnych populacjach. Wymienione niżej grupy chorych obciążone są znacznym ryzykiem zdarzeń sercowych lub wymagają odmiennego leczenia. Choć omawia się je osobno, w rzeczywistości w znacznym stopniu zachodzą one na siebie nawzajem, i tak wielu chorych w podeszłym wieku to kobiety, wielu z nich cierpi na dysfunkcję nerek, cukrzycę czy niedokrwistość. Poniżej przedstawione zostaną niektóre szczególne zagadnienia dotyczące wspomnianych populacji. Szczegółowe omówienie zagadnienia można znaleźć w odrębnych publikacjach [391, 409–412].

7.1. Osoby w podeszłym wieku

Na całym świecie znacząco wzrosła liczba osób starszych cierpiących na CAD. Choć nie istnieje jedna, wspólna definicja wyznaczająca granicę starości, najczęściej przyjmuje się, że jest to wiek 65 lub 75 lat. Mimo że takie dychotomiczne rozgraniczenia są zasadniczo przydatne, trzeba jednak zdawać sobie sprawę, że ryzy-

ko śmierci wzrasta krzywoliniowo z każdą dekadą życia po ukończeniu 50 lat. Dlatego też ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak zgon, udar mózgu, MI i niewydolność serca, jest znaczne w grupie chorych z CAD po 75. roku życia. Choć w Stanach Zjednoczonych osoby po 75. roku życia stanowią zaledwie 6% populacji, to jednak już 37% wszystkich chorych przyjmowanych do szpitali z powodu ostrego MI i 60% osób umierających w związku z MI ma ponad 75 lat [413].

W Europie odsetek chorych w wieku >75 lat w rejestrach leczenia NSTEMI-ACS waha się od 27 do 34,1% [414, 415]. W grupie pacjentów >75. roku życia częstość zgonów jest przynajmniej dwa razy wyższa niż w grupie chorych młodszych [415]. Mimo znacznego udziału osób starszych w rejestrach, pacjenci tacy (>75 lat) stanowią mniej niż 10% wszystkich uczestników prowadzonych w ostatnim czasie badań [416]. Ostatnio wykazano też, że starsi pacjenci włączeni do badań nad NSTEMI-ACS istotnie rzadziej cierpieli na współistniejące choroby, szczególnie na niewydolność nerek i serca, niż ogół osób w populacji osób starszych leczonych w tych samych instytucjach [417]. Dlatego wątpliwe wydaje się, by obserwacje z badań, w których uczestniczyli głównie młodszy pacjenci, można było w pełni przenieść na starsze i generalnie bardziej schorowane populacje. Oczywiście jest zatem, że u osób starszych należy określić stosunek potencjalnych korzyści i ryzyka dla każdej strategii terapeutycznej, zwracając uwagę na szacowany czas przeżycia, preferencje chorych i choroby współistniejące, szczególnie zanim zastosuje się leczenie inwazyjne i terapię zwiększającą ryzyko krwawienia i/lub niewydolności nerek.

7.1.1. Wczesna diagnostyka u osób w podeszłym wieku

Manifestacja kliniczna NSTEMI-ACS u chorych starszych bywa czasem myląca. Częściej mają one jedynie niewielkie dolegliwości, nietypowe objawy lub nie odczuwają bólu w klatce piersiowej. Do powszechnych objawów u osób starszych należą duszność (49%), potliwość (26%), nudności i wymioty (24%) oraz omdlenia (19%) [48, 49]. Zapis EKG u starszych chorych z MI jest częściej niediagnostyczny, a brak uniesień lub obniżień odcinka ST obserwuje się nawet u 43% z nich. Często też zespół wieńcowy przebiega w postaci niewydolności serca – objawy takie występują u 41% chorych podczas przyjęcia do szpitala [418]. Stąd też u osób starszych z nieswoistymi dolegliwościami zawsze należy podejrzewać NSTEMI-ACS, nawet jeżeli stwierdza się u nich jedynie nieswoiste zmiany w EKG.

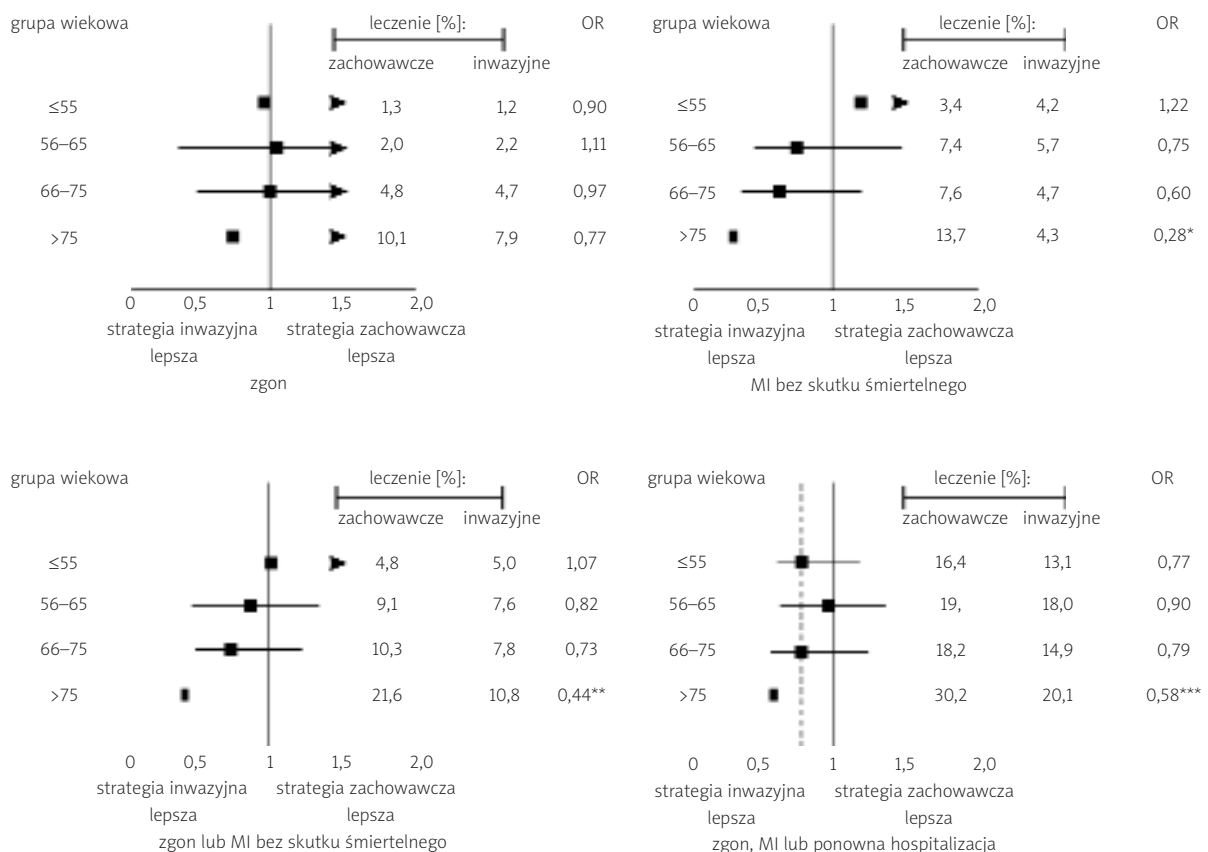
7.1.2. Zagadnienia związane z leczeniem

Ryzyko krwawienia związane ze stosowaniem LMWH jest wyższe u pacjentów w starszym wieku [379, 419].

Chociaż pojawiały się sugestie o większej skuteczności terapeutycznej LMWH niż UFH, nie znalazły one potwierdzenia w badaniach wykorzystujących modelowanie wieloczynnikowe, w których uwzględniono ważne różnice wyjściowej charakterystyki pacjentów w starszym wieku w stosunku do osób młodszych [419]. W badaniu OASIS-5 pacjenci powyżej 65. roku życia częściej doznawali powikłań krwotocznych, przy czym ryzyko krwawienia było u nich znacząco niższe w wypadku stosowania fondaparinuxu niż enoksaparyny [176]. Metaanaliza wszystkich badań z inhibitorami receptorów GP IIb/IIIa wykazała, że korzyści terapeutyczne z ich stosowania są mniejsze u chorych starszych (OR 0,86 <60 lat vs 0,96 >70 lat, p dla interakcji 0,10), natomiast ryzyko poważnych krwawień o ok. 60% wyższe [229]. Jednak w badaniu CURE udokumentowano bardziej jednoznaczne korzyści terapeutycz-

ne: zmniejszenie o 2% bezwzględnego ryzyka zgonu, MI i udaru mózgu w grupie chorych starszych (>65 lat) otrzymujących jednocześnie kłopidogrel i ASA w porównaniu z leczonymi wyłącznie ASA [167]. U starszych chorych ocenę stosunku potencjalnych korzyści i ryzyka trzeba traktować indywidualnie, zależnie od rodzaju terapii i profilu chorób współistniejących. Konieczne jest zwracanie szczególnej uwagi na dawkowanie leków przeciwzakrzepowych, ponieważ rejestr CRUSADE ujawnił, że u osób starszych często stosowano zbyt duże ich dawki, co doprowadziło do istotnego wzrostu częstości krwawień [168].

Starsi chorzy istotnie rzadziej poddawani są leczeniu inwazyjnemu po NSTEMI-ACS, a analiza obserwacyjna z wprowadzeniem odpowiednich poprawek nie potwierdziła w wypadku leczenia inwazyjnego zmniejszenia śmiertelności wczesnej u osób starszych – w odróżnieniu od młodszych chorych [252]. Tymczasem analiza pod-



Rycina 11. Kliniczne wyniki leczenia chorych w zależności od wieku (strategia inwazyjna vs zachowawcza) w badaniu TACTICS-TIMI-18 [420]. Przedruk za zgodą. Iloraz szans zgonu, zawału serca bez skutku śmiertelnego, zgonu lub zawału serca bez skutku śmiertelnego oraz zgonu, zawału serca bez skutku śmiertelnego lub ponownej hospitalizacji z powodu ostrego zespołu wieńcowego do 6 mies. u chorych z niestabilną dławicą lub zawałem serca bez uniesienia odcinka ST. Dane z podziałem na grupy wiekowe: ≤55 lat (n=716), 56–65 lat (n=614), 66–75 lat (n=612) i >75 lat (n=278). Pionowa linia przerywana odpowiada wartości numerycznej dla głównego punktu końcowego dla całej grupy chorych
* $p=0,010$, ** $p=0,016$, *** $p=0,05$

grup w ramach jednego z największych badań klinicznych z randomizacją, porównującego strategię leczenia inwazyjnego z wykorzystaniem współczesnych metod (stenty oraz inhibitory receptorów GP IIb/IIIa) i strategię leczenia zachowawczego, wykazała wyższość terapii inwazyjnej [420] (Rycina 11.). W grupie chorych >75 lat stwierdzono zmniejszenie o 56% względnego ryzyka zgonu i zawału serca bez skutku śmiertelnego, przy czym osiągnięto to za cenę 3-krotnego wzrostu ryzyka wewnątrzszpitalnych poważnych krwawień. Mimo że do badania FRISC-2 nie włączano chorych w wieku powyżej 75 lat, to największą redukcję częstości zgonów i MI bez skutku śmiertelnego w okresie 5-letniej obserwacji odnotowano w grupie osób po 65. roku życia [24,4 vs 31,5% (OR 0,77, CI 0,64–0,93) strategia inwazyjna vs nieinwazyjna] [122]. Łącznie obserwacje te wskazują na ogólnie lepsze rokowanie odległe w wypadku stosowania strategii leczenia inwazyjnego. Jednak u chorych w podeszłym wieku, u których rozważa się rutynowe leczenie inwazyjne, należy precyzyjnie określić stosunek potencjalnych korzyści i ryzyka wynikającego z takiej terapii. Im chorzy tacy są starsi, tym ważniejsze jest, by oceniając ich pod kątem wyboru metod terapeutycznych i/lub leków, kierować się dążeniem do minimalizacji ryzyka krwawienia i innych powikłań. U osób starszych zawsze należy wyliczyć wartość CrCl i na tej podstawie dostosować dawkowanie leków, które w całości lub w znacznym stopniu wydalane są przez nerki (patrz 7.4. Przewlekła choroba nerek).

Zalecenia postępowania u osób w podeszłym wieku

- **Osoby starsze (>75 lat) często mają nietypowe objawy. Aktywne poszukiwanie wykładników NSTE-ACS należy podjąć, gdy istnieje nawet niewielkie podejrzenie kliniczne, prędzej niż u osób młodszych (<75 lat) (I-C).**
- **Decyzje terapeutyczne u starszych chorych należy podejmować, biorąc pod uwagę ich oczekiwany czas przeżycia, życzenia pacjentów oraz choroby współistniejące. Celem takiego postępowania jest zminimalizowanie ryzyka i redukcja chorobowości oraz śmiertelności w tej szczególnie wrażliwej, ale jednocześnie obciążonej wysokim ryzykiem populacji (I-C).**
- **U chorych starszych należy rozważyć wczesne leczenie inwazyjne po dokładnej ocenie nieuchronnie podwyższonego ryzyka powikłań proceduralnych, szczególnie związanych z CABG (I-B).**

7.2. Płeć

Ogólnie u kobiet do wystąpienia pierwszego incydentu sercowo-naczyniowego dochodzi średnio 10 lat później niż u mężczyzn. Kobiety z NSTE-ACS są zwykle

starsze, a przez to częściej cierpią na choroby współistniejące, w tym upośledzenie czynności nerek i niewydolność serca. W europejskich rejestrach średni wiek kobiet z NSTE-ACS był o 6 lat wyższy niż mężczyzn (71 vs 65 lat). W wieku powyżej 75 lat było przeciętnie 45% kobiet i 20,5% mężczyzn, cukrzyca była częstsza u kobiet (26 vs 22%). Pozostałe czynniki ryzyka występowały z jednakową częstością u chorych obojga płci [421]. W rejestrze obejmującym 201 114 chorych z pierwszym MI analiza wieloczynnikowa ujawniła, że śmiertelność w okresie 30 dni w grupie młodszych kobiet była o 25% wyższa niż u mężczyzn, jednak płeć nie była niezależnym czynnikiem prognostycznym częstości zgonów w okresie 1. roku. Zależności między wiekiem i płcią obserwowane w wypadku śmiertelności wczesnej można tłumaczyć częstszym występowaniem zgonów przedszpitalnych u mężczyzn [422]. Częstość zgonów u kobiet i mężczyzn w podeszłym wieku była jednak podobna, gdy uwzględniono różnice w występowaniu chorób współistniejących. Analiza przeprowadzona w ramach badania GUSTO-2B wykazała istotnie wyższą śmiertelność w okresie pierwszych 30 dni u kobiet z NSTE-ACS niż u mężczyzn oraz podobną częstość ponownych zawałów. W podgrupie chorych z niestabilną dławicą pęci żeńska wywierała niezależny efekt ochronny [423].

Ogólnie kobiety z NSTE-ACS rzadziej poddawane są leczeniu o udowodnionej skuteczności, a także badaniom diagnostycznym [424]. Z europejskich rejestrów wynika, że w porównaniu z mężczyznami kobiety leczone są mniej intensywnie, szczególnie jeśli chodzi o PCI (mężczyźni 24,4% vs kobiety 22,9%), stosowanie klopidogrelu (odpowiednio 49 vs 39%) i inhibitorów GP IIb/IIIa (24,8 vs 23,8%). Odsetek kobiet kierowanych na zabiegi rewaskularyzacji przezskórnej i chirurgicznej był istotnie niższy niż mężczyzn [253, 331, 421–426]. Dla większości schematów leczenia nie odnotowano żadnych różnic związanych z płcią w skuteczności terapeutycznej nowych leków. Jednak w odniesieniu do inhibitorów receptorów GP IIb/IIIa i wczesnej rewaskularyzacji (PCI lub CABG) wyniki szeregu badań wskazywały na częstsze występowanie powikłań u kobiet, zwłaszcza z niższym ryzykiem wyjściowym. Dane pochodzące z rejestrów nie sugerują, by płeć mogła stanowić niezależny czynnik prognostyczny zdarzeń niepożądanych. Dlatego zaleca się, by diagnostykę i leczenie kobiet z NSTE-ACS prowadzić tak samo jak mężczyzn, ze zwróceniem szczególnej uwagi na czynniki ryzyka wynikające z występowania chorób współistniejących.

7.2.1. Inhibitory receptorów glikoproteiny IIb/IIIa u kobiet

Metaanaliza największych badań klinicznych z inhibitorami receptorów GP IIb/IIIa w NSTE-ACS wykazała

brak efektu terapeutycznego u kobiet, istotną interakcję między płcią i rodzajem zastosowanego leczenia oraz korzyści z terapii u mężczyzn. Większe korzyści z leczenia odnieśli też chorzy z dodatnimi troponinami [229]. Łączna analiza badań z abcyksymabem wykazała brak wpływu płci na skuteczność zapobiegania poważnym incydentom niepożądanym. U kobiet częściej występowały krwawienia [427, 428]. Pojawiły się sugestie, że prawdopodobieństwo występowania CAD niepowodującej zwężenia naczyń jest większe u kobiet, a w tej postaci choroby korzyści terapeutyczne wynikające ze stosowania leków hamujących procesy aterosclerotyczne są minimalne [429]. Zaleca się stosowanie inhibitorów receptorów GP IIb/IIIa w NSTEMI-ACS u kobiet w wypadku podwyższonego stężenia troponin i wysokiego prawdopodobieństwa CAD.

7.2.2. Rewaskularyzacja i strategia wczesnego leczenia inwazyjnego u kobiet

Metaanaliza badań klinicznych z randomizacją oceniających strategię leczenia inwazyjnego (rewaskularyzacja metodą PCI lub CABG) z wykorzystaniem współczesnych terapii, a więc PCI z użyciem stentów oraz inhibitorów receptorów GP IIb/IIIa, wykazała 23% zmniejszenie ryzyka zgonu w okresie pierwszych 2 lat (RR 0,77, 95% CI 0,60–0,99). Kiedy jednak ocenie poddano wyniki leczenia osobno u mężczyzn i kobiet, okazało się, że korzyści terapeutyczne odnieśli jedynie mężczyźni (RR 0,68, 95% CI 0,57–0,81), natomiast u kobiet nie obserwowano żadnych korzyści w okresie od 6 mies. do roku po zabiegu (RR 1,07, 95% CI 0,82–1,41) [430]. Tak badanie RITA-3, jak i FRISC-2 wykazały, że częstość zgonów i zawałów serca bez skutku śmiertelnego jest wyższa u kobiet [431, 432]. W badaniu TACTICS-TIMI-18 nie obserwowano różnic w skuteczności leczenia inwazyjnego związanych z płcią. W porównaniu z leczeniem zachowawczym rewaskularyzacja prowadziła do poprawy rokowania u kobiet (OR 0,72, 95% CI 0,47–1,11), a wielkość korzystnego efektu była zbliżona do obserwowanego u mężczyzn (OR 0,64, 95% CI 0,47–0,88; $p=0,60$ dla interakcji z płcią). Korzyści z leczenia inwazyjnego były większe u kobiet z podwyższonym stężeniem troponiny T (OR 0,47, 95% CI 0,26–0,83) [433]. Lepsze odległe wyniki leczenia udokumentowano w grupie niewyselekcjonowanych kobiet poddanych wczesnej terapii inwazyjnej niż u mężczyzn [434]. Jednak na podstawie 5-letniej obserwacji w badaniu FRISC-2 nie wykazano poprawy rokowania u kobiet w wyniku leczenia inwazyjnego (częstość zgonów lub MI 21,9 vs 19,6%; strategia inwazyjna vs zachowawcza; RR 1,12, 95% CI 0,83–1,50), obserwowano natomiast istotną poprawę u mężczyzn (częstość zgonów lub MI 19,0 vs 26,8%; strategia inwazyjna vs zachowaw-

cza; RR 0,70, 95% CI 0,59–0,86) oraz znamienne różnicę między kobietami i mężczyznami ($p=0,01$) [122]. Wreszcie, przeprowadzona całkiem niedawno metaanaliza *Cochrane collaboration* wykazała, że pod względem występowania zgonów i zawałów serca kobiety odnoszą istotnie większe korzyści odległe z leczenia inwazyjnego w porównaniu z zachowawczym niż mężczyźni (RR 0,73, 95% CI 0,59–0,91), jednak za cenę zwiększonego ryzyka wczesnego [313]. Tak sprzeczne doniesienia wyraźnie wskazują na potrzebę przeprowadzenia badań klinicznych z randomizacją, które wyjaśnią ostatecznie, czy strategia rutynowego leczenia inwazyjnego u kobiet przynosi istotne korzyści terapeutyczne. Do tego czasu zaleca się, by strategię rutynowego leczenia inwazyjnego brać pod uwagę przede wszystkim u kobiet spełniających kryteria wysokiego ryzyka, takie jak nieustępujące niedokrwienie i podwyższenie stężenia troponin, uwzględniając przy tym choroby współistniejące.

Zalecenia postępowania u kobiet

- Diagnostykę i leczenie u kobiet należy prowadzić tak samo jak u mężczyzn, ze zwróceniem szczególnej uwagi na choroby współistniejące (I-B).

7.3. Cukrzyca

Cukrzyca stanowi niezależny czynnik prognostyczny wyższej śmiertelności w grupie chorych z NSTEMI-ACS, jej obecność wiąże się z 2-krotnie większym ryzykiem zgonu w porównaniu z chorymi bez cukrzycy [435], niejako automatycznie warunkując przynależność chorych do grupy wysokiego ryzyka. U chorych z cukrzycą częściej występują choroby współistniejące, w tym dysfunkcja nerek, niewydolność serca, udar mózgu i ogólnie choroby naczyniowe [436]. Około 20–30% wszystkich chorych z NSTEMI-ACS cierpi na cukrzycę, z czego przytłaczająca większość na cukrzycę typu 2, z opornością na insulinę. Jak wynika z rejestrów prowadzonych ostatnio w Stanach Zjednoczonych i Europie, częstość występowania cukrzycy u chorych z NSTEMI-ACS zwiększa się i wynosi w Europie 29–35%. Częściej obserwuje się ją u kobiet niż u mężczyzn (41,6 vs 30,7%). Pacjenci z cukrzycą częściej mają nadciśnienie (81 vs 66% bez cukrzycy), są otyli (chorzy z BMI >30 są liczniejsi w grupie pacjentów z cukrzycą niż bez cukrzycy, 28,5 vs 18,6%) oraz cierpią na niewydolność nerek (7,2 vs 2,4%) [437, 438]. Jeżeli uwzględnić łącznie pacjentów z ustalonym rozpoznaniem cukrzycy, upośledzoną tolerancją glukozy i nieprawidłową glikemią na czczo, 2/3 wszystkich chorych z ostrą lub przewlekłą CAD ma zaburzenia regulacji glikemii [439]. Gorsze rokowanie niż chorzy bez zaburzeń homeostazy glukozy mają również

pacjenci z upośledzoną tolerancją glikemii i nieprawidłową glikemią na czczo, nieco lepsze jednak, niż choroby z potwierdzoną cukrzycą.

Ponieważ ryzyko niekorzystnych zdarzeń klinicznych u chorych z cukrzycą jest podwyższone, zaleca się u nich bardziej kompleksowe podejście do profilaktyki pierwotnej i wtórnej. W badaniu DIGAMI wykazano, że ścisła kontrola glikemii za pomocą dożylnego wlewu insuliny i glukozy u chorych ze STEMI zmniejsza o 30% śmiertelność w okresie roku [440]. Obserwowany korzystny efekt wczesny utrzymał się do 39 mies. [441]. Wyników tych nie potwierdziło badanie DIGAMI-2, w którym dowiedziono jednak, że stężenie glukozy jest silnym i niezależnym czynnikiem prognostycznym śmiertelności odległej po MI u chorych na cukrzycę typu 2. Wzrost stężenia glukozy w osoczu o 3 mmol/l wiązał się ze zwiększeniem śmiertelności odległej o 20% [442]. Według aktualnego stanu wiedzy chorzy z cukrzycą i wysokim stężeniem glukozy przy przyjęciu do szpitala wymagają leczenia insuliną we wlewie ciągłym w celu możliwie szybkiego uzyskania normoglikemii. Niewielką lub umiarkowaną hiperglikemię przy przyjęciu można zwalczać za pomocą doustnych leków hipoglikemizujących. Ścisła kontrola glikemii przynosi korzyści długofalowe. By ją osiągnąć, konieczne jest stosowanie odpowiedniej diety, modyfikacja stylu życia, a także podawanie leków doustnych lub insuliny. Bardziej szczegółowe omówienie tego zagadnienia można znaleźć w osobnych wytycznych postępowania dotyczących leczenia cukrzycy i chorób układu krążenia [340].

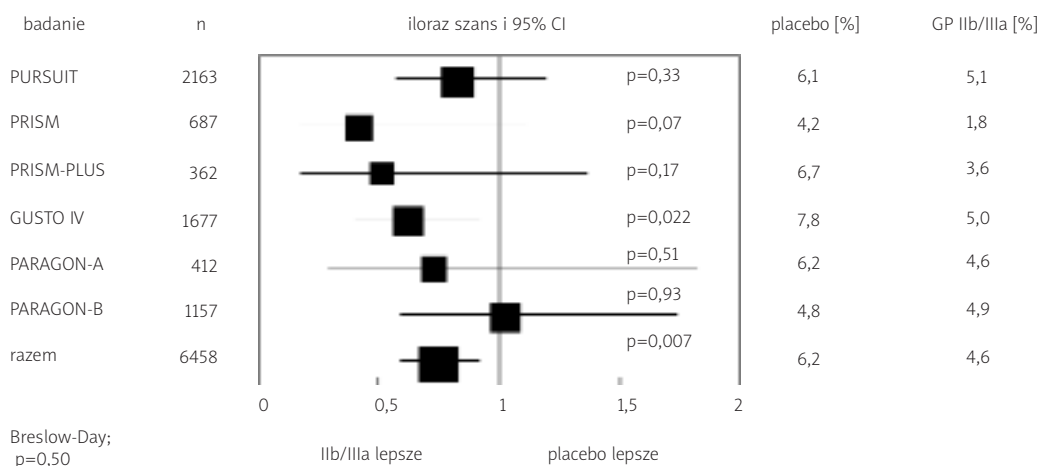
W wypadku koronarografii i/lub angioplastyki stosowanie środków cieniujących zwiększa ryzyko wystąpienia nefropatii indukowanej kontrastem (ang. *contrast-induced nephropathy*, CIN). Idealnie na 24 godz. przed badaniem, co najmniej zaś w dniu badania, należy odstawić metforminę. Ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej jest bardzo niewielkie, zwiększa się jednak w razie niewydolności nerek. Stosowanie metforminy można ponownie rozpocząć 48 godz. po podaniu środka cieniującego, pod warunkiem że nie doszło do rozwoju niewydolności nerek.

Zaleca się też leczenie inwazyjne i stosowanie silnych leków przeciwzakrzepowych. Tak badanie FRISC-2, jak i TACTICS-TIMI-18 wykazały zmniejszenie o 22–27% ryzyka zgonu i MI bez skutku śmiertelnego w grupie chorych z cukrzycą, u których w wyniku randomizacji zastosowano strategię wczesnego leczenia inwazyjnego, w porównaniu z grupą leczenia zachowawczego. Na tej podstawie u chorych z NSTEMI-ACS i cukrzycą zaleca się wczesne leczenie inwazyjne. Ponieważ wielu chorych z cukrzycą cierpi na wielonaczyniową CAD, zgodnie z wynikami badania BARI często zaleca się u nich rewaskularyzację metodą CABG [443]. Oczekujemy

na wyniki prowadzonych obecnie badań oceniających względne korzyści ze stosowania najbardziej odpowiednich u takich chorych metod leczenia inwazyjnego – PCI z wszczepieniem DES i CABG.

W badaniu BARI (które nie było swoiście ukierunkowane na NSTEMI-ACS) odnotowano mniejszą śmiertelność w grupie chorych z chorobą wielonaczyniową, których na podstawie randomizacji poddano CABG, niż w grupie chorych leczonych PCI [410, 444]. Trzeba wyraźnie podkreślić, że w badaniu tym stosowano starą technologię i faktycznie porównywano PCI (bez stentów) z rewaskularyzacją chirurgiczną. Zastosowanie nowoczesnej technologii podczas PCI może zmienić uzyskiwane rezultaty. Nie potwierdzają tego jednak obserwacje z najnowszego badania porównującego CABG i PCI w populacji chorych z cukrzycą i oporną na leczenie farmakologiczne niestabilną dławicą, w którym nie stwierdzono istotnych różnic w 3-letnim przeżyciu (CABG 72% vs PCI 81%) [445]. Badanie to różniło się od wcześniejszych prób klinicznych porównujących PCI i CABG, ponieważ włączono do niego wyłącznie chorych niereagujących na farmakoterapię. Szeroko wykorzystywano w nim współczesne metody terapeutyczne, takie jak stenty dowieńcowe i inhibitory receptorów GP IIb/IIIa, jednak moc statystyczna była zbyt mała, by wykazać istotność statystyczną różnic. Dane z rejestrów wskazują, że wczesne leczenie inwazyjne z wykorzystaniem współczesnej farmakoterapii i powszechnym użyciem stentów istotnie zmniejsza śmiertelność wewnątrzszpitalną w porównaniu z leczeniem zachowawczym [252]. Terapia inhibitorami receptorów GP IIb/IIIa u chorych na cukrzycę także była przedmiotem metaanalizy [233]. W grupie 6458 takich pacjentów uczestniczących w sześciu szeroko zakrojonych badaniach z inhibitorami receptorów GP IIb/IIIa w NSTEMI-ACS stwierdzono zmniejszenie o 26% śmiertelności do 30 dni (6,2 vs 4,6%, OR 0,74, 95% CI 0,59–0,92, $p=0,007$) (Rycina 12.). Dlatego chorzy z NSTEMI-ACS i cukrzycą powinni otrzymywać dożylnie inhibitory receptorów GP IIb/IIIa jako element wstępnego leczenia farmakologicznego oraz w okresie okołozabiegowym, podczas wykonywania PCI. Warto wspomnieć, że najnowsze dane dotyczące PCI nie potwierdzają wyników cytowanej metaanalizy, ponieważ nie wykazano dodatkowych korzyści terapeutycznych wynikających ze stosowania abcyksymabu u chorych z cukrzycą tak w sytuacji planowego PCI, jak i w NSTEMI-ACS z wysokim ryzykiem [188, 446].

Wbrew wynikom badań wydaje się, że w porównaniu z osobami bez cukrzycy, pacjenci cierpiący na tę chorobę nadal nie są wystarczająco intensywnie leczeni. Jak wynika z europejskich rejestrów, chorzy na cukrzycę rzadziej poddawani są rewaskularyzacji (jakąkolwiek metodą), rzadziej otrzymują tienopirydyny oraz in-



Rycina 12. Wpływ leczenia na śmiertelność do 30 dni u chorych z cukrzycą i ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST wg wyników sześciu badań klinicznych z randomizacją [233]. Przedruk za zgodą. Iloraz szans i 95% CI oraz wartość p dla wpływu leczenia na śmiertelność do 30 dni. Wartości <1,0 wskazują na zmniejszenie śmiertelności w wyniku stosowania inhibitorów receptorów glikoproteiny IIb/IIIa

hibitory receptorów GP IIb/IIIa, co wyraźnie wpływa na śmiertelność wewnątrzszpitalną i odległą (w 1. mies. 5,9 vs 3,2%, po roku 15,2 vs 7,6%). Wynika z nich też, że obecność cukrzycy nie wpływa na wybór strategii rewaskularyzacji [447]. Szczegółowe omówienie zagadnień związanych z leczeniem cukrzycy u osób z chorobami sercowo-naczyniowymi można znaleźć w odrębnych wytycznych postępowania [340].

Zalecenia dotyczące cukrzycy

- U wszystkich chorych z cukrzycą w ostrej fazie NSTEMI-ACS zaleca się ścisłą kontrolę glikemii, której celem jest możliwie jak najszybsze uzyskanie normoglikemii (I-C).
- Insulina we wlewie ciągłym może okazać się niezbędna dla uzyskania normoglikemii u wybranych chorych z NSTEMI-ACS i wysokim stężeniem glukozy we krwi przy przyjęciu do szpitala (IIa-C).
- U chorych z NSTEMI-ACS i cukrzycą zaleca się strategię wczesnego leczenia inwazyjnego (I-A).
- Chorzy z NSTEMI-ACS i cukrzycą powinni otrzymywać dożylnie inhibitory receptorów GP IIb/IIIa jako element wstępnego leczenia farmakologicznego oraz

w okresie okołozabiegowym, podczas wykonywania PCI (IIa-B).

7.4. Przewlekła choroba nerek

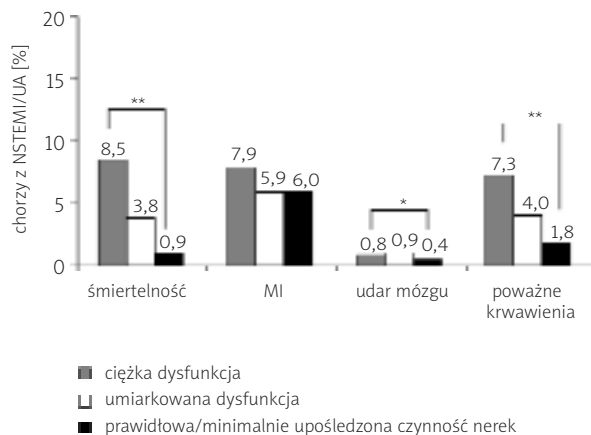
Wyróżnia się pięć stadiów CKD (Tabela IX) [448]. Najlepszym miernikiem funkcji nerek jest wartość GFR obliczona wg wzoru MDRD, uwzględniającego między innymi pochodzenie etniczne i płeć. Należy ją ocenić u wszystkich osób z CAD lub podwyższonym ryzykiem tej choroby [449]. W codziennej praktyce klinicznej zamiast GFR stosuje się jednak pomiar CrCl. Wykazano, że dobrym zastępczym markerem dysfunkcji nerek jest cystatyna C [93, 94].

7.4.1. Przewlekła choroba nerek jako marker ryzyka choroby wieńcowej

Jak wynika z analizy obszernego rejestru prowadzonego w Stanach Zjednoczonych, dysfunkcja nerek jest dość częsta w populacji ogólnej i wiąże się ze wzrostem śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz całkowitej. Wzrost ten ma charakter wykładniczy, w miarę jak pogłę-

Tabela IX. Stadia przewlekłej choroby nerek wg *National Kidney Foundation* [448]

Stadium	Opis	GFR [ml/min/1,73 m ²]
1	uszkodzenie nerek z prawidłowym lub podwyższonym GFR	≥90
2	uszkodzenie nerek z niewielkim obniżeniem GFR	60–89
3	umiarkowane obniżenie GFR	30–59
4	znaczne obniżenie GFR	15–29
5	niewydolność nerek	<15 (lub dializa)



Rycina 13. Wyniki leczenia szpitalnego w zależności od stopnia upośledzenia czynności nerek w podgrupie chorych z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST/niestabilną dławicą objętych rejestrem GRACE [460]. *Heart* 2003; 89: 1003-8, przedruk za zgodą *BMJ Publishing Group*

* $p < 0,05$ we wszystkich kategoriach funkcji nerek we wspomnianej podgrupie chorych

** $p < 0,0001$ we wszystkich kategoriach funkcji nerek we wspomnianej podgrupie chorych

NSTEMI – zawał serca bez uniesienia odcinka ST, UA – niestabilna dławica

bia się spadek GFR, a częstość incydentów gwałtownie zwiększa się przy GFR < 60 ml/min/1,73 m² [450]. Ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny, w tym z powodu choroby sercowo-naczyniowej, przy przyjęciu za wartość referencyjną ryzyka u chorych GFR > 60 ml/min/1,73 m², zwiększa się ze skorygowanego HR 1,2 dla najmniejszych zmian do 5,1 dla najcięższych postaci dysfunkcji nerek. Skorygowane wartości HR dla wystąpienia jakiejkolwiek choroby układu krążenia wynoszą odpowiednio 1,4 i 3,4 [450]. Do podobnych wniosków dochodzą autorzy innych doniesień [451], z których niektóre potwierdzają wysoką częstość występowania CAD w każdym stadium choroby nerek, nie wyłączając okresu I, co prowadzi do dużej częstości powikłań oraz 2-krotnego wzrostu wczesnej śmiertelności w porównaniu z chorymi bez upośledzenia czynności nerek [412, 451–453]. Częste występowanie CAD u chorych z CKD jest wynikiem dużego obciążenia tradycyjnymi, a także nowo poznanymi czynnikami ryzyka, jak nasilony stan prozapalny, hiperhomocysteinemia, oraz stan prozakrzepowy [454]. Cukrzyca, która odpowiada za ok. 50% wszystkich przypadków schyłkowej niewydolności nerek, to dodatkowy czynnik wzmacniający ten trend [455].

Dysfunkcję nerek często obserwuje się w przebiegu NSTEMI-ACS, podobnie jak w innych formach CAD. Wiąże się ona z gorszym rokowaniem u chorych z jaw-

ną manifestacją kliniczną miażdżycy, a więc NSTEMI-ACS, STE-ACS i po PCI, a także u chorych na cukrzycę [11, 456–461]. Dysfunkcja nerek stanowi też silny i niezależny czynnik prognostyczny występowania powikłań krwotocznych u chorych z ACS, a wraz z narastaniem niewydolności nerek zwiększa się ryzyko krwawień (Rycina 13.) (patrz 6.1. Powikłania krwotoczne).

Dysfunkcja nerek utrudnia leczenie chorych z NSTEMI-ACS. W razie ciężkiej niewydolności (CrCl < 30 ml/min) wiele leków wydalanych wyłącznie lub głównie drogą nerkową wymaga odpowiedniego zmniejszania dawek lub są one wręcz przeciwwskazane, dotyczy to w szczególności LMWH, fondaparinuxu, bivalirudyny oraz inhibitorów receptorów GP IIb/IIIa. Stosowanie w takiej sytuacji UFH nie zapobiega powikłaniom krwotocznym, gdyż w rejestrze GRACE obserwowano podczas jej podawania stopniowe zwiększanie się ryzyka krwawień, w miarę jak pogarszała się czynność nerek, podobnie jak podczas terapii LMWH [382]. Ponieważ w badaniu OASIS-5 obserwowano znacznie mniejsze ryzyko powikłań krwotocznych u chorych leczonych fondaparinuxem w porównaniu z enoksaparyną, nawet u chorych z ciężką niewydolnością nerek, fondaparinux może znaleźć zastosowanie w takiej sytuacji klinicznej. Jak wynika z niedawno opublikowanego doniesienia, redukcja dawki eptifibatydu prawdopodobnie zmniejsza ryzyko krwawienia [462] (Tabela X).

7.4.2. Nefropatia po środkach cieniujących

W wypadku angiografii lub angioplastyki obecność wyjściowego upośledzenia czynności nerek zwiększa ryzyko nefropatii po środkach cieniujących (CIN) [463]. Ryzyko CIN jest szczególnie wysokie u osób w podeszłym wieku, z cukrzycą, w razie odwodnienia, podania dużej objętości środka cieniującego i gdy zamiast niejonowego kontrastu niskoosmotycznego stosuje się środek wysokoosmotyczny. Nawodnienie przed i po angiografii lub angioplastyce to, jak wynika z badań, najbardziej skuteczna strategia zapobiegania CIN [464–468]. Chorzy, u których wskazane jest wykonanie koronarografii i/lub angioplastyki, wymagają szczególnej uwagi, by poprzez odpowiednie działania zmniejszyć ryzyko lub zapobiec CIN. Aktualne protokoły zalecają przetoczenie 250–500 ml 0,9% roztworu NaCl przed i po zabiegu, ostrożnie u chorych z niewydolnością serca w wywiadzie. Ilość środka cieniującego nie powinna przekroczyć 50 ml podczas przeprowadzania badania diagnostycznego. W celu wykrycia CIN konieczne jest monitorowanie stężenia kreatyniny do 3 dni po podaniu kontrastu.

U chorych z poważną dysfunkcją nerek, w celu zmniejszenia ryzyka ostrej ich niewydolności po koro-

Tabela X. Zalecenia dotyczące stosowania leków w przewlekłej chorobie nerek

Lek	Zalecenia w CKD
Simwastatyna ^a	Niewielkie wydalanie przez nerki. U chorych z ciężką niewydolnością nerek (CrCl <30 ml/min) ostrożnie w dawkach >10 mg
Ramipri ^a	Modyfikacja dawki niezbędna, gdy CrCl <30 ml/min (wstępna dawka 1,25 mg dziennie), nie wolno przekraczać 5 mg dziennie
Losartan ^a	Zalecany w leczeniu nadciśnienia lub niewydolności nerek u chorych z cukrzycą typu 2 i mikroalbuminurią 50–100 mg dziennie. Wskazane regularne monitorowanie stężenia elektrolitów i kreatyniny w surowicy krwi
Kłopidogrel	Brak informacji na temat stosowania u chorych z niewydolnością nerek
Enoksaparyna ^a	W wypadku ciężkiej niewydolności nerek (CrCl <30 ml/min) przeciwwskazana lub wymaga modyfikacji dawkowania, w zależności od rejestracji w poszczególnych krajach
Fondaparinux	Przeciwwskazany w ciężkiej niewydolności nerek (CrCl <30 ml/min). Ponieważ jednak w badaniu OASIS-5 odnotowano dużo mniejsze ryzyko powikłań krwotocznych po fondaparinuxie niż po enoksaparynie, nawet u chorych z ciężką niewydolnością nerek, fondaparinux może się stać lekiem w wyborze w takiej sytuacji klinicznej
Biwalirudyna	Gdy CrCl <30 ml/min, należy rozważyć zmniejszenie szybkości wlewu do 1,0 mg/kg/godz. Jeżeli chory poddawany jest hemodializom, tempo wlewu należy zredukować do 0,25 mg/kg/godz. Nie ma potrzeby modyfikowania dawki wstępnej
Tirofiban	Niezbędna modyfikacja dawki u chorych z niewydolnością nerek. Połowę normalnej dawki podaje się tylko wtedy, gdy CrCl <30 ml/min
Eptifibatyd	Ponieważ 50% eptifibatydu wydalane jest przez nerki, u chorych z ich niewydolnością, w sytuacji upośledzenia czynności nerek (CrCl <50 ml/min) leczenie należy zmodyfikować. Szybkość wlewu zmniejsza się do 1 µg/kg/min, bez zmian pozostaje natomiast wstępna dawka 180 µg/kg. Eptifibatyd jest przeciwwskazany u chorych z CrCl <30 ml/min
Abcysymab	Brak osobnych zaleceń dotyczących stosowania abcysymabu lub modyfikacji dawkowania w wypadku niewydolności nerek. Przed jego zastosowaniem w takiej sytuacji konieczna jest skrupulatna ocena ryzyka powikłań krwotocznych
Atenolol	Zaleca się zmniejszenie dawki o połowę u chorych z CrCl 15–35 ml/min (50 mg/dzień). Jednej czwartej dawki (25 mg/dzień) wymagają chorzy z CrCl <15 ml/min

^a Zalecenia podano tam, gdzie to możliwe. Przyjmuje się, że odnoszą się one także do pozostałych leków należących do tej samej klasy farmakologicznej, zawsze jednak wymaga to indywidualnego potwierdzenia (pozostałe LMWH, statyny, inhibitory ACE i antagoniści receptorów angiotensyny II), ponieważ drogi eliminacji leków tej samej klasy mogą się różnić. Zalecenia dotyczące stosowania leków wymienionych w tej tabeli mogą się nieco różnić w poszczególnych krajach ze względu na szczegóły rejestracyjne
CKD – przewlekła choroba nerek, CrCl – klirens kreatyniny

narografii i/lub rewaskularyzacji, zabiegi te można odłożyć w czasie, o ile oczywiście nie ma bezwzględnych wskazań klinicznych. Jeżeli konieczne jest wykonanie PCI, a sytuacja kliniczna to umożliwia, należy rozważyć odczekanie z zabiegiem kilku dni po koronarografii. W wypadku wskazań do PCI w chorobie wielonaczyniowej należy rozważyć leczenie kilkietapowe. CABG wiąże się z podwyższonym ryzykiem dysfunkcji nerek, dlatego trzeba bardzo uważnie określić stosunek potencjalnych korzyści i ryzyka.

7.4.3. Leczenie przewlekłej choroby nerek u chorych z chorobą wieńcową

Wykazano, że zarówno inhibitory ACE, jak i ARB zmniejszają nasilenie mikroalbuminurii i hamują rozwój schyłkowej niewydolności nerek. Inhibitory ACE należy

stosować pod ścisłą kontrolą stężenia kreatyniny w surowicy, może ono bowiem początkowo zwiększyć się po wdrożeniu leczenia tymi lekami, u większości chorych wraca jednak następnie do wyjściowego poziomu. Leki te są przeciwwskazane u chorych ze zwężeniem tętnicy nerkowej. ARB można traktować jako leki alternatywne w stosunku do inhibitorów ACE. U chorych z dysfunkcją nerek badania wykazały, że ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych zmniejszają tylko inhibitory ACE i statyny i dlatego należy je stosować u nich tak samo jak u wszystkich innych chorych z NSTEMI-ACS. Dane na temat wpływu rewaskularyzacji na rokowanie u chorych z CKD są skąpe, ponieważ w większości badań klinicznych upośledzenie czynności nerek uznane zostało za kryterium wykluczające, przez co pacjenci z tą chorobą nie byli wystarczająco reprezentowani w badaniach [469]. Duży rejestr kliniczny, jak również

analizy wtórne w badaniach cząstkowych w ramach prób klinicznych u chorych z NSTEMI-ACS wskazują, że rewaskularyzacja poprawia rokowanie klinicznie u chorych z CKD, nie tylko w okresie schyłkowej niewydolności nerek, ale także umiarkowanej ich dysfunkcji [458, 470, 471]. Tak samo jak w innych, także w tym rejestrze wykazano, że chorzy z dysfunkcją nerek często leczeni są w sposób suboptymalny i nie poddaje się ich terapii opartej na odpowiednich zaleceniach [458].

7.4.4. Biomarkery w przewlekłej chorobie nerek

Czasem u bezobjawowych chorych z dysfunkcją nerek obserwuje się podwyższone stężenia troponin bez jednoznacznych cech NSTEMI-ACS, dotyczy to zwłaszcza pacjentów hemodializowanych. Wspomniany wzrost troponin może znacznie utrudniać rozpoznanie NSTEMI-ACS w takich okolicznościach. Jednak u chorych z CKD rokowanie jest mniej pomyślne, gdy pojawia się wzrost stężenia troponin, niezależnie od występowania dławicy [77, 78, 472–474].

Zalecenia dotyczące chorych z CKD

- U każdego chorego hospitalizowanego z powodu NSTEMI-ACS należy obliczyć wartość CrCl i/lub GFR (I-B). Szczególną uwagę należy zwrócić na osoby starsze, kobiety i pacjentów z niedowagą, ponieważ bliskie prawidłowemu stężenie kreatyniny w surowicy może wiązać się u nich z niższą niż spodziewana wartością CrCl i GFR (I-B).
- Chorzy z CKD powinni otrzymać takie samo leczenie pierwszego rzutu jak wszyscy pozostali pacjenci, pod warunkiem braku przeciwwskazań (I-B).
- U osób z CrCl <30 ml/min lub GFR <30 ml/min/1,73 m² zaleca się bardzo ostrożne stosowanie leków przeciwzakrzepowych, ponieważ w wypadku niektórych z nich konieczne jest zmodyfikowanie dawkowania, niektóre zaś są przeciwwskazane (I-C).
- Wlew dożylny UFH pod kontrolą aPTT zaleca się, gdy CrCl <30 ml/min lub GFR <30 ml/min/1,73 m² (I-C).
- Inhibitory receptorów GP IIb/IIIa można stosować w razie niewydolności nerek. Podczas leczenia eptifibatydem i tirofibanem konieczna jest modyfikacja dawkowania. W wypadku abcyksymabu zaleca się dokładną ocenę ryzyka krwawienia (I-B).
- Chorzy z CKD i CrCl <60 ml/min należą do grupy wysokiego ryzyka kolejnych incydentów niedokrwienych w przyszłości i dlatego zawsze, gdy to możliwe, należy ich poddać inwazyjnym badaniom diagnostycznym i rewaskularyzacji (IIa-B).
- Wskazane jest stosowanie odpowiednich działań profilaktycznych zmniejszających ryzyko CIN (I-B).

7.5. Niedokrwistość

Niedokrwistość, jak wynika z badań, wiąże się z gorszym rokowaniem, a zwłaszcza wyższą śmiertelnością w różnych stanach klinicznych, między innymi w niewydolności serca, niewydolności nerek, w związku z różnymi zabiegami chirurgicznymi i chorobami nowotworowymi [475–481], a także szerokim spektrum klinicznych odmian CAD, a więc w STEMI, NSTEMI-ACS, po PCI i CABG [391, 482, 483].

Według kryteriów *World Health Organization* (hematokryt <39% lub stężenie hemoglobiny <13 g/dl u mężczyzn i <12 g/dl u kobiet) [484] niedokrwistość ma 5–10% chorych z NSTEMI-ACS [383]. Odsetek niedokrwistości sięgający 43% obserwowano w grupie chorych z ostrym zawałem serca w podeszłym wieku, przy czym hematokryt <30% miało tylko 4,2% pacjentów [390]. W nowszym badaniu niedokrwistość odnotowano u 30,6% chorych z ACS, jednak stężenie hemoglobiny <10 g/dl miało tylko 5,4% wszystkich badanych [391].

Niedokrwistość występująca w przebiegu NSTEMI-ACS łączy się z gorszym rokowaniem. Przeprowadzona ostatnio metaanaliza obejmująca prawie 40 tys. chorych z NSTEMI-ACS lub STEMI wykazała, że na wyniki kliniczne leczenia w okresie pierwszych 30 dni istotny wpływ wywiera stężenie hemoglobiny przy przyjęciu do szpitala. Prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca lub nawrotu niedokrwienia zaczyna wzrastać z chwilą, gdy stężenie hemoglobiny obniża się <11 g/dl, z OR 1,45 na każdy 1 g/dl spadku hemoglobiny, w odniesieniu do osób ze stężeniem 15–16 g/dl jako populacji referencyjnej. Częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych wzrasta też przy stężeniu hemoglobiny >16 g/dl [391]. Taką samą zależność między śmiertelnością i stężeniem hemoglobiny, przybierającą kształt odwróconej krzywej J, odnotowano w grupie 5888 osób w podeszłym wieku obserwowanych przez 11 lat w ramach *Cardiovascular Health Study* [485]. Inne doniesienia dotyczące różnych sytuacji klinicznych, takich jak STEMI, PCI czy CABG, również wskazują na znaczenie niedokrwistości jako markera gorszego rokowania [390, 483, 486]. Niedokrwistość wiąże się z występowaniem liczniejszych współistniejących obciążeń, takich jak podeszły wiek, cukrzyca i niewydolność nerek [482, 483], ale także schorzeń pozasercowych (skaza krwotoczna lub nowotwory), które są częściowo odpowiedzialne za niekorzystne rokowanie. Po wprowadzeniu poprawek uwzględniających w szerokim zakresie różnice wyjściowej charakterystyki u chorych z różnymi typami ACS, obserwowano zależność typu dawka-efekt; im niższe było wyjściowe stężenie hemoglobiny, tym gorsze rokowanie [391, 485]. Między niedokrwistością i ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-

-naczyniowych wydaje się istnieć zależność przyczynowo-skutkowa. Rzeczywiście niskie stężenie hemoglobiny prowadzi do przyspieszenia rytmu serca i zwiększenia rzutu, a to z kolei do przerostu lewej komory i zaburzenia równowagi między zapotrzebowaniem tlenowym mięśnia sercowego i jego zaopatrzeniem w tlen. Łącznie z ograniczeniem podaży tlenu w obszarze miokardium dotkniętym zawałem lub odwracalnym niedokrwieniem, mechanizmy te mogą się przyczyniać do zwiększenia rozmiarów zawału, sprzyjać występowaniu zaburzeń rytmu serca, a także nasilać hipotonię, co przekłada się na pogorszenie rokowania.

Wykazano też, że wyjściowe stężenie hemoglobiny jest niezależnym czynnikiem prognostycznym ryzyka krwawień; im jest ono niższe, tym bardziej wzrasta ryzyko powikłań krwotocznych związanych z zabiegiem oraz krwawień niemających z nim związku [383, 487]. Ponieważ nowoczesne leczenie NSTEMI-ACS sprzyja nasileniu się niedokrwistości w związku z podwyższonym ryzykiem krwawienia, podejmując decyzję o sposobie prowadzenia terapii, szczególną uwagę należy zwrócić na wyjściowe stężenie hemoglobiny [179, 488, 489] (patrz 6.1. Powikłania krwotoczne).

Zalecenia dotyczące niedokrwistości

- **Niskie wyjściowe stężenie hemoglobiny jest niezależnym markerem ryzyka incydentów niedokrwiennych i krwotocznych do 30 dni. Należy to uwzględnić we wstępnej ocenie ryzyka (I-B).**
- **Prowadząc wstępne leczenie, należy dotożyć wszelkich starań, by nie dopuścić do nasilenia się niedokrwistości w wyniku krwawienia (I-B) (patrz 6.1. Powikłania krwotoczne).**
- **Dobrze tolerowana wyjściowa niedokrwistość u chorych z NSTEMI-ACS nie powinna być wyrównywana rutynowo przetaczaniem krwi, postępowanie takie należy rozważyć jedynie w razie zaburzeń hemodynamicznych (I-C) (patrz 6.1. Powikłania krwotoczne).**

7.6. Prawidłowe tętnice wieńcowe

U sporej grupy chorych z NSTEMI-ACS tętnice wieńcowe są prawidłowe lub występują w nich jedynie niewielkie zmiany. Patofizjologia NSTEMI-ACS nie jest jednorodna, a do potencjalnych mechanizmów wywołujących w takiej sytuacji ostre niedokrwienie zalicza się: (i) kurcz tętnicy wieńcowej (dławica Prinzmetala); (ii) obecność blaszki śródściennej powikłanej ostrą zakrzepicą naczyń, a następnie jego rekanalizacja; (iii) zator tętnicy wieńcowej oraz (iv) zespół X.

U chorych z podejrzeniem NSTEMI-ACS wykazanie podczas koronarografii, że tętnice wieńcowe są prawidłowe lub jedynie nieznacznie zmienione, rozpoznanie

takie czyni wątpliwym. Tym niemniej zmiany odcinka ST przebiegające z uwolnieniem biomarkerów u chorych z typowym bólem w klatce piersiowej i drożnymi tętnicami wieńcowymi bez istotnych zwężeń są raczej efektem rzeczywistej martwicy miokardium niż wynikiem fałszywie dodatnim badań dodatkowych. Około 15% chorych z potwierdzonym NSTEMI-ACS ma faktycznie prawidłowe lub prawie prawidłowe tętnice wieńcowe. Częściej zdarza się to u kobiet. Istotnemu ładunkowi miażdżycy w tętnicach wieńcowych może towarzyszyć całkowity brak istotnych angiograficznie zwężeń, ponieważ zmiany mogą przybierać rozsiany charakter, prowadząc do takiej przebudowy ściany naczyniowej, że ulega ona pogrubieniu i odśrodkowemu rozszerzeniu bez zawężania światła naczynia [490]. Rokowanie u takich chorych jest podobne jak u pacjentów z NSTEMI-ACS i istotnymi zmianami w tętnicach wieńcowych, dlatego też wymagają oni zoptymalizowanego leczenia przeciwzakrzepowego i profilaktyki wtórnej opartej na stosowaniu leków przeciwplatekcyjnych i statyn [41].

Określenie „dławica odmienna Prinzmetala” odnosi się do rzadkiego zespołu, w którym występuje ból dławicowy wtórny do niedokrwienia miokardium, niepoprzedzony wysiłkiem fizycznym ani stresem emocjonalnym, przebiegający z przemijającymi uniesieniami odcinka ST [491]. Pierwotną hipotezę, że jest to skutek kurczu naczyń, potwierdzono za pomocą koronarografii. Kurcz wywołuje przejściowe, gwałtowne i znaczące zmniejszenie średnicy tętnic nasierdziowych, a tym samym ciężkie niedokrwienie mięśnia sercowego. Do obkurczenia się naczyń może dojść w miejscu, w którym obecne jest istotne zwężenie, często jednak pojawia się u chorych z angiograficznie prawidłowymi tętnicami. Osoby, u których występuje dławica odmienna, są generalnie młodsze niż chorzy z typowymi NSTEMI-ACS i często wypalają znaczne ilości papierosów. Dolegliwości często są u nich bardzo silne i mogą im towarzyszyć epizody omdlenia. Napady dławicy Prinzmetala mają tendencję do występowania głównie pomiędzy godziną 24 i 8 rano [491, 492]. Charakterystyczną cechą diagnostyczną dławicy Prinzmetala jest kurcz tętnicy nasierdziowej prowadzący do pełnościennego niedokrwienia. Może on wystąpić samoistnie lub pod wpływem prowokacji acetylocholiną, ergonowiną lub hiperwentylacją. Podstawą leczenia tej formy dławicy jest podawanie antagonistów wapnia. Udowodniono, że stosowane w monoterapii lub w połączeniu z azotanami zapobiegają one kurczowi tętnic wieńcowych. Należy stosować je przewlekłe w maksymalnych tolerowanych dawkach [492].

Sporadyczne przypadki NSTEMI-ACS z prawidłowym lub prawie prawidłowym angiogramem tętnic wieńcowych wiąże się z ich embolizacją w przebiegu migota-

nia lub trzepotania przedsionków. Jako że migotanie przedsionków często pozostaje nierozpoznane, możliwe, że udział tego patomechanizmu NSTEMI-ACS jest w rzeczywistości większy, niż się przypuszcza [493].

Określenia „zespół X” używa się w odniesieniu do chorych z dławicą wysiłkową, obniżeniami odcinka ST podczas testu obciążeniowego i brakiem zwężenia tętnic wieńcowych w koronarografii. Częstotliwość i nasilenie bólu w klatce piersiowej może się zwiększać, może on też występować w spoczynku. Chorzy tacy miewają typowe objawy niestabilnej dławicy [494, 495], przy czym rokowanie jest u nich zwykle doskonałe. Prawdziwej przyczyny tego zespołu nie udało się dotychczas ustalić, najczęściej jednak wiąże się go z upośledzeniem rozkurczu naczyń zależnego od śródbłonna, zmniejszonym wytwarzaniem tlenu azotu oraz zwiększoną wrażliwością na pobudzenie współczulne. Coraz więcej dowodów wskazuje na to, że chorzy z zespołem X wykazują nadmierną reakcję na ból. Ponieważ rokowanie jest w takich przypadkach doskonałe, podstawą leczenia jest zapewnienie chorego, że tak właśnie jest, oraz stosowanie leków łagodzących objawy. Potwierdzoną skuteczność w leczeniu objawowym mają azotany, beta-adrenolityki oraz antagoniści wapnia.

Opisana niedawno balonizacja koniuszka (ang. *apical ballooning*) może przebiegać klinicznie jako NSTEMI-ACS. Charakteryzuje się ona prawidłowym obrazem angiograficznym tętnic wieńcowych i występowaniem akinezy koniuszka, a czasem środkowych segmentów komory, bez powiązania z obszarem unaczynienia poszczególnych tętnic. Obserwowane zmiany typowo ustępują całkowicie w ciągu kilku tygodni. Patomechanizm tego zespołu pozostaje nieznanym [496, 497].

8. Strategie postępowania

Chorzy z NSTEMI-ACS to grupa niejednorodna pod względem ryzyka zgonu, MI lub ponownego zawału. Poniżej przedstawiona zostanie w zarysie kilkietapowa strategia postępowania u chorych z podejrzeniem NSTEMI-ACS. Opiera się ona na omówionej tu, szczegółowej analizie dostępnych danych naukowych i powinna okazać się przydatna u większości chorych. Należy jednak podkreślić, że stwierdzenie w indywidualnych przypadkach pewnych cech szczególnych usprawiedliwia odejście od proponowanego algorytmu postępowania. Wobec każdego chorego lekarz podejmuje indywidualną decyzję, biorąc pod uwagę wywiad chorobowy (choroby współistniejące, wiek, etc.), ogólny stan kliniczny, wynik oceny wstępnej podczas pierwszego kontaktu z pacjentem oraz dostępność różnych możliwości leczenia farmakologicznego i niefarmakologicznego.

8.1. Etap pierwszy: wstępna ocena

Ból lub uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej jest tym objawem, który skłania chorego do zwrócenia się po pomoc medyczną lub zgłoszenia się do szpitala. Diagnostyka u osoby, u której podejrzewa się NSTEMI-ACS, musi być prowadzona w szpitalu, po wstępnym badaniu przeprowadzonym przez posiadającego odpowiednie kwalifikacje lekarza niezwłocznie po dotarciu do szpitala. Specjalistyczne oddziały przeznaczone dla chorych z bólem w klatce piersiowej zapewniają najlepsze i najszybsze leczenie [498].

Najpierw należy, nie tracąc czasu, ustalić wstępne rozpoznanie, na którym opierać się będzie strategia leczenia. Pod uwagę bierze się następujące kryteria:

- rodzaj bólu w klatce piersiowej i wynik badania przedmiotowego prowadzonego pod kątem zgłaszanych dolegliwości;
- oszacowane prawdopodobieństwo CAD (np. wiek, czynniki ryzyka, przebyty MI, CABG, PCI);
- EKG (zmiany ST lub inne nieprawidłowości).

Na podstawie analizy ww. elementów, w czasie nie dłuższym niż 10 min od pierwszego kontaktu medycznego chorego można zakwalifikować do jednej z trzech podstawowych kategorii wstępnego rozpoznania:

- STEMI wymagający natychmiastowej reperfuzji,
- NSTEMI-ACS,
- ACS (bardzo) mało prawdopodobne.

Leczeniu chorych ze STEMI poświęcono osobne wytyczne postępowania [2]. Do kategorii „ACS mało prawdopodobne” chorych należy kwalifikować bardzo ostrożnie, tylko gdy alternatywne rozpoznanie jest oczywiste (np. uraz). Wykonując EKG, należy uzupełnić je o zapis z dodatkowych odprowadzeń (V_3R i V_4R , V_7-V_9), szczególnie gdy nadal utrzymuje się ból w klatce piersiowej.

Krew pobiera się tuż po przybyciu chorego do szpitala, a wyniki analiz powinny być dostępne przed upływem 60 min, wykorzystuje się je bowiem w drugim etapie strategii postępowania. Panel wstępnych badań krwi musi obejmować przynajmniej oznaczenie: stężenia troponiny T lub I, CK (-MB), kreatyniny, hemoglobiny i liczby leukocytów.

Klasyfikacja chorego do kategorii NSTEMI-ACS oznacza przejście do drugiego etapu strategii postępowania.

8.2. Etap drugi: potwierdzenie rozpoznania i ocena ryzyka

8.2.1. Potwierdzenie rozpoznania

Po włączeniu pacjenta do grupy NSTEMI-ACS rozpoczyna się podawanie leków dożylnych i doustnych, zgodnie z zaleceniami zawartymi w Tabeli XI.

Tabela XI. Podstawowe elementy leczenia

Tlen	Oddychanie tlenem (4–8 l/min), jeżeli saturacja O ₂ <90%
Azotany	Podjęzykowo lub dożylnie (ostrożnie, jeżeli ciśnienie skurczowe <90 mmHg)
ASA	Wstępna dawka 160–325 mg w postaci niepowlekanego preparatu, następnie 75–100 mg dziennie (akceptowalne jest podanie dożylnie)
Klopidogrel	Dawka nasycająca 300 mg (600 mg, gdy pożądane jest szybkie uzyskanie efektu terapeutycznego), następnie 75 mg dziennie
Leczenie przeciwzakrzepowe	Wybór sposobu leczenia uzależniony jest od strategii postępowania: UFH jednorazowa dawka i.v. 60–70 U/kg (maksymalnie 5000 IU), następnie wlew ciągły 12–15 IU/kg/godz. (maksymalnie 1000 U/godz.) pod kontrolą aPTT, dążąc do utrzymania 1,5–2,5-krotnego wydłużenia tego czasu względem normy fondaparínuks 2,5 mg podskórnie raz dziennie enoksaparyna 1 mg/kg podskórnie co 12 godz. dalteparyna 120 IU/kg podskórnie co 12 godz. nadroparyna 86 IU/kg podskórnie co 12 godz. bivalirudyna jednorazowa dawka i.v. 0,1 mg/kg, następnie wlew ciągły 0,25 mg/kg/godz.
Morfina	3–5 mg dożylnie lub podskórnie w zależności od nasilenia bólu
Beta-adrenolityk doustnie	Szczególnie w razie tachykardii lub nadciśnienia, bez objawów niewydolności serca
Atropina	0,5–1 mg dożylnie w razie bradykardii lub odruchu z nerwu błędnego

ASA – kwas acetylosalicylowy, UFH – heparyna niefrakcjonowana

Na leczenie pierwszego rzutu powinno się składać stosowanie co najmniej azotanów, beta-adrenolityków, ASA, klopidogrelu i leków przeciwzakrzepowych, których wybór zależy od strategii dalszego postępowania, tzn. pilnego leczenia inwazyjnego, wczesnego leczenia inwazyjnego lub leczenia zachowawczego (patrz 8.3. Etap trzeci).

Dalsze postępowanie opiera się na dodatkowych informacjach/danych:

- rutynowe badania biochemiczne, szczególnie ocena troponin (przy przyjęciu i po 6–12 godz.) oraz innych markerów, zgodnie z rozpoznaniem wstępnym (np. D-dimery, BNP, NT-proBNP);
- śledzenie zmian odcinka ST na podstawie powtarzanych zapisów EKG lub lepiej ciągłego monitorowania EKG (zależnie od dostępności);
- echokardiografia, MRI, CT lub scyntygrafia w diagnostyce różnicowej (np. rozwarstwienie aorty, zator tętnicy płucnej);
- odpowiedź na leczenie przeciwdławicowe;
- ocena ryzyka wg odpowiedniej skali;
- ocena ryzyka krwawienia.

Na tym etapie potwierdza się lub wyklucza inne rozpoznania, takie jak ostra niedokrwistość, zator tętnicy płucnej i tętniak aorty (patrz Tabela IV; 4.3. Diagnostyka różnicowa).

8.2.2. Ocena ryzyka

Leczenie poszczególnych chorych modyfikuje się zależnie od ryzyka incydentów w przyszłości. Ryzyko to

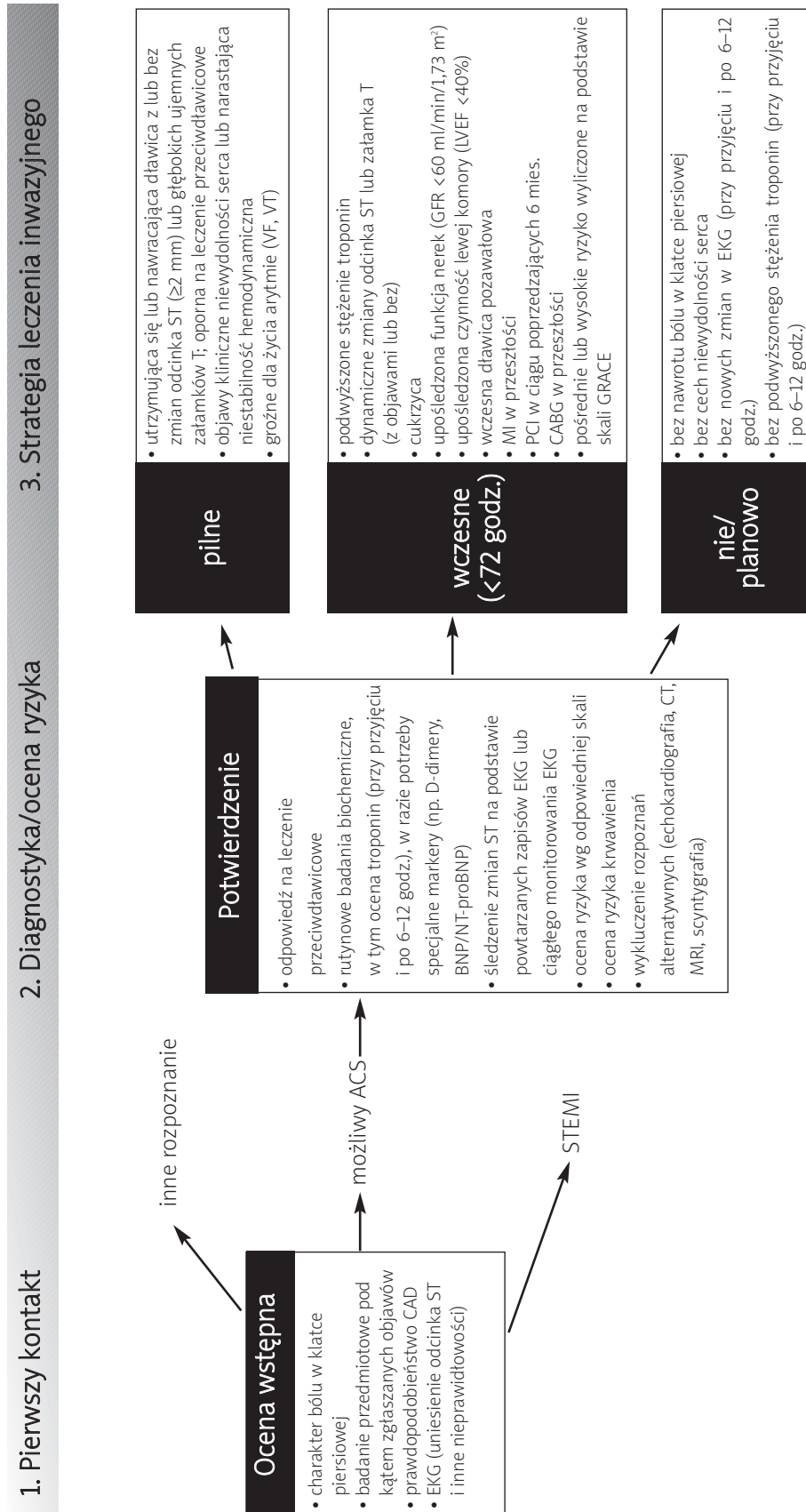
należy ocenić już przy pierwszym badaniu pacjenta, a następnie weryfikować tę ocenę okresowo, biorąc pod uwagę ciągłe lub nawracające objawy i dodatkowe informacje z badań biochemicznych oraz obrazowych.

Ocena ryzyka to ważny element procesu decyzyjnego, będący przedmiotem ciągłej weryfikacji. Składa się na nią ocena zagrożenia zarówno powikłaniami niedokrwiennymi, jak i krwotocznymi. Czynniki ryzyka krwawień i niedokrwienia są w dużej części takie same, co sprawia, że chorzy obciążeni wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych są jednocześnie wysoce zagrożeni powikłaniami krwotocznymi. Dlatego kluczowy jest wybór farmakoterapii (podwójna lub potrójna terapia przeciwplatekowa, leki przeciwzakrzepowe) oraz dawek leków. U chorych wymagających leczenia inwazyjnego bardzo ważny jest też wybór dostępu naczyniowego, wykazano bowiem, że wykorzystanie w tym celu tętnicy promieniowej zmniejsza ryzyko krwawienia w porównaniu z dostępem udowym. Należy też zwrócić uwagę na dysfunkcję nerek, szczególnie częstą u osób w podeszłym wieku i chorych na cukrzycę.

Na tym etapie trzeba podjąć decyzję, czy chory powinien zostać poddany cewnikowaniu serca, czy też nie.

8.3. Etap trzeci: strategia leczenia inwazyjnego

Cewnikowanie serca stosuje się i zaleca w celu zapobiegania wczesnym powikłaniom i/lub poprawienia odległego rokowania (Rycina 14.). Dlatego oceniając wskazania i wybierając optymalny moment interwencji, należy się kierować dynamiką narastania ryzyka w czasie.



Rycina 14. Algorytm podejmowania decyzji w postępowaniu z chorymi z ostrymi zespołami wieńcowymi bez uniesienia odcinka ST

ACS – ostry zespół wieńcowy, STEMI – zawał serca z uniesieniem odcinka ST, CT – tomografia komputerowa, MRI – obrazowanie metodą rezonansu jądrowego, LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory, MI – zawał mięśnia sercowego, PCI – przeszkoła interwencja wieńcowa, CABG – bezpośrednia chirurgiczna rewaskularyzacja serca

Na tej podstawie wyróżnia się trzy kategorie leczenia: zachowawcze, wczesne inwazyjne i pilne inwazyjne.

8.3.1. Strategia leczenia zachowawczego

Chorych spełniających wszystkie poniższe kryteria można traktować jako pacjentów niskiego ryzyka i nie należy ich poddawać wczesnej diagnostyce inwazyjnej:

- bez nawrotów bólu w klatce piersiowej,
- brak objawów niewydolności serca,
- brak nieprawidłowości w pierwszym (wyjściowym) lub drugim EKG (po 6–12 godz.),
- prawidłowe stężenie troponin (przy przyjęciu i po 6–12 godz.).

Niskie ryzyko ocenione na podstawie odpowiedniej skali (patrz 4.4. Skale oceny ryzyka) przemawia za podjęciem strategii leczenia zachowawczego. Dalsze postępowanie u takich chorych zależy od oceny wg zasad dla stabilnej CAD [499]. W podejmowaniu dalszych decyzji pomocny jest test obciążeniowy wykrywający niedokrwienie, wykonany przed wypisem ze szpitala.

Chorych, którzy nie spełniają powyższych kryteriów, należy poddać cewnikowaniu serca.

8.3.2. Strategia pilnego leczenia inwazyjnego

Strategię pilnego leczenia inwazyjnego należy zastosować u chorych na wczesnym etapie procesu tworzenia się poważnych zmian martwiczych miokardium umykających EKG (np. niedrożność tętnicy okalającej) lub u pacjentów z wysokim oszacowanym ryzykiem zamknięcia się naczynia w najbliższej przyszłości. Chorych tych cechuje występowanie:

- dławicy opornej na leczenie (np. ewoluujący MI bez zmian ST);
- nawrotów dławicy mimo intensywnego leczenia przeciwdławicowego, którym towarzyszą obniżenia odcinka ST (≥ 2 mm) lub głębokie ujemne załamki T;
- objawów klinicznych niewydolności serca lub niestabilności hemodynamicznej („wstrząsu”);
- groźnych dla życia zaburzeń rytmu (migotanie komór lub częstoskurcz komorowy).

U objawowych chorych, w oczekiwaniu na cewnikowanie serca, do leków wymienionych w Tabeli XI należy dołączyć inhibitor receptorów GP IIb/IIIa (tirofiban, eptifibatyd).

8.3.3. Strategia wczesnego leczenia inwazyjnego

Mimo że większość chorych reaguje początkowo na leczenie przeciwdławicowe, to należą do grupy podwyższonego ryzyka i wymagają wczesnej koronarografii. Czas jej wykonania zależy od lokalnych uwarunkowań, nie powinien jednak przekraczać 72 godz. od początku hospitalizacji.

Następujące cechy wskazują na konieczność wczesnego wykonania rutynowej koronarografii:

- podwyższone stężenie troponin;
- dynamiczne zmiany odcinka ST lub załamka T ($\geq 0,5$ mm), z objawami lub bez;
- cukrzyca;
- upośledzona funkcja nerek (GFR < 60 ml/min/1,73 m²);
- obniżona LVEF ($< 40\%$);
- wczesna dławica pozawałowa;
- PCI w ciągu poprzedzających 6 mies.;
- CABG w przeszłości;
- pośrednie lub wysokie ryzyko wyliczone na podstawie odpowiedniej skali (Tabela V).

W razie podwyższonego stężenia troponin, dynamicznych zmian ST/T lub współistnienia cukrzycy standardowe leczenie farmakologiczne przed cewnikowaniem serca należy uzupełnić podaniem inhibitora receptorów GP IIb/IIIa (tirofibanu, eptifibatydu), pod warunkiem braku wykładników wysokiego ryzyka krwawienia.

Wybór optymalnego momentu cewnikowania należy stale weryfikować i w razie potrzeby zmieniać, kierując się oceną przebiegu klinicznego oraz nowymi spostrzeżeniami.

8.4. Etap czwarty: metody rewaskularyzacji

Jeżeli koronarografia nie wykazuje obecności krytycznych zwężeń tętnic wieńcowych, chorych kieruje się do leczenia zachowawczego. Warto ponownie zeweryfikować rozpoznanie NSTEMI-ACS, a przed wypisem chorego do domu należy zwrócić szczególną uwagę na inne możliwe przyczyny objawów, z jakimi zgłosił się on do szpitala. Brak krytycznych zwężeń nie wyklucza jednak wcześniejszego rozpoznania, o ile obraz kliniczny był typowy dla niedokrwiennego bólu w klatce piersiowej i wyniki oznaczeń biomarkerów okazały się dodatnie. W takiej sytuacji dalsze leczenie chorych należy prowadzić zgodnie z zaleceniami dla NSTEMI-ACS.

Zalecenia dotyczące wyboru metody rewaskularyzacji w NSTEMI-ACS są podobne do obowiązujących w wypadku zabiegów planowych. U chorych ze zmianami w jednym naczyniu leczeniem z wyboru jest PCI zwężenia odpowiedzialnego za ostre niedokrwienie z wszczęciem stentu. U pacjentów z chorobą wielonaczyniową decyzję o wyborze między PCI i CABG należy podejmować indywidualnie. Postępowanie dwuetapowe, polegające na wykonaniu PCI w celu zaopatrzenia zmiany odpowiedzialnej za ostre niedokrwienie, a następnie planowego CABG, może się okazać korzystne u pewnych chorych.

Przed PCI nie należy zmieniać stosowanego dotychczas leku przeciwzakrzepowego. U chorych leczonych wstępnie fondaparinuksem przed zabiegiem należy dołączyć UFH. W razie stosowania tirofibanu lub ep-

tifibatydu, wlew leku należy kontynuować podczas zabiegu. Chorzy nieleczeni wcześniej inhibitorem receptorów GP IIb/IIIa, przed PCI z wyboru powinni otrzymać abcyksymab. Stosowanie w takiej sytuacji eptifibatydu lub tirofibanu ma słabsze podstawy naukowe.

Gdy planuje się CABG, należy odstawić klopidogrel i jeżeli pozwala na to stan kliniczny oraz angiograficzna charakterystyka zmian, zabieg odroczyć o 5 dni.

Jeżeli na podstawie koronarografii rewaskularyzację ocenia się jako niemożliwą do wykonania ze względu na zaawansowanie zmian i/lub słabe wypełnianie się obwodu, należy dążyć do uwolnienia chorego od dolegliwości w spoczynku poprzez stosowanie bardziej agresywnego leczenia farmakologicznego oraz wdrożyć profilaktykę wtórną.

8.5. Etap piąty: wypis ze szpitala oraz leczenie poszpitalne

Chociaż w NSTEMI-ACS do większości niekorzystnych zdarzeń dochodzi we wczesnym okresie, ryzyko MI lub zgonu jest podwyższone przez kolejnych kilkanaście miesięcy. Chorzy poddani wczesnej rewaskularyzacji należą do grupy niskiego ryzyka (ok. 2,5%) wystąpienia groźnych dla życia zaburzeń rytmu serca, które w 80% przypadków mają miejsce w okresie pierwszych 12 godz. od pojawienia się dolegliwości [500]. Dlatego nie ma konieczności monitorowania takich chorych dłużej niż przez 24–48 godz.

Wypisanie ze szpitala uzależnione jest od stanu klinicznego i wyniku koronarografii. Chorych z NSTEMI-ACS należy zatrzymać w szpitalu co najmniej przez 24 godz. po udanym stentowaniu zwężenia odpowiedzialnego za ostre niedokrwienie.

Wszyscy chorzy, u których rozpoznano NSTEMI-ACS, wymagają intensywnej modyfikacji czynników ryzyka (patrz 5.5. Postępowanie długofalowe).

9. Ocena jakości leczenia

Mimo zgodnych co do treści europejskich i krajowych wytycznych postępowania, zarówno między poszczególnymi krajami, jak i na szczeblu krajowym występują znaczące różnice w przestrzeganiu zawartych w nich zaleceń. Bardzo duże różnice dotyczą stosowania procedur diagnostycznych i stratyfikacji ryzyka. Podobnie jest z leczeniem farmakologicznym i interwencyjnym oraz zasadami selekcji chorych do poszczególnych form terapii [10, 11, 252, 501–503]. Wspomniane rozbieżności przekładają się na różnice rokowania. Badania prowadzone na podstawie rejestrów klinicznych pozwoliły określić zależności między stosowaniem strategii leczenia o udowodnionej skuteczności a częstością zdarzeń klinicznych, dostarczając niezbitych dowo-

dów na to, że ściślejsze przestrzeganie wytycznych poprawia wyniki leczenia [14, 15, 504–508]. Dlatego priorytetem powinno być dążenie do upowszechnienia korzystania z wytycznych postępowania opartych na mocnych podstawach naukowych.

Jeżeli na szczeblu krajowym i lokalnym nie prowadzi się audytów i kontroli jakości świadczeń, sama publikacja wytycznych nie wpłynie prawdopodobnie znacząco na jakość opieki i leczenia. Konieczne są rozwiązania systemowe i multidyscyplinarne, uwzględniające edukację oraz identyfikację i rozwiązywanie problemów logistycznych. Prawidłowo skonstruowany proces terapeutyczny, uwzględniający ciągłe monitorowanie wskaźników jakości stwarza szansę na poprawę wyników leczenia [7, 509–514].

Jakość to pojęcie względne, opiera się bowiem na porównywaniu własnych osiągnięć z wynikami uzyskiwanymi przez innych lub z wcześniejszymi standardami. Standard opieki na oddziale jest konsekwencją ogromnej liczby indywidualnych decyzji i działań podejmowanych u każdego chorego przez szereg osób uczestniczących w procesie terapeutycznym. Mierniki jakości powinny się opierać na wskaźnikach oceny opieki, które da się zmierzyć i które są faktycznie istotne zarówno z punktu widzenia podmiotu świadczącego usługi medyczne, jaki i samego chorego. By możliwe było prowadzenie okresowych porównań w obrębie jednego ośrodka i między ośrodkami, wskaźniki jakości muszą być precyzyjnie zdefiniowane i wystandaryzowane [510]. Pomiarów należy dokonywać w populacjach zbliżonych do siebie chorych, z uwzględnieniem różnic ryzyka. Wymaga to indywidualnej oceny charakterystyki chorych, stosowania odpowiednio dużych prób i odpowiednio silnych porównań statystycznych. Generalnie analiza jakości działalności poszczególnych jednostek powinna opierać się na ocenie procesu leczenia (np. częstości stosowania leków i procedur uznawanych za rekomendacje klasy I-A), a nie występujących sporadycznie zdarzeń klinicznych (śmiertelność lub MI). Wiarygodna ocena częstości zgonów lub MI możliwa jest tylko w dużych populacjach i przy zastosowaniu długiego czasu obserwacji.

Wskaźniki jakości mogą się odnosić do poszczególnych oddziałów, szpitali, regionów oraz krajów. Stosując mierniki jakości w celu modyfikacji procesu leczenia, trzeba czynić to konsekwentnie, na szczeblu lokalnym, w porównaniach wykorzystując raczej aktualne niż historyczne dane. Wymaga to więc prowadzonych okresowo lub ciągłych pomiarów oraz sprzężenia zwrotnego z poszczególnymi ośrodkami [7, 252, 503, 508, 509, 511–514].

Dla chorych z ACS stworzono wystandaryzowaną bazę danych CARDS (dostępna na stronie internetowej

<http://www.escardio.org>). Jej stosowanie w procesie poprawy jakości świadczeń zaleca tak ESC, jak i Unia Europejska [510]. W kilku krajach europejskich wdrożono ciągłe monitorowanie standardów leczenia chorych z ACS z wykorzystaniem CARDS lub podobnych krajowych baz danych [7, 508]. Analiza danych ujawniła, że różnice obserwowane w obrębie poszczególnych krajów są prawie tak samo duże [508] jak między tymi krajami w całości [11, 508]. Prowadzone w sposób ciągły rejestry przyczyniły się do znaczącej poprawy standardów i wyników leczenia [14, 15, 504–508].

Do najbardziej przydatnych wskaźników jakości stosowanych obecnie w poszczególnych ośrodkach w celu monitorowania i poprawiania standardów leczenia w NSTEMI-ACS należą:

- leczenie przeciwplatekcyjne i przeciwzakrzepowe – zalecenie klasy I: stosowanie ASA, kłopidogrelu i UFH/LMWH (enoksaparyny)/fondaparinuxu/biwalirudyny; stosowanie inhibitorów receptorów GP IIb/IIIa przed i/lub podczas wczesnych zabiegów PCI;
- leczenie interwencyjne – zalecenie klasy I: wykonywanie wczesnych zabiegów inwazyjnych u chorych umiarkowanego i wysokiego ryzyka;
- stratyfikacja ryzyka: stosowanie powyższych sposobów leczenia w populacjach docelowych zgodnie z określoną wysokością ryzyka (na podstawie odpowiednich skal), o ile nie ma przeciwwskazań;
- leczenie w ramach profilaktyki wtórnej – zalecenie klasy I: statyny, beta-adrenolityki u chorych z upośledzoną czynnością LV, inhibitory ACE, rzucenie palenia, kontrola glikemii, modyfikacja stylu życia.

Regionalne, krajowe i międzynarodowe audyty obejmujące raczej tysiące niż setki chorych pozwalają określić częstość zdarzeń klinicznych (np. kolejnych MI, zgonów) i można je wykorzystywać do oceny wpływu ściślejszego przestrzegania wytycznych na wyniki leczenia [14, 15, 504–508]. Takie programy na wielką skalę wymagają jednak zaangażowania na szczeblu lokalnym. Usilnie wskazuje się na potrzebę ciągłego monitorowania wskaźników jakości w każdym szpitalu, pozwala to bowiem poprawić jakość leczenia i ograniczyć zbędne rozbieżności w zakresie postępowania opartego na mocnych podstawach naukowych. Konsekwentne wykorzystywanie sposobów leczenia o udowodnionej skuteczności (np. zaleceń klasy I) wywiera prawdopodobnie większy wpływ na stan zdrowotny rzeczywistych populacji chorych z problemami sercowo-naczyniowymi, niż obserwuje się to w wyselekcjonowanych populacjach uczestniczących w badaniach klinicznych, szczególnie jeżeli łączy się stosowanie kilku skutecznych terapii. Programy takie w skali regionalnej udało się z powodzeniem wdrożyć w kilku krajach, między in-

nymi w Szwecji (Rejestr RIKS-HIA), Wielkiej Brytanii (Rejestr MINAP), Niemczech, Włoszech i Izraelu, a w formie okresowych programów w wielu innych krajach. Takie programy służące do oceny jakości powstają też i są rozwijane staraniem ESC, w postaci ciągłego rejestru ACS prowadzonego w ramach *Euro Heart Survey Programme*.

Zalecenia dotyczące monitorowania jakości

- **Usilnie zaleca się tworzenie regionalnych i/lub krajowych programów zapewniających systematyczną ocenę wskaźników jakości i pozostających w sprzężeniu zwrotnym z poszczególnymi szpitalami (I-C).**

10. Skróty

ACC – *American College of Cardiology*
 ACE – enzym konwertujący angiotensynę
 ACE-I – inhibitor konwertazy angiotensyny
 ACS – ostry zespół wieńcowy
 ACT – czas aktywowanego krzepnięcia
 ADP – dwufosforan adenozyne
 AHA – *American Heart Association*
 aPTT – aktywowany częściowy czas trombolastynowy
 ARB – antagonisty receptorów angiotensyny II
 ASA – kwas acetylosalicylowy
 A-V – przedsionkowo-komorowy
 BMS – niepowlekany stent metalowy
 BNP – mózgowy peptyd natriuretyczny
 CABG – pomostowanie aortalno-wieńcowe
 CAD – choroba wieńcowa
 CARDS – *Cardiology Audit and Registration Data Standards*
 CCS – *Canadian Cardiovascular Society*
 CI – przedział ufności
 CIN – nefropatia po środkach cieniujących
 CK – kinaza kreatynowa
 CKD – przewlekła choroba nerek
 CK-MB – izoenzym MB kinazy kreatynowej
 COX – cyklooksygenaza
 CPG – *Committee for Practice Guidelines*
 CrCl – klirens kreatyniny
 CT – tomografia komputerowa
 cTnT lub cTnI – sercowa troponina T lub sercowa troponina I
 DES – stent uwalniający lek
 dl – decylitr
 DPG – difosfoglicerynowy
 DTI – bezpośredni inhibitor trombiny
 DVT – zakrzepica żył głębokich
 EKG – elektrokardiogram
 EDTA – kwas etylenodiaminotrójowy
 EF – frakcja wyrzutowa

ESC – *European Society of Cardiology*
 EU – Unia Europejska
 GFR – szybkość przesączania kłębuszkowego
 GP IIb/IIIa – glikoproteina IIb/IIIa
 Hct – hematokryt
 HDL – lipoproteina o dużej gęstości
 HIT – trombocytopenia po heparynie
 HR – współczynnik ryzyka
 hsCRP – białko C-reaktywne oznaczone za pomocą testów o dużej czułości
 INR – międzynarodowy współczynnik znormalizowany
 IU – jednostki międzynarodowe
 kg – kilogram
 LBBB – blok lewej odnogi pęczka Hisa
 LDL – lipoproteina o małej gęstości
 LMWH – heparyna drobnocząsteczkowa
 LV – lewa komora
 LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory
 MB – izoenzym sercowy
 MDRD – *Modification of Diet in Renal Disease*
 METS – równoważniki metaboliczne
 mg – miligram
 MI – zawał mięśnia sercowego
 ml – mililitr
 mm – milimetr
 MPO – mieloperoksydaza
 MRI – obrazowanie metodą rezonansu jądrowego
 mV – milivolt
 NNT – liczba osób, które należy leczyć, by zapobiec jednemu zdarzeniu klinicznemu
 NSAID – niesteroidowe leki przeciwzapalne
 NSTEMI – ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST
 NSTEMI – zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST
 NT-proBNP – N-końcowy fragment prohormonu mózgowego peptydu natriuretycznego
 OR – iloraz szans
 PCI – przeszskórna interwencja wieńcowa
 PDA – palmtop, mikrokomputer osobisty z ekranem dotykowym
 PF4 – płytkowy czynnik 4
 RR – wskaźnik ryzyka
 STE-ACS – ostry zespół wieńcowy z uniesieniem odcinka ST
 STEMI – zawał serca z uniesieniem odcinka ST
 t-PA – tkankowy aktywator plazminogenu
 TVR – rewaskularyzacja naczynia docelowego
 UFH – heparyna niefrakcjonowana
 ULN – górna granica normy
 VKA – antagonisty witaminy K
 VF – migotanie komór
 VT – częstoskurcz komorowy

VTE – zakrzepica żylna powikłana zatorowością

11. Akronimy badań klinicznych

ACUITY – *Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy*
 ACUTE-2 – *Antithrombotic Combination Using Tirofiban and Enoxaparin*
 ASPIRE – *Arixtra Study in Percutaneous Coronary Interventions*
 BARI – *Bypass Angioplasty Revascularisation Investigation*
 CAPRIE – *Clopidogrel vs. Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events*
 CAPTURE – *Chimeric 7E3 Antiplatelet Therapy in Unstable Angina Refractory to Standard Treatment*
 CARDS – *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*
 CHARISMA – *Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance*
 CRUSADE – *Can Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines*
 CURE – *Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events*
 DIGAMI – *Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction*
 EARLY-ACS – *Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in patients with Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndromes*
 ESPRIT – *Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with Integrilin Therapy*
 ESSENCE – *Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events*
 FRISC – *Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease*
 FRISC-2 – *Fragmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease II*
 GRACE – *Global Registry of Acute Coronary Events*
 GUSTO – *Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries*
 GUSTO-2 – *Global Use of Strategies To open Occluded coronary arteries II*
 GUSTO-4 – *Global Utilization of Strategies To open Occluded coronary arteries IV*
 GUSTO-4-ACS – *Global Utilization of Strategies To open Occluded coronary arteries trial IV in Acute Coronary Syndromes*
 HINT – *Holland Interuniversity Nifedipine/metopropol Trial*
 HOPE – *Heart Outcomes Prevention Evaluation study*

- ICTUS – *Invasive versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndrome*
- IMPACT-2 – *Integrilin to Minimize Platelet Aggregation and Coronary Thrombosis II*
- INTERACT – *Integrilin and Enoxaparin Randomized Assessment on Acute Coronary Syndrome Treatment*
- IONA – *Impact of Nicorandil in Angina*
- ISAR – *Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen*
- ISAR-COOL – *Intracoronary Stenting With Antithrombotic Regimen Cooling-Off*
- ISAR-REACT-2 – *Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment 2*
- MATE – *Medicine vs. Angiography in Thrombolytic Exclusion*
- MINAP – *National Audit of Myocardial Infarction Project*
- OASIS – *Organization to Assess Strategies for Ischaemic Syndromes pilot study*
- OASIS-5 – *Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes 5*
- OASIS-6 – *Organization for the Assessment of Strategies for Ischemic Syndromes 6*
- PRISM – *Platelet Receptor Inhibition in Ischaemic Syndrome Management*
- PRISM-PLUS – *Platelet Receptor Inhibition in Ischaemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms*
- PROVE-IT – *Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy trial*
- PURSUIT – *Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina; Receptor Suppression Using Integrilin Therapy*
- RESTORE – *Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and Restenosis*
- RITA-3 – *Randomized Intervention Trial of unstable Angina 3*
- STEEPLE – *The Safety and Efficacy of Enoxaparin In PCI Patients In International Randomized Evaluation*
- SYNERGY – *Superior Yield of the New strategy of Enoxaparin, Revascularization and Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors*
- TACTICS-TIMI-18 – *Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy*
- TARGET – *Tirofiban and Reopro Give Similar Efficacy Outcomes*
- TENACITY – *Tirofiban Novel Dosing vs. Abcixymab with Evaluation of Clopidogrel and Inhibition of Thrombin Study*
- TIMI – *Thrombolysis in Myocardial Infarction*
- TIMI-11A – *Thrombolysis in Myocardial Infarction Phase 11A*
- TIMI-11B – *Thrombolysis in Myocardial Infarction Phase 11B*
- TIMI-3B – *Thrombolysis in Myocardial Ischaemia Phase III*
- VANQWISH – *Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital*

Piśmiennictwo

Piśmiennictwo towarzyszące pracy jest dostępne w wersji elektronicznej na stronie internetowej www.kardiologiapolska.pl

Ostre zespoły wieńcowe bez uniesienia odcinka ST – zastosujmy w praktyce nowe wytyczne ESC

prof. dr hab. n. med. Andrzej Budaj

Klinika Kardiologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Szpital Grochowski, Warszawa



Po kilkunastu miesiącach pracy grupy roboczej powołanej przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC) i po wnikliwych recenzjach kilkudziesięciu ekspertów ukazały się nowe wytyczne ESC dotyczące rozpoznawania i leczenia ostrych zespołów wieńcowych bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI-ACS). W bardzo krótkim czasie po opublikowaniu w *European Heart Journal* anglojęzycznego oryginału pojawia się w bieżącym numerze *Kardiologii Polskiej* jego polskie tłumaczenie.

W ostatnim czasie ukazały się wyniki kilku wielkich międzynarodowych badań: ICTUS [1], OASIS-5 [2], ISAR-REACT-2 [3], RITA-3 [4], ACUITY [5], które wniosły nowe i ważne informacje dotyczące strategicznego i szczegółowego postępowania w NSTEMI-ACS. Przy podejmowaniu decyzji o klasie rekomendacji opierano się wyłącznie na poprawnych metodycznie badaniach z randomizacją, z podwójnie ślepą próbą, z twardymi punktami końcowymi, jak zgon, zawał serca, udar mózgu. Zwracano uwagę nie tylko na skuteczność ocenianego leczenia, lecz także na jego bezpieczeństwo. Zestawienia wyników badań przedstawiono jako stosunek korzyści do ryzyka w postaci wskaźnika liczby chorych, których należy leczyć, aby uzyskać dany wynik (ang. *number needed to treat*, NNT). W wytycznych wprowadzono III klasę rekomendacji, wskazującą na udokumentowane przeciwwskazania do danego leczenia. Autorzy wytycznych wykorzystali także dane pochodzące z rejestrów NSTEMI-ACS: GRACE [6], CRUSADE [7], *EuroHeart Survey* [8], uznając je za wartościowe źródła informacji o naturalnym przebiegu choroby i sposobach postępowania.

Na podstawie danych z rejestrów okazało się, że śmiertelność w NSTEMI-ACS jest mniejsza niż w STEMI w okresie szpitalnym, ale wyższa niż w STEMI w ciągu 6 mies. w okresie poszpitalnym, co powoduje, że skumulowana śmiertelność półroczna jest równie wysoka w NSTEMI-ACS jak w STEMI. Z tego wynika ważny wniosek o potrzebie intensywnego i szczególnie starannego postępowania w prewencji wtórnej w NSTEMI-ACS.

W wytycznych opisane jest postępowanie diagnostyczne i różnicowanie w NSTEMI-ACS, szczególnie zalece-

nie oznaczania troponin jako wskaźnika uszkodzenia mięśnia serca, z uwzględnieniem niewieńcowych przyczyn wzrostu ich stężenia.

Najwyższą klasę rekomendacji (IB) uzyskało zalecenie stratyfikacji ryzyka w NSTEMI-ACS. Ocena ryzyka opiera się na wywiadzie, objawach, zmianach EKG, biomarkerach oraz na klasyfikacjach ryzyka. Wśród biomarkerów wymienia się: wskaźniki uszkodzenia mięśnia serca – troponinę I i troponinę T (wynik oznaczenia powinien być dostępny w ciągu 60 min), wskaźnik procesu zapalnego – białko C reaktywne (hsCRP), wskaźniki aktywacji neurohumoralnej – mózgowy peptyd natriuretyczny (BNP) i N-końcowy mózgowy propetyd natriuretyczny (NT-proBNP), wskaźniki funkcji nerek – klirens kreatyniny, wskaźnik filtracji nerkowej (GFR), cystatinę C (wskaźniki te mają większą wartość prognostyczną niż stężenie kreatyniny w surowicy). W wytycznych zaleca się wykorzystanie punktowych klasyfikacji ryzyka, wskazując na *GRACE Risk Score* jako na najbardziej miarodajną klasyfikację opartą na dużym rejestrze klinicznym ogólnej, możliwie najmniej wyselekcjonowanej populacji chorych z ACS. Na podstawie tercylu *GRACE Risk Score* proponuje się wyodrębnienie klas niskiego, pośredniego i wysokiego ryzyka zgonu. Program komputerowy oraz szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej rejestru GRACE (www.outcomes.org/GRACE) [9].

W rozdziale dotyczącym leczenia wymienia się następujące grupy leków: przeciwniedokrwienne, przeciwkrzepliwe, przeciwplatekcyjne, i rewaskularyzujące.

Do leków przeciwniedokrwienych zaliczono: beta-blokery, azotany podawane dożylnie lub doustnie, blokery kanału wapniowego, z wyłączeniem nifedypiny i innych dihydropirydyn, jeśli nie są podawane jednocześnie z beta-blokerami. Jako pomocnicze leki zmniejszające nasilenie bólów wieńcowych wymieniają się: iwabradyna, trimetazydyna, ranolazyna i nikorandyl.

Leki przeciwkrzepliwe z dodatkiem leków przeciwplatekowych otrzymały w wytycznych najwyższą rekomendację (IA). Dobór leczenia powinien być dokonany na podstawie zarówno ryzyka powikłań niedokrwienych, jak i ryzyka powikłań krwotocznych. W grupie le-

ków przeciwkrzepliwych zalecane są: heparyna niefrakcjonowana (UFH), heparyny drobnocząsteczkowe (LMWH), fondaparinuks, bezpośrednie inhibitory trombiny i antagoniści witaminy K. Pojawiły się dwa nowe leki: fondaparinuks – wybiórczy bloker czynnika Xa – i bivalirudyna – bezpośredni inhibitor trombiny. Wprowadzenie tych nowych leków otworzyło dyskusję nad ich rolą i wskazaniami do stosowania w NSTEMI-ACS w stosunku do dotychczas dostępnych leków. Wskazania oparto na następujących informacjach dotyczących leczenia zachowawczego:

- 1) większa skuteczność i równoważne bezpieczeństwo stosowania enoksaparyny w porównaniu z UFH (metaanaliza Petersena),
- 2) fondaparinuks nie mniej skuteczny niż enoksaparyna (OASIS-5),
- 3) wpływ mniejszej częstości powikłań krwotocznych na obniżenie częstości zgonów, zawałów i udarów (OASIS-5);

i dotyczących leczenia inwazyjnego:

- 1) brak przewagi enoksaparyny nad UFH (SYNERGY),
- 2) przewaga bivalirudyny nad UFH/LMWH z blokerem receptorów GP IIb/IIIa (ACUITY).

W wytycznych przedstawiono zasady wyboru spośród praktycznie czterech leków (UFH, enoksaparyna, fondaparinuks i bivalirudyna). Wybór leku zależy od początkowej strategii (nagłej inwazyjnej, wczesnej inwazyjnej lub zachowawczej). W postępowaniu nagłym inwazyjnym zalecane jest natychmiastowe podanie UFH, enoksaparyny lub bivalirudyny. W sytuacji nienagłej interwencji, gdy oczekuje się na podjęcie decyzji o leczeniu inwazyjnym lub zachowawczym, zalecany jest fondaparinuks jako lek skuteczny i najbardziej bezpieczny, a enoksaparynę rezerwuje się dla chorych o niskim ryzyku powikłań krwotocznych. W razie wykonywania angioplastyki wieńcowej należy kontynuować stosowanie początkowo podanego leku przeciwkrzepliwego. Jeśli lekiem tym był fondaparinuks, należy dodać UFH w standardowej dawce. Leczenie przeciwkrzepliwie może być zakończone w ciągu 24 godz. od koronarografii lub angioplastyki. W postępowaniu zachowawczym fondaparinuks, enoksaparyna lub inna LMWH może być stosowana do wypisania ze szpitala.

Leczenie przeciwplatekcyjne także zajęło sporo miejsca w wytycznych. Dyskusyjny pozostaje problem dawki nasycającej klopidogrelu (300 czy 600 mg, badanie CURRENT OASIS-7 w toku), skuteczności i bezpieczeństwa nowych tienopirydyn (prasugrel, badanie TRITON w toku, AZD 62140, badanie PLATO w toku) oraz czas rozpoczęcia podawania blokerów receptora GP IIb/IIIa (ACUITY *Timing* – nieróżniący się wynik wypadkowy skuteczności i bezpieczeństwa w grupie otrzymującej lek rutynowo wcześniej i wybiórczo później).

W wytycznych zaleca się podawanie aspiryny i klopidogrelu u wszystkich chorych z NSTEMI-ACS, a u chorych pośredniego i wysokiego ryzyka także blokerów receptora GP IIb/IIIa. Dawka 600 mg klopidogrelu jest dopuszczona przed postępowaniem inwazyjnym. U chorych leczonych klopidogrelem operacja kardiologiczna powinna być odroczone o 5 dni po zaprzestaniu podawania klopidogrelu, jeśli sytuacja kliniczna na to pozwala.

W aktualnych wytycznych oddzielne rozdziały poświęcono przerywaniu leczenia przeciwplatekowego i oporności na leki przeciwplatekowe. Odradza się przerywanie leczenia aspiryną i klopidogrelem w ciągu 12 mies. po NSTEMI-ACS. Jedynie zagrażające życiu powikłanie krwotoczne i operacja chirurgiczna, zwłaszcza neurochirurgiczna, może stanowić wskazanie do przerywania tego leczenia. Zwraca się uwagę także na ryzyko powikłań niedokrwiennych (np. zakrzepica w stenciu uwalniającym lek) związanych z przerywaniem leczenia przeciwplatekowego. Problem oporności na leczenie przeciwplatekowe i interakcji leków także jest dyskutowany w wytycznych. Nie zaleca się rutynowej oceny agregacji płytek u chorych leczonych aspiryną i/lub klopidogrelem. Jako klasa IIIc, czyli przeciwwskazanie, wymieniane jest stosowanie niesterydowych leków przeciwzapalnych razem z aspiryną lub klopidogrelem. Jest natomiast możliwe podawanie klopidogrelu ze statynami. Jednoczesne podawanie aspiryny, klopidogrelu i antagonistów witaminy K jest dopuszczalne w razie istnienia wyraźnych wskazań klinicznych, przy czym czas podawania tych leków powinien być ograniczony do niezbędnego minimum, a INR utrzymany na możliwie najniższym skutecznym poziomie.

Kolejny ważny rozdział wytycznych dotyczy rewaskularyzacji wieńcowej. Z jednej strony badania RITA-3, FRISC-2 i metaanaliza Mehty pokazały istotne obniżenie częstości zgonów oraz zgonów i zawałów w długoterminowej obserwacji po leczeniu inwazyjnym, z drugiej zaś wyniki badania ICTUS i metaanaliza Mehty przyniosły niepokojące informacje o wczesnym ryzyku leczenia inwazyjnego (większa częstość zgonów i zgonów/zawałów w ciągu miesiąca po rewaskularyzacji w grupie wczesnego leczenia inwazyjnego). Kolejnym otwartym problemem jest optymalny czas interwencji w NSTEMI-ACS. Kilka małych badań (m.in. ISAR-COOL) przyniosło dane o przewadze wczesnej interwencji nad odroczonej, ale informacje o wczesnym ryzyku interwencji oraz dane z rejestrów GRACE i CRUSADE temu przeczą. Jeśli chodzi o leczenie farmakologiczne związane z interwencją, to – jak wspomniano – dawka nasycająca klopidogrelu i czas jej podania są nadal problematyczne. Z leków przeciwkrzepliwych w NSTEMI-ACS leczonych interwencyjnie można stosować UFH, bivalirudynę

nę i enoksaparynę, jeśli została podana wcześniej. Fondaparinux nie powinien być podawany we wczesnych interwencjach i bez dodatku UFH. Potrójna terapia przeciwplatek jest potencjalnie korzystna w grupie pośredniego i wysokiego ryzyka na podstawie badania ISAR-REACT-2.

Biorąc powyższe pod uwagę, w wytycznych zaleca się nagłe lub wczesne (<72 godz.) postępowanie inwazyjne lub postępowanie zachowawcze. Wykonanie koronarografii i ewentualnej angioplastyki w trybie nagłym (analogicznie do pierwotnej angioplastyki w STEMI) jest wskazane u chorych z opornymi lub nawracającymi bólami wieńcowymi połączonymi z niedokrwieniami zmianami odcinka ST, niewydolnością serca, groźnymi arytmiami lub niestabilnością hemodynamiczną. Wczesne postępowanie inwazyjne jest wskazane u chorych z cechami pośredniego lub wysokiego ryzyka. Natomiast to postępowanie jest przeciwwskazane (klasa IIIC) u chorych niskiego ryzyka, u których należy nieinwazyjnie ocenić rezerwę wieńcową.

Chorzy z NSTE-ACS po ostrej fazie choroby często są nadal zagrożeni niedokrwieniem serca. Zawarte w wytycznych zalecenia dotyczące prewencji wtórnej mają szczególne znaczenie. Wymienia się oddziaływanie w kierunku zmian stylu życia i redukcji czynników ryzyka. Wśród leków, oprócz przeciwplatekowych, których podawanie powinno być kontynuowane, wymienia się statyny, beta-blokery, inhibitory konwertazy angiotensyny, blokery receptora angiotensyny i antagonistów receptora aldosteronu.

Nowością aktualnych wytycznych są rozdziały dotyczące powikłań w NSTE-ACS. Dużo miejsca poświęcono powikłaniom krwotocznym ze względu na ich obciążające znaczenie rokownicze. Zarówno większe, jak i mniejsze krwawienia łączą się z większą częstością zgonów, zawałów i udarów mózgu. Do czynników ryzyka wystąpienia powikłań krwotocznych należą m.in.: wiek, płeć żeńska, niewydolność nerek, krwawienie w przeszłości, stosowanie leków przeciwkrzepliwych i przeciwplatekowych, procedury inwazyjne, anemia, niska masa ciała. W wytycznych zaleca się ocenę ryzyka krwawienia jako ważny czynnik przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych. Zwraca się uwagę na wybór leków i strategii postępowania o mniejszym ryzyku krwawienia, zwłaszcza u chorych bardziej narażonych na to powikłanie. W razie krwawienia rekomenduje się nieprzerwanie aktywnego leczenia, jeśli sytuacja kliniczna na to pozwala. Zwraca się też uwagę na potencjalnie szkodliwe skutki transfuzji krwi, zalecając unikanie transfuzji u stabilnych hemodynamicznie chorych z hematokrytem ponad 25% lub poziomem hemoglobiny ponad 8 g/l. Poruszony został także problem trombocytonii.

Kolejne rozdziały wytycznych poświęcone zostały specjalnym populacjom i stanom. Pierwsze dwa dotyczą osób w podeszłym wieku i kobiet. W tych grupach rozpoznanie ACS jest trudniejsze ze względu na częściej występujące nietypowe objawy. Ponadto, jak wynika z rejestrów, rzadziej stosowane jest postępowanie wg zasad medycyny opartej na faktach (EBM) i gorsze jest rokowanie. W wytycznych zaleca się między innymi: staranne rozważenie rutynowego postępowania inwazyjnego u osób w podeszłym wieku oraz podobne jak u mężczyzn diagnozowanie i leczenie kobiet z NSTE-ACS, ze szczególnym uwzględnieniem chorób towarzyszących.

Następnie dyskutowane są cukrzyca, anemia i niewydolność nerek towarzyszące NSTE-ACS. Choroby te istotnie zwiększają ryzyko pacjentów z NSTE-ACS, którzy wymagają specjalnego dodatkowego postępowania. Dla chorych z cukrzycą w wytycznych zaleca się: ścisłą kontrolę poziomu glikemii i osiąganie jej normalizacji, stosowanie wlewów insuliny, zwłaszcza u chorych z wysokimi poziomami glikemii przy przyjęciu, wczesną inwazyjną strategię leczenia i wcześniejsze zastosowanie blokerów receptora GP IIb/IIIa.

Niewydolność nerek w NSTE-ACS stanowi częstą i poważną komplikację. Jest czynnikiem ryzyka zgonu, a także powikłań krwotocznych. Stanowi przeciwwskazanie bądź ograniczenie stosowania wielu leków oraz zwiększa ryzyko interwencji wieńcowej z powodu zagrożenia nefropatią pokontrastową. Dla tej grupy chorych w wytycznych zaleca się m.in.: oznaczanie klirensu kreatyniny lub GFR, stosowanie tego samego podstawowego leczenia co u pozostałych chorych, z uwzględnieniem przeciwwskazań, szczególnej ostrożności w doborze i dawkowaniu leków przeciwkrzepliwych i przeciwplatekowych.

Anemia jest także czynnikiem ryzyka zgonu i ryzyka powikłań krwotocznych. Zaleca się postępowanie w celu uniknięcia pogłębienia anemii w wyniku krwawienia oraz ograniczenie stosowania transfuzji krwi do przypadków zaburzeń hemodynamicznych.

W wytycznych wspomina się także o przypadkach NSTE-ACS z prawidłowymi lub mało zmienionymi tętnicami wieńcowymi. Potencjalne mechanizmy patofizjologiczne niedokrwienia i/lub uszkodzenia mięśnia serca w takich stanach są następujące: kurcz tętnicy wieńcowej (angina Prinzmetal), ostra zakrzepica z rekanalizacją, zator tętnicy wieńcowej, zespół X.

Dwa ostatnie rozdziały wytycznych zawierają strategię postępowania i sposoby oceny jakości postępowania. Rozdział dotyczący strategii postępowania to pięciostopniowy algorytm podsumowujący poprzednio opisane zalecenia. Nowością aktualnych wytycznych jest propozycja oceny jakości postępowania w poszcze-

gólnych ośrodkach. Proponowane są następujące wskaźniki monitorowania i poprawy standardów opieki: częstość stosowania leków przeciwplatek i przeciwkrzepliwych rekomendowanych jako klasa I, częstość leczenia interwencyjnego rekomendowanego jako klasa I, postępowanie się stratyfikacją ryzyka – także punktowymi klasyfikacjami – w celu wyboru leczenia, częstość zalecanego jako klasa I postępowania w prewencji wtórnej. W wytycznych zaleca się rozwój lokalnych i krajowych programów systematycznie monitorujących jakość postępowania i dostarczających informacji zwrotnych do ośrodków.

Nowe wytyczne ESC dotyczące diagnozowania i leczenia NSTEMI-ACS zawierają konkretne rekomendacje i przegląd uzasadniającego je piśmiennictwa. Mam nadzieję, że wzbudzą żywe zainteresowanie i wiele ciekawych dyskusji. Najważniejsze jest jednak to, aby nasza praktyka kardiologiczna była jak najbardziej zgodna z wytycznymi. W celu zrealizowania tego zadania warto prowadzić i regularnie analizować lokalne bazy danych zawierające wskaźniki jakości postępowania, które zaczynają pojawiać się na stronach internetowych oddziałów i klinik. Warto też korzystać z informacji zwrotnej przesyłanej do ośrodków z Ogólnopolskiego Rejestru Ostrego Zespołu Wieńcowego oraz z rejestru zabiegów Sekcji Interwencji Sercowo-Naczyniowych PTK.

Piśmiennictwo

1. de Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, et al. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2005; 353: 1095-104.
2. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006; 354: 1464-76.
3. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, et al. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *Jama* 2006; 295: 1531-8.
4. Fox KA, Poole-Wilson P, Clayton TC, et al. 5-year outcome of an interventional strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Lancet* 2005; 366: 914-20.
5. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, et al. ACUITY Investigators. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006; 355: 2203-16.
6. Fox KA, Goodman SG, Klein W, et al. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome; findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2002; 23: 1177-89.
7. Tricoci P, Peterson ED, Roe MT, et al. Patterns of guideline adherence and care delivery for patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction (from the CRUSADE Quality Improvement Initiative). *Am J Cardiol* 2006; 98: 30Q-35Q.
8. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, et al. 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: 1190-201.
9. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, et al. 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: 1091-4.