

# Wytyczne ESC dotyczące postępowania w ostrych zespołach wieńcowych bez przetrwałego uniesienia odcinka ST w 2015 roku

Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania w ostrych zespołach wieńcowych bez przetrwałego uniesienia odcinka ST

Autorzy/członkowie Grupy Roboczej: Marco Roffi\*, przewodniczący (Szwajcaria), Carlo Patrono\*, współprzewodniczący (Włochy), Jean-Philippe Collet† (Francja), Christian Mueller† (Szwajcaria), Marco Valgimigli† (Holandia), Felicita Andreotti (Włochy), Jeroen J. Bax (Holandia), Michael A. Borger (Niemcy), Carlos Brotons (Hiszpania), Derek P. Chew (Australia), Baris Gencer (Szwajcaria), Gerd Hasenfuss (Niemcy), Keld Kjeldsen (Dania), Patrizio Lancellotti (Belgia), Ulf Landmesser (Niemcy), Julinda Mehilli (Niemcy), Debabrata Mukherjee (Stany Zjednoczone), Robert F. Storey (Wielka Brytania), Stephan Windecker (Szwajcaria)

Recenzenci dokumentu: Helmut Baumgartner, koordynator z ramienia CPG (Niemcy), Oliver Gaemperli, koordynator z ramienia CPG (Szwajcaria), Stephan Achenbach (Niemcy), Stefan Agewall (Norwegia), Lina Badimon (Hiszpania), Colin Baigent (Wielka Brytania), Héctor Bueno (Hiszpania), Raffaele Bugiardini (Włochy), Scipione Carerj (Włochy), Filip Casselman (Belgia), Thomas Cuisset (Francja), Çetin Erol (Turcja), Donna Fitzsimons (Wielka Brytania), Martin Halle (Niemcy), Christian Hamm (Niemcy), David Hildick-Smith (Wielka Brytania), Kurt Huber (Austria), Efstathios Iliodromitis (Grecja), Stefan James (Szwecja), Basil S. Lewis (Izrael), Gregory Y.H. Lip (Wielka Brytania), Massimo F. Piepoli (Włochy), Dimitrios Richter (Grecja), Thomas Rosemann (Szwajcaria), Udo Sechtem (Niemcy), Ph. Gabriel Steg (Francja), Christian Vrints (Belgia), Jose Luis Zamorano (Hiszpania)

**\*Autorzy, do których należy kierować korespondencję:**

Marco Roffi, Division of Cardiology, University Hospital, Rue Gabrielle Perret-Gentil 4, 1211 Geneva 14, Switzerland, tel.: +41 22 37 23 743, faks: +41 22 37 27 229; e-mail: Marco.Roffi@hcuge.ch

Carlo Patrono, Istituto di Farmacologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Largo F. Vito 1, IT-00168 Roma, Italy, tel.: +39 06 30154253, faks: +39 06 3050159; e-mail: carlo.patrono@rm.unicatt.it

†Afiliaje Koordynatorów Sekcji wymieniono w Dodatku.

**Inne organizacje członkowskie ESC uczestniczące w opracowaniu niniejszego dokumentu:**

**Stowarzyszenia ESC:** Acute Cardiovascular Care Association (ACCA), European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), Heart Failure Association (HFA)

**Rady ESC:** Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions (CCNAP), Council for Cardiology Practice (CCP), Council on Cardiovascular Primary Care (CCPC)

**Grupy Robocze ESC:** Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy, Working Group on Cardiovascular Surgery, Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation, Working Group on Thrombosis

**Oświadczenie:** Wytyczne ESC reprezentują stanowisko tego towarzystwa i powstały po dokładnym uwzględnieniu wiedzy naukowej i medycznej oraz dowodów dostępnych w czasie, kiedy przygotowywano niniejszy dokument. *European Society of Cardiology* nie ponosi odpowiedzialności w przypadku jakichkolwiek sprzeczności, rozbieżności i/lub niejednoznaczności między wytycznymi ESC a jakimikolwiek innymi oficjalnymi zaleceniami lub wytycznymi wydanymi przez odpowiednie instytucje zdrowia publicznego, zwłaszcza w odniesieniu do właściwego wykorzystywania strategii opieki zdrowotnej lub leczenia. Zachęca się pracowników opieki zdrowotnej, aby w pełni uwzględniali te wytyczne ESC, gdy dokonują oceny klinicznej, a także kiedy określają i realizują medyczne strategie prewencji, diagnostyki lub leczenia. Wytyczne nie znoszą jednak w żaden sposób indywidualnej odpowiedzialności pracowników opieki zdrowotnej za podejmowanie właściwych i dokładnych decyzji z uwzględnieniem stanu zdrowia danego pacjenta i po konsultacji z danym pacjentem oraz, jeżeli jest to właściwe i/lub konieczne, z opiekunem pacjenta. Wytyczne ESC nie zwalniają też pracowników opieki zdrowotnej z konieczności pełnego i dokładnego rozważenia odpowiednich oficjalnych uaktualnionych zaleceń lub wytycznych wydanych przez kompetentne instytucje zdrowia publicznego w celu odpowiedniego postępowania z każdym pacjentem w świetle naukowo akceptowanych danych odnoszących się do ich zobowiązań etycznych i zawodowych. Na pracownikach opieki zdrowotnej spoczywa również odpowiedzialność za weryfikację zasad i przepisów odnoszących się do leków i urządzeń w momencie ich stosowania (zalecania).

© The European Society of Cardiology 2015. Wszystkie prawa zastrzeżone. Prośby o zezwolenia prosimy kierować na adres e-mail: journals.permissions@oup.com

Tłumaczenie: dr n. med. Michał Bohdan; konsultacje tłumaczenia i korekta: lek. Maria Referowska, prof. dr hab. n. med. Andrzej Budaj, dr n. med. Urszula Grochowicz, dr hab. n. med. Bronisław Bednarz, prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak

Recenzentów dokumentu z ramienia Komisji ESC do spraw Wytycznych Postępowania (CPG) oraz ze strony narodowych towarzystw kardiologicznych wchodzących w skład ESC wymieniono w Dodatku.

Formularze dotyczące potencjalnych konfliktów interesów wszystkich ekspertów zaangażowanych w powstanie niniejszych wytycznych są dostępne na stronie internetowej ESC pod adresem: [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines).

**Słowa kluczowe:** intensywna opieka kardiologiczna, ostre zespoły wieńcowe, angioplastyka, antykoagulacja, apiksaban, kwas acetylosalicylowy, zakrzepica, beta-adrenolityki, biwalirudyna, pomostowanie aortalno-wieńcowe, kangrelor, oddział dla pacjentów z bólem w klatce piersiowej (*chest pain unit*), klopidogrel, dabigatran, cukrzyca, wczesna strategia inwazyjna, enoksaparyna, Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne, fondaparinux, inhibitory glikoproteiny IIb/IIIa, wytyczne, heparyna, troponina wysokoczuła, niedokrwienie mięśnia sercowego, azotany, zawał serca bez uniesienia odcinka ST, hamowanie czynności płytek krwi, prasugrel, zalecenia, rewaskularyzacja, monitorowanie rytmu serca, riwaroksaban, statyna, stent, tikagrelor, dławica niestabilna, worapaksar

## Spis treści

Skróty i akronimy .....	1211	5. Leczenie .....	1225
1. Przedmowa .....	1212	5.1. Farmakoterapia niedokrwienia .....	1225
2. Wprowadzenie .....	1214	5.1.1. Ogólne leczenie objawowe .....	1225
2.1. Definicje, patofizjologia i epidemiologia .....	1214	5.1.2. Azotany .....	1225
2.1.1. Uniwersalna definicja zawału serca .....	1214	5.1.3. Beta-adrenolityki .....	1225
2.1.1.1. Zawał serca typu 1 .....	1214	5.1.4. Inne klasy leków (patrz Dodatek internetowy) .....	1226
2.1.1.2. Zawał serca typu 2 .....	1214	5.1.5. Zalecenia dotyczące stosowania leków przeciw niedokrwienych w ostrej fazie ostrego zespołu wieńcowych bez uniesienia odcinka ST .....	1226
2.1.2. Niestabilna dławica piersiowa w dobie wysokoczułych testów troponin sercowych .....	1214	5.2. Hamowanie funkcji płytek krwi .....	1226
2.1.3. Patofizjologia i epidemiologia (patrz Dodatek internetowy) .....	1215	5.2.1. Kwas acetylosalicylowy .....	1226
3. Rozpoznanie .....	1215	5.2.2. Inhibitory P2Y <sub>12</sub> .....	1226
3.1. Obraz kliniczny .....	1215	5.2.2.1. Klopidogrel .....	1226
3.2. Badanie przedmiotowe .....	1215	5.2.2.2. Prasugrel .....	1227
3.3. Metody diagnostyczne .....	1215	5.2.2.3. Tikagrelor .....	1229
3.3.1. Elektrokardiogram .....	1215	5.2.2.4. Kangrelor .....	1229
3.3.2. Biomarkery .....	1216	5.2.3. Czas podania inhibitora P2Y <sub>12</sub> .....	1229
3.3.3. Algorytmy wykluczające i potwierdzające rozpoznanie .....	1218	5.2.4. Monitorowanie inhibitorów P2Y <sub>12</sub> (patrz Dodatek internetowy) .....	1230
3.3.4. Obrazowanie nieinwazyjne .....	1219	5.2.5. Przedwczesne zakończenie doustnego leczenia przeciwplatekowego .....	1230
3.3.4.1. Ocena czynnościowa .....	1219	5.2.6. Czas trwania podwójnej terapii przeciwplatekowej .....	1230
3.3.4.2. Ocena anatomiczna .....	1220	5.2.7. Inhibitory glikoproteiny IIb/IIIa .....	1231
3.4. Diagnostyka różnicowa .....	1220	5.2.7.1. Wcześniejsze (ang. <i>upstream</i> ) a związane z procedurą podawanie leku (patrz Dodatek internetowy) .....	1233
4. Ocena ryzyka i wyników leczenia .....	1221	5.2.7.2. Połączenie z inhibitorami P2Y <sub>12</sub> (patrz Dodatek internetowy) .....	1233
4.1. Obraz kliniczny, elektrokardiogram i biomarkery .....	1221	5.2.7.3. Dodatkowe leczenie przeciw- krzepliwe (patrz Dodatek internetowy) .....	1233
4.1.1. Obraz kliniczny .....	1221	5.2.8. Worapaksar (patrz Dodatek internetowy) .....	1233
4.1.2. Elektrokardiogram .....	1221	5.2.9. Zalecenia dotyczące hamowania czynności płytek krwi w ostrych zespołach wieńcowych bez uniesienia odcinka ST .....	1233
4.1.3. Biomarkery .....	1221		
4.2. Ocena ryzyka niedokrwienia .....	1222		
4.2.1. Ocena ryzyka w ostrej fazie choroby ...	1222		
4.2.2. Monitorowanie rytmu serca .....	1222		
4.2.3. Ryzyko odległe .....	1223		
4.3. Ocena ryzyka krwawienia .....	1223		
4.4. Zalecenia dotyczące diagnostyki, stratyfikacji ryzyka, obrazowania i monitorowania rytmu serca u pacjentów z podejrzeniem ostrego zespołu wieńcowego bez uniesienia odcinka ST .....	1224		

5.3. Leczenie przeciwkrzepliwe.....	1233		
5.3.1. Leczenie przeciwkrzepliwe w ostrej fazie.....	1233		
5.3.1.1. Heparyna niefrakcjonowana .....	1233		
5.3.1.2. Heparyna drobnocząsteczkowa .....	1234		
5.3.1.3. Fondaparinux .....	1234		
5.3.1.4. Bivalirudyna .....	1235		
5.3.2. Leczenie przeciwkrzepliwe po ostrej fazie .....	1235		
5.3.3. Zalecenia dotyczące leczenia przeciwkrzepliwego w ostrych zespołach wieńcowych bez uniesienia odcinka ST .....	1236		
5.4. Doustne leczenie przeciwplatek u pacjentów wymagających długotrwałego stosowania doustnych antykoagulantów .....	1237		
5.4.1. Pacjenci poddawani przeszłornej interwencji wieńcowej .....	1237		
5.4.2. Pacjenci objęci farmakoterapią lub wymagający pomostowania aortalno-wieńcowego.....	1240		
5.4.3. Zalecenia dotyczące łączenia leków przeciwplatekowych i przeciwkrzepliwych w ostrych zespołach wieńcowych u pacjentów wymagających stosowania długotrwałej antykoagulacji .....	1240		
5.5. Postępowanie w ostrych krwawieniach (patrz Dodatek internetowy).....	1241		
5.5.1. Ogólne postępowanie objawowe (patrz Dodatek internetowy).....	1241		
5.5.2. Krwawienie w trakcie stosowania leków przeciwplatekowych (patrz Dodatek internetowy).....	1241		
5.5.3. Krwawienie w trakcie stosowania antagonistów witaminy K (patrz Dodatek internetowy).....	1241		
5.5.4. Krwawienie w trakcie stosowania doustnych antykoagulantów niebędących antagonistami witaminy K (patrz Dodatek internetowy).....	1241		
5.5.5. Krwawienie niezwiązane z dostępem naczyniowym (patrz Dodatek internetowy).....	1241		
5.5.6. Krwawienie związane z przeszłornej interwencją wieńcową (patrz Dodatek internetowy).....	1241		
5.5.7. Krwawienie związane z pomostowaniem aortalno-wieńcowym (patrz Dodatek internetowy).....	1241		
5.5.8. Przetoczenie preparatów krwi (patrz Dodatek internetowy).....	1241		
5.5.9. Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku krwawienia i przetoczenia			
			krwi w ostrych zespołach wieńcowych bez uniesienia odcinka ST.....
			1241
		5.6. Koronarografia i rewaskularyzacja.....	1242
		5.6.1. Koronarografia .....	1242
		5.6.1.1. Postacie choroby wieńcowej.....	1242
		5.6.1.2. Identyfikacja zmiany odpowiedzialnej za niedokrwienie .....	1242
		5.6.1.3. Częstkowa rezerwa przepływu .....	1243
		5.6.2. Rutynowe a selektywne postępowanie inwazyjne.....	1243
		5.6.3. Ramy czasowe strategii inwazyjnej .....	1244
		5.6.3.1. Pilna strategia inwazyjna (< 2 h) .....	1244
		5.6.3.2. Wczesna strategia inwazyjna (< 24 h) .....	1244
		5.6.3.3. Strategia inwazyjna (< 72 h) .....	1246
		5.6.3.4. Sелеktywna strategia inwazyjna.....	1246
		5.6.4. Leczenie zachowawcze.....	1246
		5.6.4.1. U pacjentów z chorobą wieńcową (CAD) .....	1246
		5.6.4.1.1. CAD bez istotnych zwężeń tętnic wieńcowych.....	1246
		5.6.4.1.2. CAD niepodlegająca rewaskularyzacji .....	1247
		5.6.4.2. U pacjentów z prawidłowym obrazem koronarograficznym (patrz Dodatek internetowy) ...	1247
		5.6.5. Przesłorna interwencja wieńcowa .....	1247
		5.6.5.1. Kwestie techniczne i wyzwania .....	1247
		5.6.5.2. Dostęp naczyniowy .....	1247
		5.6.5.3. Strategie rewaskularyzacji i wyniki leczenia.....	1248
		5.6.6. Pomostowanie aortalno-wieńcowe.....	1248
		5.6.6.1. Czas przeprowadzenia operacji i zaprzestania stosowania leków przeciwzakrzepowych (patrz Dodatek internetowy).....	1249
		5.6.6.2. Zalecenia dotyczące postępowania okołoope- racyjnego w zakresie leczenia przeciwplatekowego u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, wymagających pomostowania aortalno-wieńcowego.....	1249
		5.6.6.3. Aspekty techniczne i wyniki leczenia (patrz Dodatek internetowy).....	1249

5.6.7. Przeszkórne interwencje wieńcowe a pomostowanie aortalno-wieńcowe ...	1249	zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST ....	1254
5.6.8. Postępowanie u pacjentów we wstrząsie kardiogenym.....	1250	5.8.6. Niedokrwistość (patrz Dodatek internetowy).....	1255
5.6.9. Zalecenia dotyczące koronarografii i rewaskularyzacji w ostrych zespołach wieńcowych bez uniesienia odcinka ST .....	1250	5.8.7. Małopłytkowość (patrz Dodatek internetowy).....	1255
5.7. Odmienności dotyczące płci (patrz Dodatek internetowy) .....	1251	5.8.7.1. Małopłytkowość związana ze stosowaniem inhibitorów GP IIb/IIIa (patrz Dodatek internetowy).....	1255
5.8. Szczególne populacje i sytuacje (patrz Dodatek internetowy) .....	1251	5.8.7.2. Małopłytkowość wywołana heparyną (patrz Dodatek internetowy).....	1255
5.8.1. Osoby w podeszłym wieku i z zespołem kruchości (patrz Dodatek internetowy).....	1251	5.8.7.3. Zalecenia dotyczące postępowania w małopłytkowości u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST .....	1255
5.8.1.1. Zalecenia dotyczące postępo- wania u osób w podeszłym wieku z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST .....	1251	5.8.8. Pacjenci wymagający długotrwałego leczenia przeciwbólowego lub przeciwzapalnego (patrz Dodatek internetowy).....	1255
5.8.2. Cukrzyca (patrz Dodatek internetowy).....	1252	5.8.9. Operacje pozasercowe (patrz Dodatek internetowy).....	1255
5.8.2.1. Zalecenia dotyczące postępo- wania u pacjentów z cukrzycą i ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST ....	1252	5.9. Postępowanie w perspektywie długoterminowej .....	1255
5.8.3. Przewlekła choroba nerek (patrz Dodatek internetowy).....	1252	5.9.1. Farmakoterapia w ramach prewencji wtórnej .....	1255
5.8.3.1. Dostosowanie dawek leków przeciwzakrzepowych (patrz Dodatek internetowy).....	1252	5.9.1.1. Leczenie hipolipemizujące ....	1256
5.8.3.2. Zalecenia dotyczące postępo- wania u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST.....	1252	5.9.1.2. Leczenie przeciwzakrzepowe .....	1256
5.8.4. Dysfunkcja lewej komory i niewydolność serca (patrz Dodatek internetowy) .....	1253	5.9.1.3. Inhibitory ACE .....	1256
5.8.4.1. Zalecenia dotyczące postępowania u pacjentów z ostrą niewydolnością serca w przypadku ostrego zespołu wieńcowego bez uniesienia odcinka ST .....	1253	5.9.1.4. Beta-adrenolityki .....	1256
5.8.4.2. Zalecenia dotyczące postępo- wania u pacjentów z niewy- dolnością serca w następstwie przebytego ostrego zespołu wieńcowego bez uniesienia odcinka ST .....	1254	5.9.1.5. Leczenie antagonistą receptora mineralo- kortykoidowego.....	1256
5.8.5. Migotanie przedsionków (patrz Dodatek internetowy).....	1254	5.9.1.6. Leczenie hipotensyjne .....	1256
5.8.5.1. Zalecenia dotyczące postępo- wania w migotaniu przedsionków u pacjentów z ostrym		5.9.1.7. Leczenie obniżające stężenie glukozy u chorych na cukrzycę .....	1256
		5.9.2. Zmiany stylu życia i rehabilitacja kardiologiczna.....	1256
		5.9.3. Zalecenia dotyczące postępowania w perspektywie długoterminowej po przebyciu ostrego zespołu wieńcowego bez uniesienia odcinka ST .....	1257
		6. Stopnie realizacji zaleceń .....	2357
		7. Podsumowanie strategii postępowania .....	1258
		8. Luki w dowodach.....	1260
		9. Główne przesłania wytycznych.....	1261
		10. Podziękowania.....	1262
		11. Dodatek.....	1262
		12. Dodatek internetowy i materiały uzupełniające ....	1263
		Piśmiennictwo .....	1280

## Skróty i akronimy

ACC	<i>American College of Cardiology</i>	CRT-D	terapia resynchronizująca z funkcją defibrylacji
ACCOAST	<i>Comparison of Prasugrel at the Time of Percutaneous Coronary Intervention or as Pretreatment at the Time of Diagnosis in Patients with Non-ST Elevation Myocardial Infarction</i>	CRUSADE	<i>Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines</i>
ACE	konwertaza angiotensyny	CT	tomografia komputerowa
ACS	ostry zespół wieńcowy	cTn	troponina sercowa
ACT	czas krzepnięcia po aktywacji	CURE	<i>Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events</i>
ACTION	<i>Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network</i>	CURRENT-OASIS 7	<i>Clopidogrel and Aspirin Optimal Dose Usage to Reduce Recurrent Events — Seventh Organization to Assess Strategies in Ischaemic Syndromes</i>
ACUITY	<i>Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY</i>	CV	sercowo-naczyniowy
ADP	adenozynodifosforan	CYP	cytochrom P450
AHA	<i>American Heart Association</i>	DAPT	podwójne (doustne) leczenie przeciwplatetkowe
APPRAISE	<i>Apixaban for Prevention of Acute Ischaemic Events</i>	DES	stent uwalniający lek
aPTT	czas częściowej tromboplastyny po aktywacji	EARLY-ACS	<i>Early Glycoprotein IIb/IIIa inhibition in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome</i>
ARB	antagonista receptora angiotensynowego	eGFR	szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej
ASA	kwas acetylosalicylowy	EKG	elektrokardiogram
AT	antytrombina	EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ATLAS ACS 2-TIMI 51	<i>Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Aspirin With or Without Thienopyridine Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome — Thrombolysis in Myocardial Infarction 51</i>	ENT1	transporter nukleozydów typu 1
ATP	adenozynotrifosforan	ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
BARC	<i>Bleeding Academic Research Consortium</i>	ESH	<i>European Society of Hypertension</i>
BMS	stent metalowy	FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
CABG	pomostowanie aortalno-wieńcowe	FFR	cząstkowa rezerwa przepływu
CAD	choroba wieńcowa	FREEDOM	<i>Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multivessel Disease</i>
CCS	<i>Canadian Cardiovascular Society</i>	FXa	czynnik Xa
CETP	białko transportujące estry cholesterolu	GP IIb/IIIa	glikoproteina IIb/IIIa
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	niewydolność serca (C), nadciśnienie tętnicze (H), wiek ≥ 75 lat (A) (2 pkt.), cukrzyca (D), udar mózgu (S) (2 pkt.), choroba naczyniowa (V), wiek 65–74 lata (A), płeć (Sc)	GRACE 2.0	Global Registry of Acute Coronary Events 2.0
CHAMPION-PCI	<i>Cangrelor versus Standard Therapy to Achieve Optimal Management of Platelet Inhibition</i>	HAS-BLED	nadciśnienie tętnicze (H), nieprawidłowa funkcja nerek i wątroby (A) (po 1 pkt. za każde), udar mózgu (S), krwawienie w wywiadzie lub skłonność do krwawień (B), labilne wartości INR (L), osoby w podeszłym wieku (E) (> 65 lat), leki i alkohol (D) (po 1 pkt. za każde)
CI	przeźdźlał ufnoci	HIT	małopłytkowość wywołwana heparyną
CK	kinaza kreatynowa	HORIZONS-AMI	<i>Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction</i>
CKD	przewlekła choroba nerek	HR	hazard względny
CK-MB	izoenzym sercowy kinazy kreatynowej	ICD	wszczepialny kardiowerter-defibrylator
COX	cyklooksygenaza	IMPROVE-IT	<i>IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial</i>
CMR	rezonans magnetyczny serca	INR	międzynarodowy współczynnik znormalizowany
CPG	<i>Committee for Practice Guidelines</i>	ISAR-REACT	<i>Intracoronary stenting and Antithrombotic Regimen — Rapid Early Action for Coronary Treatment</i>
CRP	białko C-reaktywne		
CREDO	<i>Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation</i>		

ISAR-TRIPLE	<i>Triple Therapy in Patients on Oral Anticoagulation After Drug Eluting Stent Implantation</i>	SYNTAX	<i>SYNergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery</i>
i.v.	dożylnie	TIA	przejściowy napad niedokrwienny
LDL	lipoproteiny o niskiej gęstości	TIMACS	<i>Timing of Intervention in Patients with Acute Coronary Syndromes</i>
LMWH	heparyna drobnocząsteczkowa	TIMI	<i>Thrombolysis In Myocardial Infarction</i>
LV	lewa komora	TOE	echokardiografia przezprzełykowa
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory	TRILOGY ACS	<i>Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage Acute Coronary Syndromes</i>
MACE	poważne niekorzystne zdarzenie sercowo-naczyniowe	TRITON	<i>TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel — Thrombolysis In Myocardial Infarction 38</i>
MATRIX	<i>Minimizing Adverse Haemorrhagic Events by TRansradial Access Site and Systemic Implementation of angioX</i>	-TIMI 38	
MDCT	wielorzędowa tomografia komputerowa	TVR	rewaskularyzacja leczonego naczynia
MI	zawał serca	Tx	tromboksan
MINAP	<i>Myocardial Infarction National Audit Project</i>	UA	dławica niestabilna
NOAC	nowy doustny antykoagulant niebędący antagonistą witaminy K	UFH	heparyna niefrakcjonowana
NSAID	niesteroidowy lek przeciwzapalny	ULN	górną granicą normy
NSTE-ACS	ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST	VKA	antagonista witaminy K
NSTEMI	zawał serca bez uniesienia odcinka ST	WOEST	<i>What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with OAC and coronary StenTing</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>	ZEUS	<i>Zotarolimus-eluting Endeavor Sprint Stent in Uncertain DES Candidates</i>
OAC	doustny lek przeciwkrzepliwy		
OASIS	<i>Organization to Assess Strategies for Ischaemic Syndromes</i>		
OR	iloraz szans		
PAR-I	inhibitor receptorów aktywowanych przez proteazy		
PCI	przeszkórna interwencja wieńcowa		
PCSK-9	konwertaza białkowa subtilizyny/kexiny typu 9		
PEGASUS-TIMI 54	<i>Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Trombolysis in Myocardial Infarction 54</i>		
PGH	endoperoksydy prostaglandynowe		
PLATO	<i>PLAtelet inhibition and patient Outcomes</i>		
RCT	badanie randomizowane z udziałem grupy kontrolnej		
RIVAL	<i>Radial Vs femoral Access for coronary intervention</i>		
RTG	badanie radiologiczne		
RR	ryzyko względne		
RRR	względne obniżenie ryzyka		
SAFE-PCI	<i>Study of Access Site for Enhancement of PCI for Women</i>		
s.c.	podskórnie		
STEMI	zawał serca z uniesieniem odcinka ST		
SWEDEHEART	<i>Swedish Web-system for Enhancement and Development of Evidence-based care in Heart disease Evaluated According to Recommended Therapies</i>		
SYNERGY	<i>Superior Yield of the New Strategy of Enoxaparin, Revascularization and Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors trial</i>		

## 1. Przedmowa

Wytyczne są dokumentami podsumowującymi i oceniającymi wszystkie dowody z badań naukowych dotyczące danego zagadnienia, które są dostępne w momencie ich przygotowywania, a ich celem jest ułatwienie lekarzom wyboru najlepszej strategii postępowania u poszczególnych pacjentów z danym stanem, biorąc pod uwagę wpływ poszczególnych metod diagnostycznych lub terapeutycznych na wyniki leczenia, a także charakteryzujący je stosunek korzyści do ryzyka. Wytyczne i zalecenia powinny pomagać lekarzom w podejmowaniu decyzji w codziennej praktyce, ale ostateczne decyzje dotyczące indywidualnych pacjentów muszą być podejmowane przez lekarza odpowiedzialnego za leczenie po konsultacji z pacjentem lub w razie potrzeby jego opiekunem.

W ostatnich latach zarówno Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC), jak i inne towarzystwa i organizacje opublikowały wiele wytycznych. Ze względu na wpływ wytycznych na praktykę kliniczną opracowano kryteria jakości odnoszące się do opracowywania wytycznych, aby wszystkie decyzje stały się przejrzyste dla użytkowników tych dokumentów. Zalecenia dotyczące formułowania i wydawania wytycznych ESC można znaleźć na stronie internetowej ESC (<http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Wytyczne ESC wyrażają oficjalne stanowisko tego towarzystwa na dany temat i są systematycznie uaktualniane.

**Tabela 1.** Klasy zaleceń

Klasa zaleceń	Definicja	Sugestia dotycząca zastosowania
Klasa I	Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne	Jest zalecane/jest wskazane
Klasa II	Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub zabiegu	
Klasa IIa	Dowody/opinie przemawiają w większości za przydatnością/skutecznością	Należy rozważyć
Klasa IIb	Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie	Można rozważyć
Klasa III	Dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe	Nie zaleca się

Członkowie grupy roboczej, która przygotowała niniejsze wytyczne, zostali wybrani przez ESC jako reprezentanci fachowego personelu zaangażowanego w leczenie pacjentów z omawianymi chorobami. Wybrani eksperci w tej dziedzinie dokonali wszechstronnego przeglądu opublikowanych dowodów dotyczących postępowania (w tym rozpoznawania, leczenia, prewencji i rehabilitacji) w tych stanach zgodnie z zasadami przyjętymi przez Komisję ESC do spraw Wytycznych Postępowania (CPG). Dokonano krytycznej oceny procedur diagnostycznych i terapeutycznych, w tym oceny stosunku korzyści do ryzyka. Uwzględniono szacunkowe obliczenia dotyczące oczekiwanych efektów leczenia w większych populacjach, jeżeli takie dane były dostępne. Poziom dowodów i siłę zaleceń odnoszących się do poszczególnych sposobów postępowania wyważono i skategoryzowano, posługując się uprzednio zdefiniowanymi klasyfikacjami, które przedstawiono w tabelach 1 i 2.

Ekspertów wchodzący w skład zespołów piszących i recenzujących wytyczne wypełnili formularze deklaracji interesów w odniesieniu do wszystkich powiązań, które mogłyby być postrzegane jako rzeczywiste lub potencjalne źródła konfliktów interesów. Te formularze połączono w jeden dokument, który można znaleźć na stronie internetowej ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Wszelkie zmiany deklaracji interesów, które nastąpiły w okresie przygotowywania wytycznych, muszą być zgłaszane do ESC, a formularze — odpowiednio uaktualniane. Grupa robocza otrzymała wsparcie finansowe wyłącznie od ESC, bez żadnego zaangażowania przemysłu medycznego.

Komisja CPG nadzoruje i koordynuje przygotowywanie nowych wytycznych przez grupy robocze i inne grupy ekspertów. Komitet jest również odpowiedzialny za proces uzyskiwania poparcia dla wytycznych. Wytyczne ESC są dokładnie analizowane i recenzowane przez CPG, partnerskie komitety do spraw wytycznych oraz zewnętrznych ekspertów. Po wprowadzeniu odpowiednich zmian wytyczne akceptują wszyscy eksperci będący członkami grupy roboczej. Ostateczna wersja dokumentu zostaje zaakceptowana przez CPG do publikacji w czasopiśmie *European Heart Journal*. Wytyczne opracowano po uważnym rozważeniu wiedzy naukowej

**Tabela 2.** Poziomy wiarygodności danych

Poziom A	Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz
Poziom B	Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych
Poziom C	Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów

i medycznej oraz dowodów dostępnych w momencie opracowywania tego dokumentu.

Zadanie opracowywania wytycznych ESC obejmuje nie tylko integrację najnowszych badań naukowych, ale również stworzenie narzędzi edukacyjnych oraz programów wdrażania zaleceń. W celu ułatwienia wdrażania wytycznych opracowywane są skrócone wersje kieszonkowe, podsumowujące zestawy przezroczy, broszury z głównymi przesłaniami, karty podsumowujące dla niespecjalistów, a także wersje elektroniczne do użytku w urządzeniach cyfrowych (smartfonach itd.). Te wersje są skrócone i w związku z tym w razie potrzeby należy się zawsze odnosić do pełnego tekstu wytycznych, dostępnych bezpłatnie i bez ograniczeń na stronie internetowej ESC. Krajowe towarzystwa naukowe należące do ESC zachęca się do propagowania, tłumaczenia oraz wdrażania wytycznych ESC. Programy wdrażania wytycznych są potrzebne, ponieważ wykazano, że dokładne wykorzystywanie zaleceń może korzystnie wpływać na kliniczne wyniki leczenia.

Potrzebne są również badania przekrojowe i rejestry w celu potwierdzenia, że rzeczywista codzienna praktyka jest zgodna z tym, co zaleca się w wytycznych, dzięki czemu będzie można zamknąć pętlę badań klinicznych, przygotowywania wytycznych oraz wprowadzania ich w życie w ramach praktyki klinicznej.

Zachęca się pracowników opieki zdrowotnej, aby w pełni uwzględniali te wytyczne ESC, gdy dokonują oceny klinicznej, a także kiedy określają i realizują medyczne strategie prewencji, diagnostyki lub leczenia. Wytyczne ESC nie znoszą jednak w żaden sposób indywidualnej odpowiedzialności pracowników opieki zdrowotnej za podejmowanie właściwych i dokładnych decyzji z uwzględnieniem stanu zdrowia danego pacjenta i po konsultacji z danym pacjentem oraz, jeżeli

jest to właściwe i/lub konieczne, z opiekunem pacjenta. Na pracownikach opieki zdrowotnej spoczywa również odpowiedzialność za weryfikację zasad i przepisów odnoszących się do leków i urządzeń w momencie ich przepisywania/stosowania.

## 2. Wprowadzenie

### 2.1. DEFINICJE, PATOFIZJOLOGIA I EPIDEMIOLOGIA

Głównym objawem, który rozpoczyna proces diagnostyki i leczenia u pacjentów z podejrzeniem ostrego zespołu wieńcowego (ACS), jest ból w klatce piersiowej. Na podstawie wyniku elektrokardiogramu (EKG) należy wyróżnić dwie grupy pacjentów:

1. z ostrym bólem w klatce piersiowej i przetrwałym (> 20 min) uniesieniem odcinka ST. Stan ten określono jako ACS z uniesieniem odcinka ST i zwykle świadczy on o ostrym, całkowitym zamknięciu tętnicy wieńcowej. U większości pacjentów ostatecznie dochodzi do rozwoju zawału serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI). Podstawą leczenia u tych pacjentów jest pilna reperfuzja przy pomocy pierwotnej angioplastyki lub leczenia fibrynolitycznego [1];
2. z ostrym bólem w klatce piersiowej, lecz bez przetrwałego uniesienia odcinka ST. Zmiany w EKG mogą obejmować przemijające uniesienie odcinka ST, utrzymujące się lub przejściowe obniżenie odcinka ST, odwrócenie załamków T, spłaszczenie lub pseudonormalizację załamka T lub też zapis EKG może nie odbiegać od normy.

Spektrum kliniczne ACS bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI-ACS) może obejmować zarówno pacjentów bez objawów przy przyjęciu, jak i osoby z utrzymującym się niedokrwieniem, niestabilne elektrycznie lub hemodynamicznie albo z zatrzymaniem krążenia. Patologicznym wykładnikiem tego stanu na poziomie miokardium jest martwica kardiomiocytów [zawał serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI)] lub rzadziej niedokrwienie miokardium bez utraty komórek (dławica niestabilna (UA)). U małego odsetka pacjentów może występować aktywne niedokrwienie mięśnia sercowego, charakteryzujące się jednym lub większą liczbą spośród wymienionych: nawracający lub utrzymujący się ból w klatce piersiowej, istotne obniżenie odcinka ST w 12-odprowadzeniowym EKG, niewydolność serca i niestabilność hemodynamiczna lub elektryczna. Ze względu na obszar miokardium, który jest zagrożony, oraz ryzyko złośliwych, komorowych zaburzeń rytmu wskazane jest pilne wykonanie koronarografii i w przypadku wskazań — rewaskularyzacji.

#### 2.1.1. Uniwersalna definicja zawału serca

Ostry zawał serca (MI) oznacza martwicę kardiomiocytów w sytuacji klinicznej odpowiadającej ostremu niedokrwieniu miokardium [2]. Do rozpoznania ostrego MI jest wymagane łączne spełnienie kilku kryteriów, tj. wykrycie wzrostu i/lub spadku wartości biomarkerów sercowych, najlepiej troponin sercowych oznaczonych wysokoczułymi testami, z przy-

najmniej jedną wartością > 99. percentyla górnej granicy wartości referencyjnych i co najmniej jednego spośród niżej wymienionych:

1. objawy niedokrwienia;
2. nowe lub przypuszczalnie nowe diagnostyczne zmiany ST-T lub blok lewej odnogi pęczka Hisa w 12-odprowadzeniowym EKG;
3. pojawienie się patologicznych załamków Q w EKG;
4. potwierdzona w badaniach obrazowych nowo powstała lub przypuszczalnie nowa utrata żywotnego miokardium albo odcinkowe zaburzenia ruchomości ściany;
5. stwierdzenie skrzepliny wewnątrzwieńcowej w angiografii lub badaniu sekcyjnym.

#### 2.1.1.1. Zawał serca typu 1

Zawał serca typu 1 charakteryzuje się pęknięciem blaszki miażdżycowej, jej owrzodzeniem, tworzeniem szczeliny, nadżerki lub rozwarstwieniem skutkującymi powstaniem wewnątrznaczyniowej skrzepliny w jednej lub większej liczbie tętnic wieńcowych. Prowadzi to do zmniejszenia przepływu krwi w krążeniu wieńcowym i/lub do wystąpienia dystalnej embolizacji, a w konsekwencji — martwicy mięśnia sercowego. Zaawansowana choroba wieńcowa (CAD) może stanowić pierwotną przyczynę zawału u części pacjentów, natomiast w pewnej grupie chorych (tj. w 5–20% przypadków) zmiany miażdżycowe w krążeniu wieńcowym nie powodują niedrożności tętnic. Ponadto u niektórych pacjentów, zwłaszcza kobiet, nie obserwuje się zmian miażdżycowych w koronarografii [2–5].

#### 2.1.1.2. Zawał serca typu 2

Zawał serca typu 2 charakteryzuje się martwicą miokardium spowodowaną innym stanem patologicznym niż niestabilność blaszki miażdżycowej w tętnicy wieńcowej, który skutkuje zaburzeniem równowagi między dostarczaniem i zapotrzebowaniem na tlen w krążeniu wieńcowym [2]. Do mechanizmów przyczyniających się do wystąpienia tego typu zawału należą: skurcz tętnicy wieńcowej, upośledzenie funkcji śródbłonna, tachyarytmie, bradyarytmie, niedokrwistość, niewydolność oddechowa, hipotensja i ciężkie nadciśnienie tętnicze. Ponadto u krytycznie chorych oraz u pacjentów poddawanych poważnym operacjom niekardiologicznym martwica miokardium może się wiązać ze szkodliwym wpływem środków farmakologicznych i toksyn [6].

Uniwersalna definicja MI obejmuje również typ 3 MI (MI zakończony zgonem, a oznaczenia biomarkerów są niedostępne) i typy 4 i 5 [związane, odpowiednio, z przezskorną interwencją wieńcową (PCI) i pomostowaniem aortalno-wieńcowym (CABG)].

#### 2.1.2. Niestabilna dławica piersiowa w dobie wysokoczułych testów troponin sercowych

Dławicę niestabilną definiuje się jako niedokrwienie mięśnia sercowego w spoczynku lub przy minimalnym



wysiłku, w którym nie występuje martwica kardiomiocytów. Wprowadzenie wysokoczułych testów troponin sercowych zamiast standardowych oznaczeń u losowo wybranych pacjentów, przyjmowanych z powodu podejrzenia NSTEMI-ACS, spowodowało zwiększenie liczby rozpoznań MI (ok. 4-proc. bezwzględny i 20-proc. względny wzrost) i związany z tym spadek liczby rozpoznań UA [7–10]. W porównaniu z NSTEMI pacjenci z UA nie mają martwicy mięśnia sercowego, ryzyko zgonu jest u nich znacząco niższe i wydają się odnosić mniej korzyści z intensyfikacji leczenia przeciwplatekowego, jak również z wczesnej strategii inwazyjnej [2–4, 6–13].

### 2.1.3. Patofizjologia i epidemiologia (patrz Dodatek internetowy)

## 3. Rozpoznanie

### 3.1. OBRAZ KLINICZNY

Ból dławicowy u pacjentów z NSTEMI-ACS może mieć następujące cechy:

- przedłużający się (> 20 min) ból dławicowy w spoczynku;
- występująca po raz pierwszy (*de novo*) dławica [klasa II lub III wg klasyfikacji *Canadian Cardiovascular Society (CCS)*] [21];
- nasilenie dotychczas stabilnej dławicy z dolegliwościami bólowymi przynajmniej w klasie III wg CCS (*dławica crescendo*); lub
- dławica pozawałowa.

Przedłużająca się i występująca *de novo/crescendo* dławica występuje odpowiednio u ok. 80% i ok. 20% pacjentów. Typowy ból dławicowy charakteryzuje się zamostkowym wrażeniem ucisku lub ciężkości („dławica”), promieniowaniem do lewego ramienia (rzadziej do obu ramion lub do prawego ramienia), szyi lub żuchwy, który może być przejściowy (zwykle trwa kilka minut) lub utrzymujący się. Dodatkowo mogą występować takie objawy jak: poty, nudności, ból w obrębie jamy brzusznej, duszność, omdlenie. Nietypowe objawy obejmują ból w nadbrzuszu, objawy przypominające niestrawność i izolowaną duszność. U osób w podeszłym wieku, u kobiet, u chorych na cukrzycę, z przewlekłą chorobą nerek lub demencją częściej występują nietypowe dolegliwości [22–24]. Nasilenie się objawów przy wysiłku fizycznym i ich ustępowanie w spoczynku zwiększa prawdopodobieństwo niedokrwienia mięśnia sercowego. Ustępowanie objawów po przyjęciu azotanów jest typowe dla bólu dławicowego, gdyż może występować także w innych stanach powodujących ostry ból w klatce piersiowej [24]. U pacjentów z podejrzeniem MI na oddziale ratunkowym przydatność charakterystyki bólu przy diagnostyce w kierunku MI jest ograniczona [24]. Starszy wiek, płeć męska, wywiad rodzinny CAD, cukrzyca, hiperlipidemia, nadciśnienie tętnicze, niewydolność nerek, wcześniejsze objawy CAD, jak również choroba tętnic ob-

wodowych lub miażdżycy w tętnicach szyjnych zwiększają prawdopodobieństwo NSTEMI-ACS. Do stanów, które mogą nasilać objawy NSTEMI-ACS lub doprowadzić do jego wystąpienia, należą: niedokrwistość, infekcje, stan zapalny, gorączka i zaburzenia metaboliczne lub hormonalne (zwłaszcza dotyczące tarczycy).

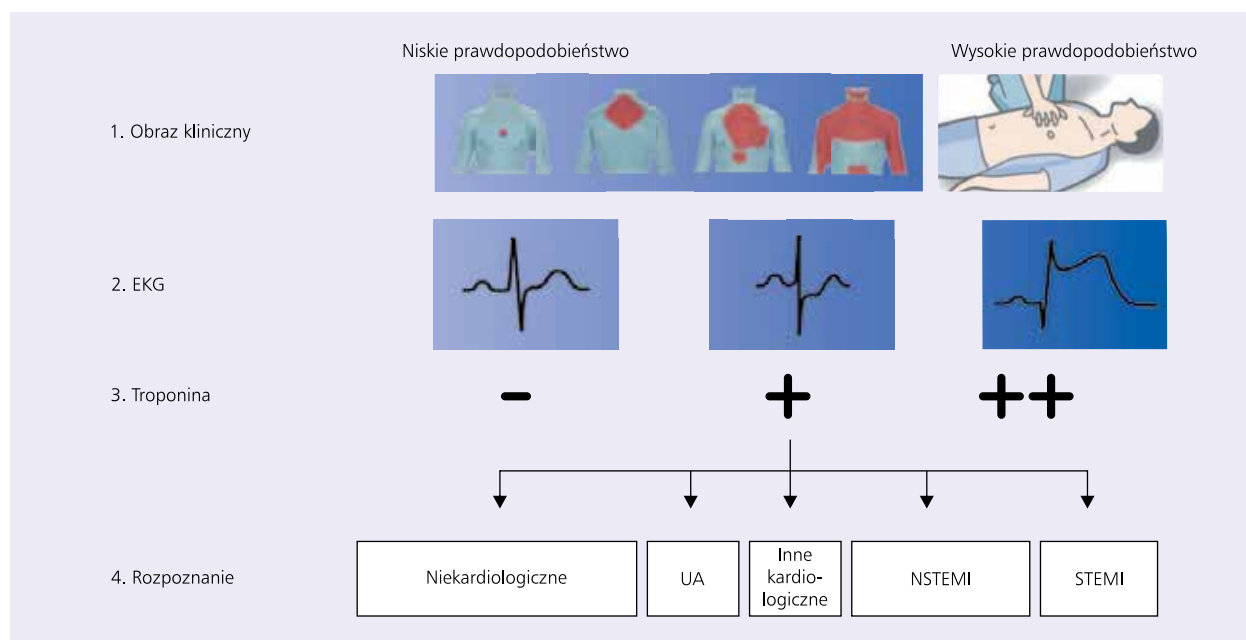
### 3.2. BADANIE PRZEDMIOTOWE

Badanie przedmiotowe często nie wykazuje nieprawidłowości u pacjentów z podejrzeniem NSTEMI-ACS. Objawy niewydolności serca lub niestabilność hemodynamiczna czy elektryczna wymagają szybkiego ustalenia rozpoznania i rozpoczęcia leczenia. Osłuchiwanie serca może wykazać szmer skurczowy związany z niedokrwinną niedomykalnością zastawki mitralnej, rokowniczo niekorzystną, lub ze zwężeniem zastawki aortalnej (przypominającym ACS) [25]. W rzadkich przypadkach szmer skurczowy może świadczyć o powikłaniach mechanicznych (tj. pęknięciu mięśnia brodawkowatego lub ubytku w przegrodzie międzykomorowej) w przebiegu podostrego i prawdopodobnie nierozpoznanego MI. Badanie przedmiotowe może być przydatne w rozpoznaniu pozawieńcowych przyczyn bólu w klatce piersiowej (np. zatorowości płucnej, ostrych zespołów aortalnych, zapalenia osierdzia i mięśnia sercowego, zwężenia zastawki aortalnej) lub patologii pozasercowych (np. odmy opłucnowej, zapalenia płuc czy chorób układu mięśniowo-szkieletowego). W tym przypadku występowanie bólu w klatce piersiowej, który można wywołać poprzez wywieranie nacisku na ścianę klatki piersiowej, ma stosunkowo wysoką ujemną wartość predykcyjną dla NSTEMI-ACS [24, 26]. Zależnie od danego przypadku w diagnostyce różnicowej można również rozważyć zaburzenia w obrębie jamy brzusznej (np. skurcz przełyku, zapalenie przełyku, chorobę wrzodową żołądka, zapalenie pęcherzyka żółciowego, zapalenie trzustki). Różnice w zakresie wartości ciśnienia tętniczego między kończynami górnymi i dolnymi lub między ramionami, niemiernowe tętno, poszerzenie żył szyjnych, szmery nad sercem, tarcie osierdziowe i ból wywołany palpacją klatki piersiowej lub jamy brzusznej to objawy sugerujące alternatywne rozpoznanie. Bładość skóry, poty lub drżenie mogą wskazywać na stany chorobowe będące przyczyną dolegliwości, takie jak niedokrwistość i tereotoksykozę [27].

### 3.3. METODY DIAGNOSTYCZNE

#### 3.3.1. Elektrokardiogram

Spoczynkowy 12-odprowadzeniowy zapis EKG jest badaniem podstawowym w diagnostyce pacjentów z podejrzeniem ACS (ryc. 1). Zaleca się wykonanie EKG w ciągu 10 min od przyjazdu pacjenta na oddział ratunkowy lub optymalnie, w trakcie pierwszego kontaktu z zespołem pogotowia ratunkowego w warunkach przedszpitalnych oraz natychmiastową interpretację zapisu przez wykwalifikowanego lekarza [28]. U więcej niż 1/3 pacjentów z NSTEMI-ACS zapis EKG może być



**Rycina 1.** Początkowa ocena pacjentów z podejrzeniem ostrego zespołu wieńcowego. Początkowa ocena opiera się na połączeniu cech świadczących o niskim bądź wysokim prawdopodobieństwie uzyskanych na podstawie obrazu klinicznego (tj. objawów podmiotowych i kluczowych objawów przedmiotowych), 12-odprowadzeniowego EKG i stężeń troponin sercowych. Udział poszczególnych rozpoznań ostatecznych pochodzących z integracji wyżej wymienionych parametrów przedstawiono za pomocą wielkości odpowiednich obramowań. Termin „inne kardiologiczne” obejmuje między innymi zapalenie mięśnia sercowego, kardiomiopatię takotsubo lub tachyarytmie. Termin „niekardiologiczne” odnosi się do chorób klatki piersiowej, takich jak zapalenie płuc lub odma opłucnowa. Troponinę sercową należy interpretować jako marker ilościowy — im wyższe stężenie, tym wyższe prawdopodobieństwo występowania zawału serca. U pacjentów z zatrzymaniem krążenia lub niestabilnych hemodynamicznie, u których prawdopodobna jest etiologia sercowo-naczyniowa, wykwalifikowani lekarze, bezzwłocznie po wykonaniu 12-odprowadzeniowego EKG, powinni wykonać/zinterpretować badanie echokardiograficzne. W przypadku gdy początkowa ocena wskazuje na rozwarstwienie aorty lub zatorowość płucną, zaleca się oznaczenie dimeru-D i wykonanie wielorządowej angiotomografii komputerowej zgodnie z odpowiednimi algorytmami [42, 43]; STEMI — zawał serca z uniesieniem odcinka ST; NSTEMI — zawał serca bez uniesienia odcinka ST; UA — dławica niestabilna

prawidłowy. Do typowych zmian w EKG w NSTEMI-ACS należą obniżenie odcinka ST, przemijające uniesienie odcinka ST i zmiany załamka T [1, 18]. W przypadku gdy zapis ze standardowych odprowadzeń jest nierozstrzygujący, a pacjent ma nadal objawy sugerujące niedokrwienie mięśnia sercowego, należy zarejestrować zapis z dodatkowych odprowadzeń. Cechy zamknięcia gałęzi okalającej lewej tętnicy wieńcowej lub MI prawej komory mogą być stwierdzone tylko, odpowiednio, w odprowadzeniach V7–V9 i V3R oraz V4R [2]. Wykazanie przetrwałego uniesienia odcinka ST u pacjentów z charakterystycznym obrazem klinicznym świadczy o STEMI, co wskazuje na konieczność wykonania pilnej reperfuzji [1]. Istotne jest porównanie zapisu EKG z poprzednimi rejestracjami, zwłaszcza u pacjentów z występującymi wcześniej zaburzeniami w EKG. Zaleca się wykonywanie dodatkowych 12-odprowadzeniowych EKG w przypadku utrzymujących się lub nawracających objawów albo w razie niejasnego rozpoznania. Zapis EKG jest nieprzydatny w diagnostyce NSTEMI-ACS u pacjentów z blokiem odnogi pęczka Hisa lub w przypadku rytmu wystymulowanego.

### 3.3.2. Biomarkery

Biomarkery stanowią uzupełnienie oceny klinicznej i 12-odprowadzeniowego EKG w procesie diagnostyki, stratyfikacji ryzyka i leczenia u pacjentów z podejrzeniem NSTEMI-ACS. Oznaczenie biomarkera uszkodzenia kardiomiocytu, najlepiej za pomocą wysokoczułego testu troponiny sercowej, jest obowiązkowe u wszystkich pacjentów z podejrzeniem NSTEMI-ACS [2, 6, 8]. Troponiny sercowe są bardziej czułe i swoiste dla uszkodzenia kardiomiocytów niż kinaza kreatynowa (CK), jej izoenzym MB (CK-MB) i mioglobina [6]. W sytuacji gdy obraz kliniczny odpowiada niedokrwieniu mięśnia sercowego, dynamiczny wzrost stężenia troponin sercowych > 99. percentyla u zdrowej osoby oznacza MI [2]. U pacjentów z MI dochodzi do gwałtownego wzrostu wartości troponin (tj. zwykle w ciągu 1 h, jeśli zastosuje się testy wysokoczułe) po wystąpieniu objawów i utrzymują się one na podwyższonym poziomie przez zmienny okres (najczęściej przez kilka dni) [2, 6]. Postęp technologiczny doprowadził do udoskonalenia metod oznaczeń troponiny sercowej i pozwolił na poprawę wykrywania i ilościowego pomiaru uszkodzenia

**Tabela 3.** Implikacje kliniczne związane z wysokoczułymi testami troponin sercowych

<b>W porównaniu ze standardowymi testami troponin sercowych testy wysokoczułe:</b>
• mają wyższą, ujemną wartość predykcyjną w przypadku ostrego MI
• skracają „niemy okres” uwalniania troponin, co prowadzi do wcześniejszego wykrywania ostrego MI
• skutkują ok. 4-proc. bezwzględnym i ok. 20-proc. względnym wzrostem wykrywania MI typu 1 i odpowiadającym mu spadkiem w rozpoznawaniu dławicy niestabilnej
• wiążą się z 2-krotnym wzrostem rozpoznawania MI typu 2
<b>Stężenie troponin sercowych metodą wysokoczułą należy analizować jako ilościowy marker uszkodzenia kardiomiocytów (tj. im wyższe stężenie, tym większe prawdopodobieństwo MI):</b>
• wzrost przekraczający 5-krotność górnej granicy normy ma wysoką (> 90%) dodatnią wartość predykcyjną dla ostrego MI typu 1
• wzrost do 3-krotności górnej granicy normy ma jedynie ograniczoną (50–60%) dodatnią wartość predykcyjną dla ostrego MI i może się wiązać z wieloma chorobami
• krążące troponiny sercowe są często wykrywane u zdrowych osób
<b>Wzrost i/lub spadek stężenia troponin sercowych odróżnia ostre uszkodzenie kardiomiocytów od przewlekłego (im większa zmiana stężenia, tym wyższe prawdopodobieństwo ostrego MI)</b>

MI — zawał serca

kardiomiocytów [2, 6, 8, 10, 29–37]. W Europie większość testów do oznaczania troponin sercowych wykonuje się na platformach automatycznych i testy te są czułe (tj. umożliwiają wykrycie troponin sercowych u 20–50% zdrowych osób) lub wysokoczułe (wykrycie troponin u 50–90% zdrowych osób). Preferowane jest wykorzystywanie wysokoczułych testów zamiast standardowych [2, 6, 8]. Większości stosowanych przyłóżkowych oznaczeń troponin sercowych nie można uznać za testy czułe lub wysokoczułe [8, 35]. Dlatego oczywista korzyść testów przyłóżkowych w postaci krótszego czasu uzyskania wyniku jest przeciwważona przez niższą czułość, niższą dokładność diagnostyczną i niższą negatywną wartość predykcyjną. Podsumowując, testy automatyczne zostały dokładniej zbadane niż testy przyłóżkowe [2, 6, 8]. Biorąc pod uwagę stały postęp w zakresie technik oznaczania troponin oraz zależność wyników pomiarów zarówno od rodzaju testu, jak i szpitala, nie można przedstawić rekomendacji dotyczących miejsca wykonywania tych pomiarów (laboratorium centralne vs. oznaczenie przyłóżkowe) [2, 6, 8, 38]. W dużych badaniach wieloośrodkowych konsekwentnie się wykazuje, że czułe i wysokoczułe testy do oznaczeń troponin sercowych zwiększają dokładność diagnostyczną dla MI w momencie przyjęcia w porównaniu ze standardowymi testami, zwłaszcza u pacjentów we wczesnym okresie od początku bólu w klatce piersiowej, i umożliwiają szybsze rozpoznanie bądź wykluczenie MI (*patrz* punkt 3.3.3. i tab. 3) [2, 6, 8, 29–34].

U większości pacjentów z dysfunkcją nerek nie należy przypisywać wzrostu wartości troponin sercowych głównie zaburzeniom klirensu, w konsekwencji uznając go za nieszkodliwy. W tym przypadku takie patologie w obrębie serca, jak przewlekła CHD lub nadciśnieniowa choroba serca, wydają się odgrywać główną rolę we wzroście stężenia troponin [41]. Inne stany zagrożenia życia, przebiegające z bólem w klatce

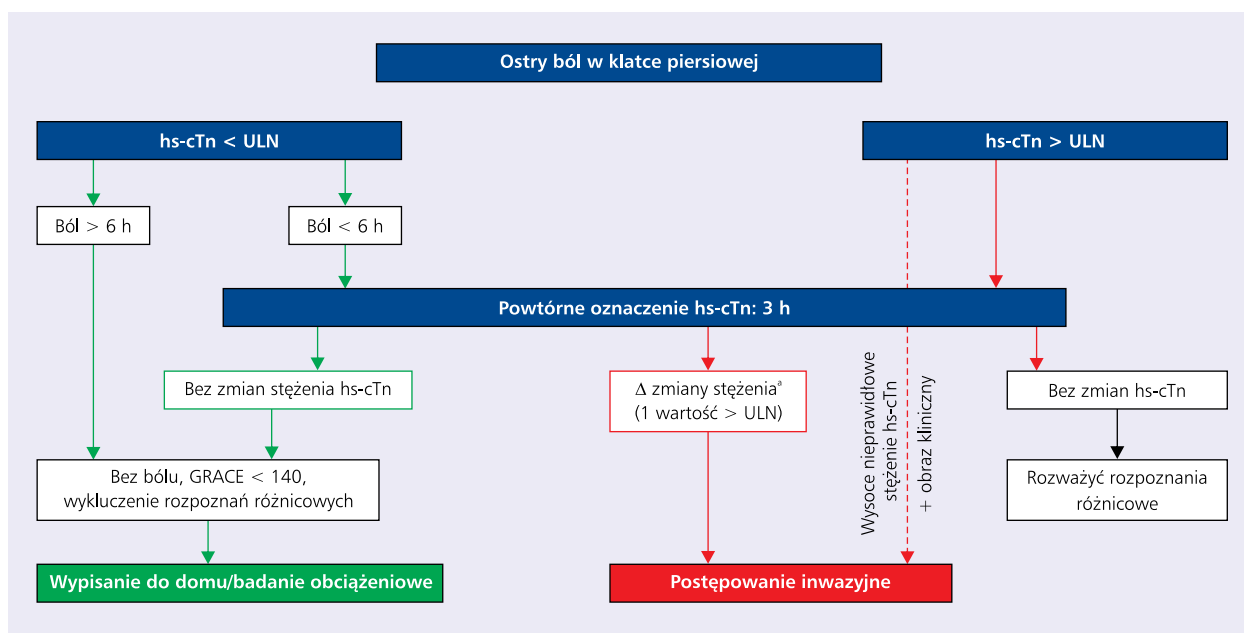
**Tabela 4.** Stany, poza ostrym zawałem serca typu 1, które mogą powodować wzrost stężenia troponin sercowych

<b>Tachyarytmie</b>
<b>Niewydolność serca</b>
<b>Stany nagłe w nadciśnieniu tętniczym</b>
<b>Stany krytyczne (np. wstrząs/posocznica/oparzenie)</b>
<b>Zapalenie mięśnia sercowego<sup>a</sup></b>
<b>Kardiomiopatia takotsubo</b>
<b>Strukturalna choroba serca (np. zwężenie zastawki aortalnej)</b>
<b>Rozwarstwienie aorty</b>
<b>Zatorowość płucna, nadciśnienie płucne</b>
<b>Dysfunkcja nerek i związana z nią choroba serca</b>
Skurcz tętnicy wieńcowej
Ostry incydent neurologiczny (np. udar mózgu lub krwawienie podpajęczynówkowe)
Uraz serca lub procedury dotyczące serca (CABG, PCI, ablacja, stymulacja, kardiowersja lub biopsja endomiokardialna)
Niedoczynność i nadczynność tarczycy
Choroby naciekowe serca (np. amyloidoza, hemochromatoza, sarkoidoza, twardzina)
Toksyczne działanie leków lub zatrucie (np. doksorubicyna, 5-fluorouracyl, herceptyna, jady węży)
Ekstremalny wysiłek fizyczny
Rabdomioliza

Pogrubioną czcionką wyróżniono najczęstsze stany; CABG — pomostowanie aortalno-wieńcowe; PCI — przeszskórna interwencja wieńcowa

<sup>a</sup>Obejmuje zajęcie miokardium w przebiegu zapalenia wsierdzia lub osierdzia

piersiowej, takie jak rozwarstwienie orty i zatorowość płucna, również mogą powodować wzrost stężenia troponin i należy je uwzględnić w diagnostyce różnicowej (tab. 4).



**Rycina 2.** Algorytm 0 h/3 h wykluczający ostre zespoły wieńcowe bez uniesienia odcinka ST w przypadku zastosowania wysokoczułych (hs) testów troponin sercowych (cTn); GRACE — skala *Global Registry of Acute Coronary Events*; hs-cTn — troponina sercowa oznaczona metodą wysokoczułą; ULN — górna granica normy, 99. percentyl zdrowej populacji

<sup>a</sup>Δ zmiany stężenia, zależnie od testu. Wysoce nieprawidłowe wartości cTn przekraczają 5-krotność ULN

Spośród licznych dodatkowych biomarkerów poddanych ocenie w diagnostyce NSTEMI-ACS jedynie CK-MB i kopeptyna wydają się mieć znaczenie kliniczne [2, 6, 8, 10, 44–50]; CK-MB wykazuje szybszy spadek po MI, w porównaniu z troponiną sercową, i może stanowić wartość dodaną w określeniu czasu wystąpienia uszkodzenia mięśnia sercowego oraz w wykrywaniu wczesnego, kolejnego zawału serca [2, 6, 8, 10]. Ocena kopeptyny, C-końcowego fragmentu prohormonu wazopresyny może pozwalać na ilościowy pomiar poziomu stresu endogennego w różnych stanach, z MI włącznie. Biorąc pod uwagę fakt, że poziom stresu endogennego wydaje się niezmiennie wysoki na początku MI, wartość dodana oznaczenia kopeptyny w uzupełnieniu do standardowego testu troponin (mniej czułego) jest wysoka [44–50]. Dlatego zaleca się rutynowe oznaczanie kopeptyny jako dodatkowego biomarkera służącego do wczesnego wykluczenia MI w sytuacji, gdy niedostępne są czułe i wysokoczułe testy troponin sercowych. Kopeptyna może mieć pewną przewagę nawet nad wysokoczułymi testami troponin sercowych w wykluczeniu MI na wczesnym etapie diagnostyki [44–48].

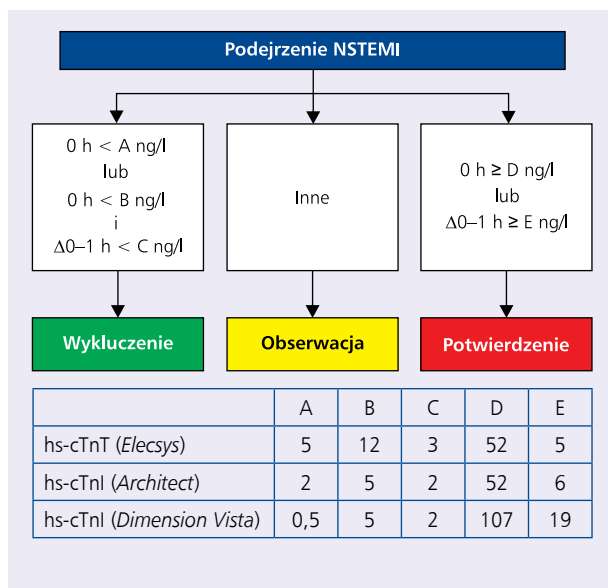
### 3.3.3. Algorytmy wykluczające i potwierdzające rozpoznanie

Ze względu na fakt, że wysokoczułe testy troponin cechują się większą czułością i precyzją diagnostyczną w rozpoznawaniu ostrego MI przy przyjęciu, możliwe jest skrócenie czasu do wykonania drugiego pomiaru troponin. Pozwala to istotnie skrócić czas do rozpoznania i tym samym przekłada

się na krótszy pobyt pacjenta na oddziale ratunkowym oraz niższe koszty [2, 6, 8, 10, 29–36]. Zaleca się stosowanie algorytmu 0 h/3 h (ryc. 2). Alternatywnie zaleca się stosowanie oznaczeń w schemacie 0 h/1 h, jeśli są dostępne odpowiednio walidowane wysokoczułe testy troponin (ryc. 3). Podstawą algorytmu 0 h/1 h są dwa założenia. Po pierwsze, wysokoczuła troponina sercowa jest zmienną ciągłą i prawdopodobieństwo MI zwiększa się wraz ze wzrostem jej wartości [39]. Po drugie, wczesne bezwzględne zmiany stężenia troponin w ciągu 1 h mogą być traktowane jako zastępczy wskaźnik dla bezwzględnych zmian po 3 i 6 h i wzmacniają wartość diagnostyczną oceny troponin sercowych przy przyjęciu pacjenta [39]. Punkty odcięcia w algorytmie 0 h/1 h zależą od zastosowanego testu [36, 39, 51–55]. Algorytmy te zawsze powinno się stosować łącznie ze szczegółową oceną kliniczną. Wykonywanie 12-odprowadzeniowego EKG i powtarzanie oznaczeń krwi jest obowiązkowe w przypadku utrzymującego się lub nawracającego bólu w klatce piersiowej (dodatkowa tab. 5, patrz Dodatek internetowy).

#### Dodatkowa Tabela 5 (patrz Dodatek internetowy). Charakterystyka algorytmów 0 h/3 h i 0 h/1 h

Ujemna wartość predykcyjna dla MI u pacjentów przypisanych do grupy „wykluczenia choroby” w kilku dużych kohortach walidacyjnych przekracza 98% [30–34, 36, 39, 51–55]. Algorytm 0 h/1 h, stosowany w połączeniu z obserwacjami klinicznymi i EKG, może pozwolić na identyfikację osób kwalifikujących się do wczesnego wypisania i dalszego postępowania w trybie ambulatoryjnym. Dodatnia wartość



**Rycina 3.** Algorytmy 0 h/1 h potwierdzające i wykluczające rozpoznanie przy użyciu wysokoczułych testów troponin sercowych (hs-cTn) u pacjentów z podejrzeniem zawału serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI), przyjętych na oddział ratunkowy. Czas od przyjęcia (0 h) i po 1 h jest mierzony od momentu pierwszego pobrania krwi. Można wykluczyć NSTEMI już przy przyjęciu, jeśli stężenie hs-cTn jest bardzo niskie; NSTEMI można również wykluczyć w sytuacji niskiego wyjściowego stężenia troponin i niestwierdzenia odpowiedniego wzrostu markerów w ciągu 1 h. Wysokie prawdopodobieństwo NSTEMI występuje u chorych w przypadku, gdy wyjściowe stężenie hs-cTn jest przynajmniej umiarkowanie podwyższone lub stężenie hs-cTn wykazuje wyraźny wzrost w ciągu pierwszej godziny. Punkty odcięcia zależą od rodzaju zastosowanego testu. Punkty odcięcia dla innych testów hs-cTn są wciąż przedmiotem badań

predykcja dla MI u pacjentów spełniających kryteria „potwierdzenia” wynosiła 75–80% [30–34, 39, 53–55]. U większości pacjentów z grupy „potwierdzenia”, z rozpoznaniem innym niż MI, występowały choroby zwykle wymagające wykonania koronarografii w celu ustalenia rozpoznania, z kardiomiopatią takotsubo i zapaleniem mięśnia sercowego włącznie [39, 53–55]. Pacjenci, którzy nie kwalifikowali się zarówno do grupy „potwierdzenia”, jak i „wykluczenia”, reprezentują grupę heterogeniczną. Grupa ta może wymagać dalszych badań w przypadku braku identyfikacji patologii odpowiedzialnej za wzrost stężenia troponin. U dużego odsetka tych pacjentów mogą być konieczne dalsze oznaczenia troponiny sercowej metodą wysokoczułą (np. po 3 h). U pacjentów, u których występuje silne podejrzenie NSTEMI-ACS, należy rozważyć koronarografię. U pacjentów z niskim lub umiarkowanym prawdopodobieństwem NSTEMI-ACS należy rozważyć wykonanie tomografii komputerowej (CT) tętnic wieńcowych. W przypadku zidentyfikowania innych patologii, takich jak szybka częstość rytmu serca w migotaniu przedsionków lub stany nagłe w nadciśnieniu tętniczym, dalsza diagnostyka na oddziale ratunkowym nie jest konieczna.

W celu szybkiego wykluczenia NSTEMI-ACS można rozważyć zastosowanie odpowiednio zwalidowanych algorytmów — 0 h/1 h lub 0 h/3 h. Pierwszy z nich, 2-godzinny protokół wykluczenia, stanowi połączenie skali ryzyka *Trombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI) z EKG i wysokoczułym testem troponiny sercowej przy przyjęciu. Algorytm ten umożliwił bezpieczne wykluczenie NSTEMI-ACS u nawet 40% pacjentów [56–58]. W drugim algorytmie, opartym na strategii dwóch markerów — połączenia prawidłowego stężenia troponin sercowych z niskim stężeniem kopeptyny (< 10 pmol/l) przy przyjęciu — wykazywało bardzo dużą ujemną wartość predykcyjną dla MI. W takiej sytuacji niepotrzebne stawały się dalsze seryjne oznaczenia biomarkerów u wybranych pacjentów [44–50]. Postąpienie się jakimkolwiek algorytmem wymaga uwzględnienia trzech głównych zastrzeżeń: 1) algorytmy należy stosować tylko w połączeniu ze wszystkimi dostępnymi danymi klinicznymi, w tym szczegółowej oceny charakterystyki bólu w klatce piersiowej i EKG; 2) u pacjentów przyjmowanych bardzo szybko (np. w ciągu 1 h od początku bólu w klatce piersiowej) należy wykonać drugie oznaczenie stężenia troponin po 3 h, ze względu na zależność uwalniania troponin od czasu; 3) opisywano przypadki późnego wzrostu stężenia troponin u ok. 1% pacjentów, dlatego — w razie wysokiego prawdopodobieństwa klinicznego lub w przypadku nawracających dolegliwości bólowych w klatce piersiowej — należy wykonywać seryjne oznaczenia troponin sercowych [52, 54]. Wysokoczułe testy troponin sercowych wykazują również wysoką precyzję diagnostyczną u pacjentów z dysfunkcją nerek. W celu zapewnienia najlepszej możliwej użyteczności klinicznej testu powinno się stosować specyficzne dla danego testu optymalne punkty odcięcia, wyższe u pacjentów z niewydolnością nerek [59].

### 3.3.4. Obrazowanie nieinwazyjne

#### 3.3.4.1. Ocena czynnościowa

Echokardiografia przezklatkowa powinna być rutynowo dostępna na oddziałach ratunkowych i oddziałach diagnostyki bólu w klatce piersiowej oraz wykonywana/interpretowana przez wykwalifikowanych lekarzy u wszystkich pacjentów w trakcie hospitalizacji w powodu NSTEMI-ACS. Ta technika obrazowania jest przydatna w rozpoznawaniu zaburzeń sugerujących niedokrwienie mięśnia sercowego lub martwicę (tj. odcinkowej hipokinezy lub akinezy). W przypadku niestwierdzenia istotnych zaburzeń kurczliwości wykonanie echokardiografii kontrastowej może wykazać upośledzenie perfuzji miokardium. Ponadto można uwidocznic upośledzoną funkcję odcinkową za pomocą analizy odkształcenia (*strain*) i tempa odkształcenia (*strain rate*). Obie te techniki mogą poprawiać diagnostyczną i prognostyczną wartość konwencjonalnej echokardiografii [60, 61]. Dodatkowo echokardiografia może być przydatna w wykrywaniu innych stanów przebiegających z bólem w klatce piersiowej, takich jak ostre rozwarstwienie aorty, plyn w osierdziu, zwężenie zastawki aortalnej, kardiomiopatia przerostowa lub poszerzenie prawej

komory — przemawiające za ostrą zatorowością płucną. Co więcej, echokardiografia jest badaniem z wyboru u pacjentów z podejrzeniem kardiologicznej przyczyny niestabilności hemodynamicznej [62]. Ocena funkcji skurczowej lewej komory (LV), najpóźniej w dniu wypisania ze szpitala, jest ważna dla ustalenia rokowania, a informacji tych może dostarczyć badanie echokardiograficzne (a także inne metody obrazowe).

U pacjentów bez zmian niedokrwienych w 12-odprowadzeniowym EKG i z ujemnym wynikiem oznaczenia troponin sercowych (najlepiej za pomocą testów wysokoczułych), którzy nie mają dolegliwości bólowych przez kilka godzin, obrazowanie obciążeniowe może być wykonane podczas przyjęcia lub krótko po wypisaniu. Obrazowanie obciążeniowe jest preferowane w stosunku do elektrokardiograficznej próby wysiłkowej ze względu na większą dokładność diagnostyczną [63]. W różnych badaniach wykazano, że prawidłowy wynik echokardiografii obciążeniowej (wysiłkowej, dobutaminowej lub z dipirydamolonem) ma wysoką, ujemną wartość predykcyjną dla niedokrwienia i wiąże się z doskonałymi wynikami klinicznymi u pacjentów [64, 65]. Co więcej, echokardiografia obciążeniowa wykazuje większą wartość prognostyczną niż próba wysiłkowa EKG [64, 66]. Zastosowanie kontrastu może poprawić wizualizację granic wsierdzia, co potencjalnie zwiększa szansę wykrycia niedokrwienia [67].

Za pomocą rezonansu magnetycznego serca (CMR) można ocenić zarówno perfuzję, jak i zaburzenia kurczliwości serca. U pacjentów z ostrym bólem w klatce piersiowej i prawidłowym CMR obciążeniowym rokowanie krótko- i średnioterminowe jest bardzo dobre [68]. Badanie CMR umożliwia również wykrywanie obszaru blizny (późne wzmocnienie gadolinowe) i pozwala na jej odróżnienie od niedawno przebytego zawału serca (obrazowanie T2-zależne w celu określenia obrzęku miokardium) [69, 70]. Co więcej, CMR może być przydatny w diagnostyce różnicowej między MI, zapaleniem serca lub kardiomiopatią takotsubo [71]. Podobnie wykazano, że obrazowanie perfuzji mięśnia sercowego techniką izotopową znajduje zastosowanie w stratyfikacji ryzyka u pacjentów z ostrym bólem w klatce piersiowej sugerującym ACS. Spoczynkowa scyntygrafia mięśnia sercowego, dzięki wykrywaniu trwałych ubytków perfuzji, sugerujących martwicę miokardium, może być przydatna w początkowej selekcji pacjentów przyjmowanych z powodu bólu w klatce piersiowej, bez zmian w EKG lub podwyższonego stężenia troponin sercowych [72]. Połączenie badania obciążeniowego i spoczynkowego może się przyczynić do dalszej poprawy oceny niedokrwienia, a prawidłowy wynik badania wiąże się z doskonałym rokowaniem [73, 74]. Metody obrazowania obciążeniowego i spoczynkowego nie są zwykle szeroko dostępne w ramach 24-godz. świadczeń medycznych.

#### 3.3.4.2. Ocena anatomiczna

Wielorzędowa tomografia komputerowa (MDCT) umożliwia uwidocznienie tętnic wieńcowych, a prawidłowe obrazy wykluczają CAD. W metaanalizie obejmującej

9 badań (n = 1349 pacjentów) zaobserwowano wysoką, ujemną wartość predykcyjną dla wykluczenia ACS (poprzez wykluczenie CAD) i doskonałe wyniki kliniczne u pacjentów przyjmowanych na oddziały ratunkowe, u których wstępne prawdopodobieństwo ACS było niskie do umiarkowanego, a obraz CT tętnic wieńcowych — prawidłowy [75]. W 4 randomizowanych badaniach z udziałem grupy kontrolnej (RCT) porównano MDCT (n = 1869 pacjentów) ze standardowym postępowaniem (n = 1397) wśród wybranych pacjentów z grup niskiego do umiarkowanego ryzyka, przyjmowanych na oddziały ratunkowe z powodu ostrego bólu w klatce piersiowej, bez cech niedokrwienia w EKG i/lub z nierozstrzygującym wynikiem oznaczenia troponin sercowych [76–79]. Po okresie obserwacji wynoszącym 1–6 miesięcy żaden pacjent nie zmarł. Metaanaliza wykazała porównywalne wyniki leczenia w przypadku zastosowaniu obu rodzajów postępowania (tj. brak różnic pod względem częstości MI, kolejnych pobytów na oddziale ratunkowym lub ponownych hospitalizacji). Badanie to dowiodło również, że zastosowanie MDCT wiązało się ze zmniejszeniem kosztów leczenia i skróceniem pobytu na oddziale ratunkowym [80]. W żadnym z wymienionych wyżej badań nie posługiwano się jednak wysokoczułymi testami troponin sercowych, które również mogą się przyczynić do skrócenia pobytu na oddziale. Zaobserwowano również, że zastosowanie MDCT wiązało się ze wzrostem liczby wykonanych koronarografii [8,4% vs. 6,3%; iloraz szans (OR) 1,36; 95-proc. przedział ufności (CI) 1,03–1,80; p = 0,03] [80]. W związku z tym angio-MDCT tętnic wieńcowych może być stosowana do wykluczenia CAD (MDCT jest nieprzydatne u pacjentów z rozpozną CAD). Inne czynniki ograniczające użyteczność angio-MDCT tętnic wieńcowych obejmują nasilone zwapnienia (wysoki wskaźnik uwapnienia — *ang. calcium score*) i przyspieszoną lub niemiarną czynność serca. Ponadto konieczne są odpowiednie kompetencje do interpretacji badania. Obecnie 24-godz. dyżury z MDCT nie są powszechnie dostępne. Ponadto przydatność angio-MDCT tętnic wieńcowych u pacjenta w ostrym stanie, po wcześniejszej implantacji stentu lub po przebyciu CABG, wciąż nie zostało zwalidowane. Co ważne, obrazowanie CT może pomóc w skutecznym wykluczeniu innych przyczyn ostrego bólu w klatce piersiowej, które, jeśli nie są leczone, powodują wysoką śmiertelność — zatorowość płucną, rozwarstwienie aorty i odmę prężną [81].

### 3.4. DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA

Spośród niewyselekcjonowanych pacjentów przyjmowanych na oddział ratunkowy z powodu ostrego bólu w klatce piersiowej 5–10% ma STEMI, 15–20% — NSTEMI, 10% — UA, 15% — inny stan kardiologiczny, a 50% — choroby niekardiologiczne [48, 51, 52, 56–58]. Szereg stanów kardiologicznych i niekardiologicznych może przypominać NSTEMI-ACS (tab. 6).

W diagnostyce różnicowej NSTEMI-ACS zawsze należy brać pod uwagę następujące stany: rozwarstwienie aorty, zatoro-

**Tabela 6.** Rozpoznanie różnicowe ostrych zespołów wieńcowych w przypadku ostrego bólu w klatce piersiowej

Sercowe	Płucne	Naczyniowe	Żołądkowo-jelitowe	Ortopedyczne	Inne
Zapalenie mięśnia sercowego i osierdzia, kardiomiopatie <sup>a</sup>	Zatorowość płucna	Rozwarcie aorty	Zapalenie przełyku, refluks lub skurcz przełyku	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe	Zaburzenia lękowe
Tachyarytmie	Odma (prężna)	Objawowy tętniak aorty	Wrzód trawienny, zapalenie żołądka	Uraz klatki piersiowej	Półpasiec
Ostra niewydolność serca	Zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc	Udar mózgu	Zapalenie trzustki	Uraz/zapalenie mięśni	Niedokrwiłość
Stany nagłe w nadciśnieniu tętniczym	Zapalenie opłucnej		Zapalenie pęcherzyka żółciowego	Zapalenie chrząstek żeber	
Zwężenie zastawki aortalnej				Patologie w obrębie odcinka szyjnego kręgosłupa	
Kardiomiopatia takotsubo					
Skurcz tętnicy wieńcowej					
Uraz serca					

Pogrubioną czcionką wyróżniono częste i/lub istotne rozpoznania różnicowe

<sup>a</sup>Kardiomiopatie: rozstrzeniowa, przerostowa i restrykcyjna mogą powodować dławicę lub dyskomfort w klatce piersiowej

wość płucną i odmę prężną. Patologie te stanowią potencjalne zagrożenie życia, ale poddają się leczeniu. U wszystkich pacjentów z podejrzeniem niestabilności hemodynamicznej o etiologii sercowo-naczyniowej (CV) należy pilnie wykonać badanie echokardiograficzne [62].

U wszystkich pacjentów, u których rozpoznanie NSTEMI-ACS jest mało prawdopodobne, zaleca się wykonanie RTG klatki piersiowej w celu wykrycia zapalenia płuc, odmy opłucnowej, złamań żeber lub innych patologii w obrębie klatki piersiowej. W punkcie 5.6.4.2 (Dodatek internetowy) krótko opisano kardiomiopatię takotsubo i skurcz tętnicy wieńcowej. Udarom mózgu mogą towarzyszyć zmiany w EKG, odcinkowe zaburzenia kurczliwości ścian serca i wzrost stężenia troponin sercowych [2, 6]. U większości pacjentów przyjmowanych na oddziały ratunkowe z powodu ostrego bólu w klatce piersiowej występują pozakardiologiczne przyczyny dyskomfortu w klatce piersiowej. W wielu przypadkach dolegliwości wynikają z patologii w obrębie układu mięśniowo-szkieletowego, dlatego są łagodne, mają samoograniczający się charakter i nie wymagają hospitalizacji. Charakterystyka bólu w klatce piersiowej jest do pewnego stopnia przydatna we wczesnej identyfikacji tych pacjentów [24].

## 4. Ocena ryzyka i wyników leczenia

### 4.1. OBRAZ KLINICZNY, ELEKTROKARDIOGRAM I BIOMARKERY

#### 4.1.1. Obraz kliniczny

Wstępny obraz kliniczny ma wysoką wartość predykcyjną dla wczesnego rokowania, w połączeniu z niektórymi uniwersalnymi markerami klinicznymi ryzyka, takimi jak zaawansowany wiek, cukrzyca i niewydolność nerek [82]. Spoczynkowy ból w klatce piersiowej wiąże się z gorszym

rokowaniem, w porównaniu z dolegliwościami wywołowanymi przez wysiłek fizyczny. U pacjentów z przemijającymi objawami zwiększająca się liczba epizodów w czasie poprzedzającym dane zdarzenie również niekorzystnie wpływa na rokowanie. Tachykardia, niedociśnienie, niewydolność serca i nowo powstała niedomykalność zastawki mitralnej przy przyjęciu wskazują na złe rokowanie i wymagają szybkiego rozpoznania i leczenia [25, 82–84].

#### 4.1.2. Elektrokardiogram

Początkowe EKG ma wartość predykcyjną dla wczesnego ryzyka [18]. Pacjentów z obniżeniem odcinka ST cechuje gorsze rokowanie niż chorych z prawidłowym zapisem EKG [85, 86]. Liczba odprowadzeń z obniżeniem odcinka ST oraz stopień obniżenia odcinka ST wskazują na zasięg niedokrwienia i korelują z jednej strony z rokowaniem, a z drugiej wskazują na korzyści wynikające z leczenia inwazyjnego [87]. Obniżenie odcinka ST  $\geq 0,05$  mV w 2 lub większej liczbie sąsiadujących odprowadzeń, w odpowiednim kontekście klinicznym, wskazuje na NSTEMI-ACS i wiąże się z niekorzystnym rokowaniem [85]. Obniżenie odcinka ST, w połączeniu z przemijającym uniesieniem odcinka ST, pozwala na identyfikację podgrupy wysokiego ryzyka [88]. Natomiast towarzyszące odwrócenie załamka T nie zmienia wartości prognostycznej obniżenia odcinka ST. Odwrócenie załamka T przy przyjęciu nie wiąże się z gorszym rokowaniem w porównaniu z prawidłowym zapisem EKG, ale często prowadzi do szybszego ustalenia rozpoznania i wdrożenia leczenia [86].

#### 4.1.3. Biomarkery

Poza przydatnością diagnostyczną stężenie troponin sercowych stanowi wartość dodaną do obrazu klinicznego i EKG w zakresie krótko- i średniookresowej śmiertelności. Wysoko-

czułe testy troponin T i I wydają się wykazywać porównywalną dokładnością diagnostyczną, natomiast wysokoczułe testy troponiny T mają większą wartość prognostyczną [89, 90]. Im wyższe stężenie troponin oznaczonych za pomocą wysokoczułych testów przy przyjęciu, tym wyższe ryzyko zgonu [6, 8, 10, 39]. Liczne biomarkery są łączone ze śmiertelnością w NSTEMI-ACS, a kilka z nich zapewnia dodatkową wartość prognostyczną w skojarzeniu z troponinami sercowymi [8, 48–50]. U wszystkich pacjentów z NSTEMI-ACS należy również oznaczyć kreatyninę w osoczu i szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej (eGFR). Oznaczenia te wpływają na rokowanie i są kluczowymi elementami skali ryzyka *Global Registry of Acute Coronary Events* (GRACE 2.0) (patrz punkt 4.2). Powszechnie uznane peptydy natriuretyczne (tj. peptyd natriuretyczny typu B, N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B i środkowy fragment propeptydu natriuretycznego typu A), oznaczone w uzupełnieniu do troponin sercowych, dostarczają danych rokowniczych [91]. Do pewnego stopnia odnosi się to również do białka C-reaktywnego (CRP) i nowych biomarkerów, takich jak środkowy fragment proadrenomeduliny, czynnik różnicowania wzrostu 15 i kopeptyna. Jak dotąd, nie wykazano jednak, by markery te korzystnie wpływały na postępowanie, a ich wartość dodana w ocenie ryzyka w stosunku do oszacowanego ryzyka GRACE 2.0 wydaje się marginalna. Dlatego obecnie nie zaleca się rutynowego oznaczania tych biomarkerów w celach rokowniczych.

#### 4.2. OCENA RYZYKA NIEDOKRWIENIA

W przypadku NSTEMI-ACS ilościowa ocena ryzyka niedokrwienia za pomocą skal jest lepsza niż sama ocena kliniczna. Skala ryzyka GRACE umożliwia najdokładniejszą ocenę ryzyka zarówno przy przyjęciu, jak i przy wypisaniu ze szpitala [92, 93]. Kalkulator ryzyka GRACE 2.0 (<http://www.gracescore.org/WebSite/default.aspx?ReturnUrl=%2f>) umożliwia bezpośrednie oszacowanie śmiertelności w trakcie pobytu w szpitalu, po 6 miesiącach, po roku i po 3 latach, z pominięciem oceny za pomocą tradycyjnej skali punktowej. Przedstawiono również łączne ryzyko zgonu lub MI po roku [94]. Zmienne stosowane w kalkulatorze ryzyka GRACE 2.0 obejmują: wiek, skurczowe ciśnienie tętnicze, częstość rytmu serca, stężenie kreatyniny w osoczu, klasę wg skali Killipa przy przyjęciu, zatrzymanie krążenia przy przyjęciu, zwiększone stężenie biomarkerów sercowych i odchylenie odcinka ST. W przypadku niedostępnych danych dotyczących klasy wg Killipa lub stężenia kreatyniny można oszacować ryzyko wg zmodyfikowanej punktacji, dodając, odpowiednio, niewydolność nerek i terapię diuretykami. Skala ryzyka TIMI obejmuje 7 zmiennych, za które przyznaje się punkty: wiek  $\geq 65$  lat,  $\geq 3$  czynniki ryzyka CAD, rozpoznana CAD, stosowanie kwasu acetylosalicylowego (ASA) w ostatnich 7 dniach, ciężka dławica ( $\geq 2$  epizody w ciągu 24 h), zmiany w obrębie odcinka ST o  $\geq 0,5$  mm i dodatnie wyniki oznaczeń markerów uszkodzenia mięśnia sercowego (<http://www.timi.org/index.php?page=calculators>) [82]. Skala ta jest łatwa w użyciu, jednak jej wartość dyskryminacyjna pozostaje niższa niż w przypadku skali ryzyka GRACE i kalkulatora ryzyka GRACE 2.0. Wartość skal ryzyka jest bezdyskusyjna, jednak wpływu ich stosowania na wyniki leczenia pacjentów wciąż wystarczająco nie przebadano [95, 96].

**4.2.1. Ocena ryzyka w ostrej fazie choroby**

Pacjenci z podejrzeniem NSTEMI-ACS muszą być poddani szybkiej ocenie w celu identyfikacji osób z utrzymującym się niedokrwieniem mięśnia sercowego. Istnieje u nich ryzyko wystąpienia groźnych dla życia zaburzeń rytmu i wymagają one ścisłego nadzoru, jak również wykonania niezwłocznej koronarografii. Pacjenci z podejrzeniem NSTEMI-ACS powinni być poddani obserwacji na interdyscyplinarnych oddziałach ratunkowych lub oddziałach dla pacjentów z bólem w klatce piersiowej, do momentu potwierdzenia bądź wykluczenia rozpoznania MI. Największym wyzwaniem pozostaje połączenie obrazu klinicznego z danymi uzyskanymi z EKG, analizy troponin sercowych i danych obrazowych oraz zakwalifikowanie chorego do wystandaryzowanej strategii postępowania terapeutycznego [97]. Oszacowanie wczesnego ryzyka ukierunkowuje początkową ocenę, wybór miejsca opieki (tj. oddział intensywnej opieki kardiologicznej lub oddział intensywnej opieki medycznej, oddział pośredni, oddział z monitorowaniem pacjentów czy zwykły oddział) i leczenia, z uwzględnieniem leczenia przeciwzakrzepowego i ustaleniem ram czasowych dla wykonania koronarografii. Ryzyko jest najwyższe w momencie przyjęcia do szpitala i może się utrzymywać na wysokim poziomie przez kilka dni. Wraz z upływem czasu ryzyko gwałtownie się obniża, zależnie od obrazu klinicznego, współistniejących chorób, anatomii tętnic wieńcowych i rewaskularyzacji [98]. Należy informować pacjentów i ich rodziny o ocenionym ryzyku.

#### 4.2.2. Monitorowanie rytmu serca

Wczesna rewaskularyzacja, jak również stosowanie leków przeciwkrzepliwych i beta-adrenolityków, pozwoliły na znaczące zmniejszenie częstości zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca w ostrej fazie choroby do  $< 3\%$ . Większość arytmii występuje w ciągu 12 h od początku objawów [99, 100]. U pacjentów z zagrażającymi życiu arytmiami częściej występowały: rozpoznana wcześniej niewydolność serca, frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF)  $< 30\%$  i trójnaczyniowa CAD. Pacjent z NSTEMI przyjęty we wczesnym okresie od pojawienia się objawów, u którego nie zostanie stwierdzony wzrost stężenia biomarkerów sercowych bądź stwierdzi się ich wzrost łagodny do umiarkowanego, występuje prawidłowa funkcja LV i jednonaczyniowa CAD skutecznie leczona za pomocą PCI, może zostać wypisany do domu następnego dnia. Na drugim końcu spektrum są pacjenci z NSTEMI-ACS z wielonaczyniową CAD, u których całkowita rewaskularyzacja jest niemożliwa w trakcie jednego zabiegu (lub w ogóle). U tych



**Tabela 7.** Zalecenia dotyczące oddziału i okresu monitorowania zależnie od obrazu klinicznego po ustaleniu rozpoznania ostrego zespołu wieńcowego bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI-ACS)

Obraz kliniczny	Oddział	Monitorowanie rytmu
Niestabilna dławica	Zwykły oddział lub wypis ze szpitala	Nie
NSTEMI z niskim ryzykiem wystąpienia arytmii <sup>a</sup>	Oddział półintensywnej opieki lub oddział intensywnej opieki kardiologicznej	≤ 24 h
NSTEMI z umiarkowanym lub wysokim ryzykiem wystąpienia arytmii <sup>b</sup>	Oddział intensywnej terapii/intensywnej opieki kardiologicznej bądź oddział półintensywnej opieki	> 24 h

NSTEMI — zawał serca bez uniesienia odcinka ST

<sup>a</sup>Jeśli nie stwierdza się żadnego z wymienionych: niestabilność hemodynamiczna, poważne zaburzenia rytmu, frakcja wyrzutowa lewej komory < 40%, nieskuteczna reperfuzja, dodatkowe krytyczne zwężenia w głównych tętnicach wieńcowych lub powikłania związane z przezskórną rewaskularyzacją

<sup>b</sup>Jeśli występuje jedno lub więcej z wyżej wymienionych kryteriów

pacjentów przebieg może być powikłany (np. niewydolność serca) albo występują: wcześniej rozpoznana choroba serca, poważne choroby towarzyszące, zaawansowany wiek lub świeża, rozległa martwica mięśnia sercowego [101, 102]. Pacjenci z niepodwyższonym stężeniem troponin sercowych (tj. z UA), bez nawracających lub trwających objawów i z prawidłowym zapisem EKG, niekoniecznie wymagają monitorowania rytmu serca lub przyjęcia do szpitala.

Pacjenci z NSTEMI i z niskim ryzykiem arytmii sercowych wymagają monitorowania rytmu przez ≤ 24 h lub do czasu rewaskularyzacji (zależnie od tego, co nastąpi jako pierwsze) na oddziale półintensywnej opieki lub intensywnej opieki kardiologicznej. Osoby obciążone umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia arytmii sercowych mogą wymagać monitorowania rytmu przez > 24 h w warunkach oddziału intensywnej opieki medycznej lub kardiologicznej, w zależności od obrazu klinicznego, stopnia rewaskularyzacji i przebiegu wczesnego okresu po rewaskularyzacji (tab. 7). Zaleca się aby pacjentom transportowanym między jednostkami w okresie, gdy wymagają oni ciągłego monitorowania rytmu, towarzyszył personel odpowiednio wyposażony i przeszkolony w postępowaniu w zagrażających życiu arytmiach i zatrzymaniu krążenia.

#### 4.2.3. Ryzyko odległe

Oprócz czynników ryzyka krótkoterminowego istnieje wiele stanów związanych z ryzykiem odległym, obejmujących: powikłany przebieg kliniczny, dysfunkcję skurczową LV, migotanie przedsionków, ciężkość CAD, stopień rewaskularyzacji, dowody na rezydualne niedokrwienie w badaniach nieinwazyjnych testów i niekardiologiczne choroby

towarzyszące. Po 1 roku odsetki zgonów, MI i kolejnego ACS we współczesnych rejestrach NSTEMI-ACS wynoszą > 10%. Wczesne zdarzenia wiążą się z pęknięciem blaszek miażdżycowych i towarzyszącą temu zakrzepicą, natomiast większość późniejszych zdarzeń może wynikać z postępu miażdżycy w tętnicach wieńcowych i w krążeniu systemowym [98, 103].

#### 4.3. OCENA RYZYKA KRWAWIENIA

Poważne krwawienia są związane ze zwiększoną śmiertelnością w NSTEMI-ACS [104, 105]. Skale ryzyka krwawienia powstały na podstawie danych z rejestrów lub kohort badawczych dotyczących ACS i PCI. Skala ryzyka krwawienia *The Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines* (CRUSADE) powstała na podstawie danych z kohorty 71 277 pacjentów z NSTEMI-ACS (kohorta macierzysta) i dalej była walidowana w kohorcie 17 857 chorych (kohorta walidacyjna) z tego samego rejestru [106]. Skala ryzyka krwawienia CRUSADE uwzględniła wyjściową charakterystykę pacjenta (tj. płeć żeńską, cukrzycę w wywiadzie, chorobę tętnic obwodowych w wywiadzie lub udar mózgu), zmienne kliniczne przy przyjęciu (tj. częstość rytmu serca, skurczowe ciśnienie tętnicze, objawy niewydolności serca) i wyniki badań laboratoryjnych przy przyjęciu (tj. hematokryt, obliczony klirens kreatyniny). Dane te służą do oszacowania prawdopodobieństwa wystąpienia poważnego krwawienia u pacjenta w trakcie pobytu w szpitalu. Jednak modelowa prezentacja dla skali ryzyka była skromna (C-statystyka 0,68 u pacjentów leczonych zachowawczo i 0,73 u pacjentów poddawanych postępowaniu inwazyjnemu).

Skala ryzyka *Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY* (ACUITY) pochodzi z puli kohorty 17 421 pacjentów z ACS (zarówno z NSTEMI-ACS, jak i STEMI) włączonych do badań ACUITY i *Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction* (HORIZONS-AMI) [104]. Zidentyfikowano 6 niezależnych, wyjściowych czynników predykcyjnych (tj. płeć żeńską, zaawansowany wiek, podwyższone stężenie kreatyniny w osoczu, liczbę leukocytów, niedokrwistość i obraz NSTEMI lub STEMI) oraz jedną zmienną związaną z leczeniem [preferowane zastosowanie heparyny niefrakcjonowanej (UFH) i inhibitora glikoproteiny IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) niż samej biwalirudyny]. Skala ta pozwala na identyfikację pacjentów obciążonych podwyższonym ryzykiem poważnych krwawień niezwiązanych z CABG po 30 dniach, jak i następową, zwiększoną śmiertelnością w okresie roku. Należy jednak pamiętać, że skala ta nie została zwalidowana w niezależnej kohorcie, nie jest dostępny kalkulator ryzyka, a modelowa prezentacja dla skali ryzyka jest skromna (C-statystyka 0,74). Zarówno zmiany w praktyce interwencyjnej, takie jak zwiększone stosowanie dostępu promieniowego, jak i zmniejszenie dawek UFH, a także stosowanie biwalirudyny, ograniczone wykorzystanie inhibitorów GP IIb/IIIa i podawanie skuteczniejszych

inhibitorów płytkowego receptora adenylozyndifosforanu P2Y<sub>12</sub> (inhibitory P2Y<sub>12</sub>), mogą zmieniać wartość predykcyjną skal ryzyka. Ryzyko niedokrwienia i krwawienia należy oceniać indywidualnie u każdego pacjenta, jednak wiele czynników predykcyjnych dla niedokrwienia wiąże się również z powikłaniami krwotocznymi [104, 106]. Ogólnie skale CRUSADE i ACUITY mają odpowiednią wartość predykcyjną dla poważnego krwawienia u pacjentów z ACS poddawanych koronarografii. Wykazano, że skala CRUSADE jest najbardziej różnicująca [107]. Jednak wartość predykcyjna tych skal u pacjentów leczonych zachowawczo lub przyjmujących doustne antykoagulanty wciąż nie jest ustalona. Ponadto nie

przebadano, jaki wpływ na losy pacjenta ma włączenie wyżej wymienionych skal do postępowania. Biorąc pod uwagę te ograniczenia, można rozważyć zastosowanie skali CRUSADE u pacjentów poddawanych koronarografii w celu oceny ryzyka krwawienia.

#### 4.4. ZALECENIA DOTYCZĄCE DIAGNOSTYKI, STRATYFIKACJI RYZYKA, OBRAZOWANIA I MONITOROWANIA RYTMU SERCA U PACJENTÓW Z PODEJRZENIEM OSTREGO ZESPOŁU WIEŃCOWEGO BEZ UNIESIENIA ODCINKA ST

##### Zalecenia dotyczące diagnostyki, stratyfikacji ryzyka, obrazowania i monitorowania rytmu serca u pacjentów z podejrzeniem ostrego zespołu wieńcowego bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI-ACS)

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	Piśmiennictwo <sup>c</sup>
<b>Rozpoznanie i stratyfikacja ryzyka</b>			
Podstawą rozpoznania i początkowej stratyfikacji krótkoterminowego ryzyka niedokrwienia i krwawienia powinno być połączenie wywiadu klinicznego, objawów podmiotowych, parametrów życiowych, innych objawów przedmiotowych, EKG i wyników badań laboratoryjnych	I	A	[28, 109–112]
Należy wykonać 12-odprowadzeniowe EKG w ciągu 10 min od pierwszego kontaktu medycznego i uzyskać jego niezwłoczną interpretację przez doświadczonego lekarza. W przypadku nawrotu objawów lub niepewności dotyczącej rozpoznania zaleca się rejestrację dodatkowego 12-odprowadzeniowego EKG	I	B	[28]
W przypadku podejrzenia aktywnego niedokrwienia i przy braku rozstrzygnięcia w standardowym zapisie EKG należy zarejestrować dodatkowe odprowadzenia EKG (V3R, V4R, V7–V9)	I	C	
Zaleca się pomiar troponin sercowych za pomocą czułych lub wysokoczułych testów, a uzyskanie wyniku powinno być możliwe w ciągu 60 min	I	A	[6, 30–36, 39, 51–59, 108]
W przypadku dostępności wysokoczułych testów troponin sercowych zaleca się zastosowanie szybkiego protokołu wykluczającego w 0 h i 3 h	I	B	[6, 30–36, 39, 51–59, 108]
Jeśli są dostępne wysokoczułe testy troponin sercowych i walidowany algorytm 0 h/1 h, to należy zastosować protokół szybkiego wykluczenia/potwierdzenia w 0 h/1 h. Wskazane jest wykonanie dodatkowych oznaczeń po 3–6 h, jeśli pierwsze 2 pomiary troponin sercowych są nierozstrzygujące, a obraz kliniczny nadal przemawia za ACS	I	B	[30–34, 36, 39, 51–55]
Zaleca się stosowanie uznanych skal ryzyka w celu oceny rokowania	I	B	[84, 94, 106]
U pacjentów poddawanych koronarografii można rozważyć zastosowanie skali CRUSADE w celu oszacowania ryzyka krwawienia	IIb	B	[106, 107]
<b>Obrazowanie</b>			
U pacjentów bez nawrotu dolegliwości bólowych w klatce piersiowej, z prawidłowym zapisem EKG i prawidłowym stężeniem troponin sercowych (najlepiej oznaczonych za pomocą wysokoczułych testów), lecz z podejrzeniem ACS, przed podjęciem decyzji o strategii inwazyjnej zaleca się nieinwazyjny test obciążeniowy (najlepiej z obrazowaniem) w celu wywołania niedokrwienia	I	A	[64, 74, 113, 114]
Zaleca się badanie echokardiograficzne w celu oceny funkcji globalnej i odcinkowej LV oraz potwierdzenia/wykluczenia rozpoznania różnicowych <sup>d</sup>	I	C	
Angiografię MDCT tętnic wieńcowych należy rozważyć jako alternatywę dla koronarografii w celu wykluczenia ACS u pacjentów z niskim do umiarkowanego prawdopodobieństwem CAD i w przypadku, gdy oznaczenie troponin sercowych i/lub EKG nie jest rozstrzygujące	IIa	A	[80]
<b>Monitorowanie</b>			
Zaleca się nieprzerwane monitorowanie rytmu serca do czasu ustalenia lub wykluczenia rozpoznania NSTEMI	I	C	[101]
Zaleca się przyjmowanie pacjentów z NSTEMI na oddziały monitorowane	I	C	[99, 100]



**Zalecenia dotyczące diagnostyki, stratyfikacji ryzyka, obrazowania i monitorowania rytmu serca u pacjentów z podejrzeniem ostrego zespołu wieńcowego bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI-ACS) (cd.)**

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	Piśmiennictwo <sup>c</sup>
Należy rozważyć monitorowanie rytmu do 24 h lub do czasu wykonania PCI (zależnie od tego, co będzie pierwsze) u pacjentów z NSTEMI obciążonych niskim ryzykiem wystąpienia zaburzeń rytmu serca <sup>d</sup>	IIa	C	
Monitorowanie rytmu serca przez > 24 h należy rozważyć u pacjentów z NSTEMI obciążonych umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zaburzeń rytmu serca <sup>d</sup>	IIa	C	
U wybranych pacjentów z dławicą niestabilną (np. w przypadku podejrzenia skurczu tętnicy wieńcowej lub objawów sugerujących wystąpienie arytmii) i bez objawów przedmiotowych i podmiotowych utrzymującego się niedokrwienia można rozważyć monitorowanie rytmu serca	IIb	C	

ACS — ostry zespół wieńcowy; CAD — choroba wieńcowa; EKG — elektrokardiogram; LV — lewa komora; MDCT — wielorzędowa tomografia komputerowa; NSTEMI — zawał serca bez uniesienia odcinka ST; PCI — przeszłokórna interwencja wieńcowa; 0 h — czas od pierwszego pobrania krwi; 1 h, 3 h — 1 lub 3 h po pierwszym pobraniu krwi

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

<sup>c</sup>Piśmiennictwo potwierdzające zalecenia

<sup>d</sup>Nie dotyczy pacjentów wypisanych ze szpitala w tym samym dniu, u których wykluczono NSTEMI

<sup>e</sup>Jeśli nie występuje żadne z wymienionych: niestabilność hemodynamiczna; poważne zaburzenia rytmu; frakcja wyrzutowa lewej komory < 40%; nieskuteczna reperfuzja; dodatkowe, krytyczne zwężenia w głównych tętnicach wieńcowych lub powikłania związane z przeszłokórną rewaskularyzacją

<sup>f</sup>Jeśli występuje co najmniej jedno z ww. kryteriów

## 5. Leczenie

### 5.1. FARMAKOTERAPIA NIEDOKRWIENIA

#### 5.1.1. Ogólne leczenie objawowe

Celem farmakoterapii niedokrwienia jest zmniejszenie zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen (wtórnie do zwolnienia częstości rytmu serca, obniżenia ciśnienia tętniczego, obciążenia wstępnego lub kurczliwości mięśnia sercowego) lub zwiększenie podaży tlenu (poprzez podawanie tlenu lub rozszerzenie tętnic wieńcowych). Jeśli po zastosowaniu leczenia pacjent nie odczuwa szybkiego ustąpienia objawów niedokrwienia, to niezależnie od obrazu EKG i stężenia troponin sercowych zaleca się pilne wykonanie koronarografii. Nie ma wystarczających danych dotyczących pacjentów z NSTEMI, ale w randomizowanym porównaniu stosowania tlenu w porównaniu z powietrzem u 441 normoksemicznych pacjentów ze STEMI nie wykazano korzyści, a wręcz stwierdzono możliwe negatywne skutki podawania tlenu. Należy stosować tlen, jeśli saturacja krwi wynosi < 90% lub jeśli u pacjenta występuje duszność [115]. U pacjentów, u których objawy niedokrwienia nie ustępują mimo stosowania azotanów i beta-adrenolityków, rozsądne jest podanie opioidów w trakcie oczekiwania na pilną koronarografię. Należy pamiętać, że morfina może spowalniać wchłanianie jelitowe doustnych leków przeciwpłytkowych.

#### 5.1.2. Azotany

Dożylny azotany są skuteczniejsze niż podawane doustnie pod względem zmniejszania objawów i regresji obniżenia odcinka ST. Należy zwiększać dawkę, zwracając uwagę na monitorowanie ciśnienia tętniczego, do ustąpienia objawów, a u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym — do normalizacji ciśnienia tętniczego, chyba że pojawią się ob-

jawy niepożądane (zwłaszcza ból głowy lub niedociśnienie). Poza kontrolą objawów nie ma innych wskazań do leczenia azotanami [116]. Pacjentom, którzy niedawno przyjmowali inhibitor fosfodiesterazy 5 (tj. sildenafil lub wardenafil w ciągu 24 h i 48 h w przypadku tadalafilu), nie należy podawać azotanów, gdyż istnieje ryzyko wystąpienia ciężkiego niedociśnienia [117].

#### 5.1.3. Beta-adrenolityki

Beta-adrenolityki kompetycyjnie hamują działanie krążących katecholamin na miokardium. Leki te ograniczają konsumpcję tlenu przez mięsień sercowy poprzez zmniejszenie częstości rytmu serca, ciśnienia tętniczego i kurczliwości miokardium. Dowody korzystnego działania beta-adrenolityków w NSTEMI-ACS pochodzą z metaanalizy 27 wcześniejszych badań. Metaanaliza ta wykazała, że leczenie beta-adrenolitykami wiązało się z istotnym 13-procentowym względnym obniżeniem ryzyka (RRR, *relative risk reduction*) śmiertelności w pierwszym tygodniu po przebyciu MI [118]. Ponadto w późniejszej metaanalizie obejmującej 73 396 pacjentów z ACS wykazano 8-procentowe RRR ( $p = 0,04$ ) w odniesieniu do wewnątrzszpitalnej śmiertelności, związane z beta-adrenolitykami, przy braku wzrostu ryzyka we wstrząsie kardiogenym [119]. W badaniu rejestrowym 21 822 pacjentów z NSTEMI dowiedziono, że u pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia wstrząsu kardiogenego (tj. wiek > 70 lat, częstość rytmu serca > 110 uderzeń/min, skurczowe ciśnienie tętnicze < 120 mm Hg) odsetek występowania wstrząsu lub zgonów był znacząco wyższy u tych chorych, którzy otrzymali leki beta-adrenolityczne w ciągu 24 h od przyjęcia do szpitala [120]. Dlatego należy unikać wczesnego podawania beta-adrenolityków u tych pacjentów, jeśli funkcja LV jest nieznana. Ponadto beta-adrenolityków nie należy stosować

u pacjentów z objawami prawdopodobnie wynikającymi ze skurczu tętnicy wieńcowej bądź zażycia kokainy, ponieważ leki te mogą sprzyjać reakcji naczynioskurczowej za pośrednictwem (stymulacji — przyp. red.) nieobjętych ich działaniem receptorów alfa w warunkach braku przeciwwagi, jaką stanowi wazodylatacja (stymulacji) receptorów beta.

#### 5.1.4. Inne klasy leków (patrz Dodatek internetowy)

#### 5.1.5. Zalecenia dotyczące stosowania leków przeciwniedokrwiniennych w ostrej fazie ostrych zespołów wieńcowych bez uniesienia odcinka ST

##### Zalecenia dotyczące stosowania leków przeciwniedokrwiniennych w ostrej fazie ostrych zespołów wieńcowych bez uniesienia odcinka ST

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	Piśmiennictwo <sup>c</sup>
Wczesne rozpoczęcie leczenia beta-adrenolitykiem jest zalecane u pacjentów z utrzymującymi się objawami niedokrwienia i bez przeciwwskazań	I	B	[119]
Zaleca się kontynuację przewlekłej terapii beta-adrenolitykiem, chyba że pacjent jest w $\geq$ III klasie Killipa	I	B	[126]
Zaleca się stosowanie azotanów podjęzykowo lub <i>i.v.</i> , by ograniczyć objawy dławicy <sup>d</sup> ; leczenie <i>i.v.</i> jest wskazane u pacjentów z nawracającą dławicą, niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym lub objawami niewydolności serca	I	C	
U pacjentów z podejrzeniem/potwierdzeniem dławicy naczynioskurczowej należy rozważyć stosowanie antagonistów wapnia i azotanów, a powinno się unikać beta-adrenolityków	IIa	B	[127]

*i.v.* — dożylnie

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

<sup>c</sup>Piśmiennictwo potwierdzające zalecenia

<sup>d</sup>Nie należy podawać pacjentom, którzy niedawno przyjęli sildenafil lub wardenafil (< 24 h) lub tadalafil (< 48 h)

## 5.2. HAMOWANIE FUNKCJI PŁYTEK KRWI

### 5.2.1. Kwas acetylosalicylowy

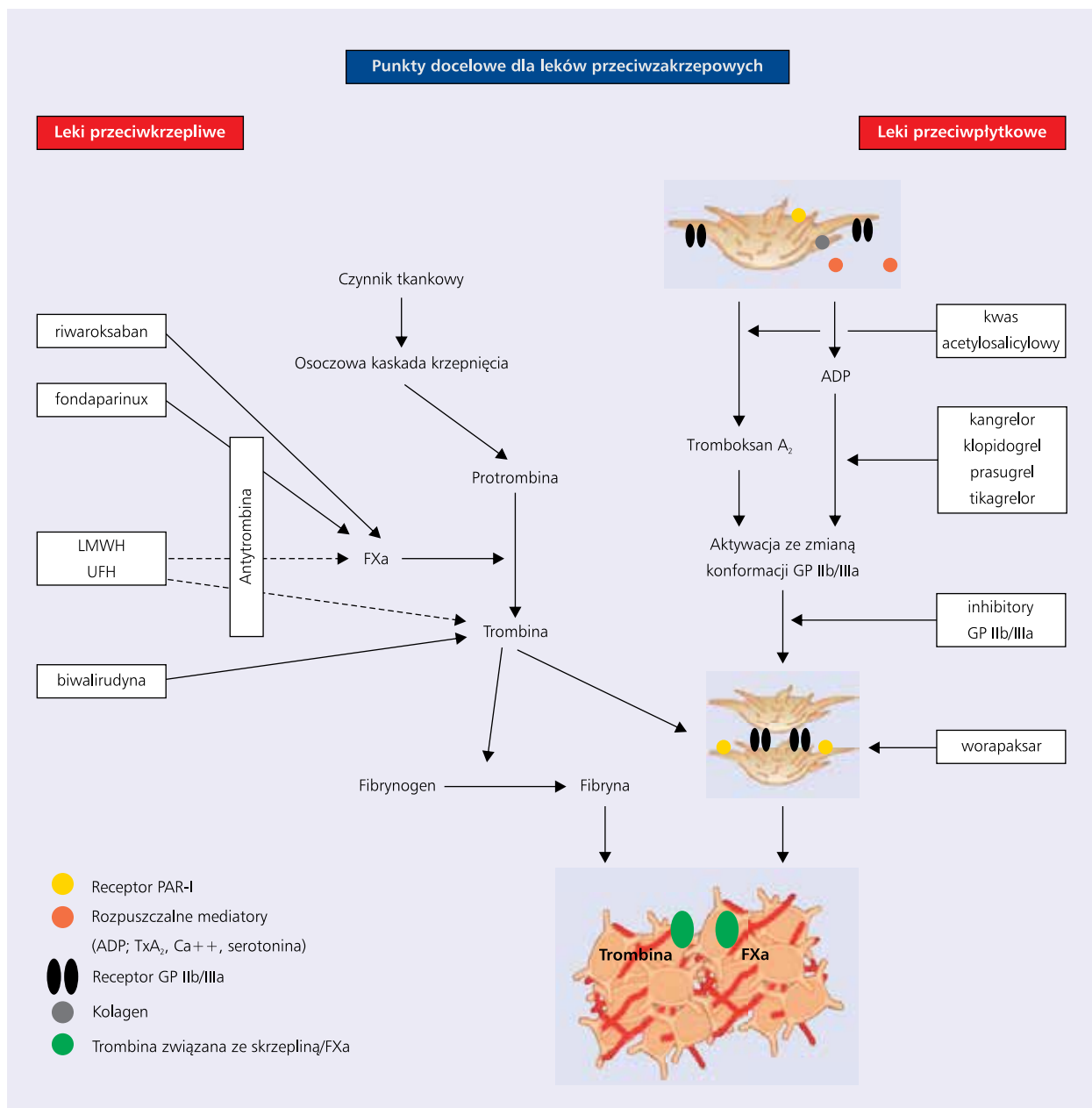
Kwas acetylosalicylowy powoduje nieodwracalną inaktywację cyklooksyzogenazy (COX) w obrębie syntazy 1 (COX-1)

endoperoxydów prostaglandynowych (PGH), hamując w ten sposób produkcję tromboksanu A<sub>2</sub> przez cały okres życia płytki krwi [128]. Wykazano, że ASA jest skuteczny u pacjentów z UA. Częstość występowania MI lub zgonów była konsekwentnie obniżona w czterech RCT w czasach przed wprowadzeniem PCI [129–132]. Na podstawie metaanalizy tych badań zasugerowano, że podawanie ASA (do 2 lat) wiąże się z wysoce istotnym 46-procentowym obniżeniem niebezpieczeństwa wystąpienia poważnego incydentu naczyniowego [133]. W badaniu *Clopidogrel and Aspirin Optimal Dose Usage to Reduce Recurrent Events — Seventh Organization to Assess Strategies in Ischaemic Syndromes (CURRENT-OASIS 7)*, obejmującym 25 086 pacjentów z ACS (zarówno NSTEMI-ACS, jak i STEMI), poddawanych strategii inwazyjnej, nie wykazano różnic między stosowaniem większej (300–325 mg/d.) i mniejszej dawki (75–100 mg/d.) ASA [134]. Zaleca się stosowanie doustnej dawki nasycającej (150–300 mg) zwykłego ASA (w postaci niepowlekaney), natomiast zalecana dawka dożylna (*i.v.*) wynosi 150 mg. Nie ma konieczności jakiegokolwiek monitorowania efektów działania leku. Mechanizm działania leków przeciwplatek i przeciwkrzepliwych przedstawiono na rycinie 4.

### 5.2.2. Inhibitory P2Y<sub>12</sub>

#### 5.2.2.1. Kłopidogrel

Kłopidogrel (dawka nasycająca 300–600 mg i dawka podtrzymująca 75 mg/d.) jest nieaktywnym prolekiem, który wymaga utlenienia przez układ wątrobowy cytochromu P450 (CYP), by mógł powstać aktywny metabolit (tab. 8). Szacunkowo 85% proleku ulega hydrolizie przy udziale estera do nieaktywnej formy. Jedynie 15% kłopidogrelu może się przekształcić w aktywny metabolit powodujący selektywną i nieodwracalną inaktywację płytkowych receptorów P2Y<sub>12</sub>, i w ten sposób hamuje indukowaną przez ADP agregację płytek [135, 136]. Wykazano, że podwójne leczenie przeciwplatekowe (DAPT) powoduje zmniejszenie nawrotów incydentów niedokrwiniennych w NSTEMI-ACS w porównaniu z monoterapią ASA [137, 138]. Jednak nawet 10% pacjentów leczonych połączeniem ASA i kłopidogrelu będzie miało nawrót incydentu niedokrwiniennego w pierwszym roku po ACS, z częstością występowania zakrzepicy w stencie wynoszącą do 2% [139]. To rezydualne ryzyko może być częściowo wyjaśnione niepełnym hamowaniem płytek krwi z powodu niewystarczającej odpowiedzi na kłopidogrel. W badaniach farmakodynamicznych i farmakokinetycznych potwierdzono istotną zmienność międzyosobniczą odpowiedzi przeciwplatekowej na ten lek i zwiększone ryzyko incydentów niedokrwiniennych i krwotocznych u osób, odpowiednio, nieodpowiadających (*non-responders*) oraz nadmiernie odpowiadających (*hyper-responders*) [140–143]. Istnieją dowody, że kluczowe polimorfizmy genów są zaangażowane zarówno w zmienność generowania aktywnych metabolitów, jak i kliniczną skuteczność kłopidogrelu [144–147].



**Rycina 4.** Leki przeciwzakrzepowe w ostrych zespołach wieńcowych bez uniesienia odcinka ST. Na rycinie przedstawiono punkty uchwytu dla dostępnych leków przeciwzakrzepowych, które mogą być stosowane w celu hamowania krzepnięcia krwi i agregacji płytek krwi w trakcie i po powstaniu skrzepliny; ADP — adenylozodifosforan; AT — antytrombina; FXa — czynnik Xa; GP — glikoproteina; LMWH — heparyna drobnocząsteczkowa; Tx — tromboksan; UFH — heparyna niefrakcjonowana; worapaksar jest inhibitorem receptora I aktywowanego przez proteazy (PAR-I)

#### 5.2.2.2. Prasugrel

Prasugrel (dawka nasycająca 60 mg, dawka podtrzymująca 10 mg/d.) jest prolekiem, który szybciej i silniej niż klopidogrel nieodwracalnie blokuje receptory płytkowe P2Y<sub>12</sub> (tab. 8). Związek ten porównano z dawką nasycającą 300 mg i dawką podtrzymującą 75 mg/dobę klopidogrelu w badaniu *TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel*

— *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TRITON-TIMI 38). W badaniu tym pacjenci z ACS (STEMI i NSTEMI-ACS) skierowani na PCI otrzymywali wymienione wyżej leki w trakcie procedury lub po jej zakończeniu [148]. U 10 074 pacjentów z NSTEMI-ACS zaobserwowano, że liczba zdarzeń CV uległa redukcji w grupie chorych leczonych prasugrelem, w okresie 15-miesięcznej obserwacji [z 11,2% do 9,3%; ryzyko względne (RR) 0,82 (95% CI 0,73–0,93); p = 0,002], z istotnym

Tabela 8. Inhibitory P2Y<sub>12</sub>

	kłopidogrel	prasugrel	tikagrelor	kangrelor
Klasa chemiczna	tienopirydyna	tienopirydyna	cyklopentylotriazolopirydyna	Ustabilizowany analog ATP
Droga podania	Doustna	Doustna	Doustna	Dożylna
Dawkowanie	300–600 mg doustnie, następnie 75 mg/d.	60 mg doustnie, następnie 10 mg/d.	180 mg doustnie, następnie 90 mg 2×/d.	30 µg/kg mc. w bolusie i 4 µg/kg mc./min we wlewie
Dawkowanie w CKD				
• Stadium 3. (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Nie ma konieczności dostosowania dawki	Nie ma konieczności dostosowania dawki	Nie ma konieczności dostosowania dawki	Nie ma konieczności dostosowania dawki
• Stadium 4. (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Nie ma konieczności dostosowania dawki	Nie ma konieczności dostosowania dawki	Nie ma konieczności dostosowania dawki	Nie ma konieczności dostosowania dawki
• Stadium 5. (eGFR < 15 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Stosować jedynie w wybranych przypadkach (np. zapobieganie zakrzepicy w stencie)	Niezalecany	Niezalecany	Nie ma konieczności dostosowania dawki
Odwracalność połączenia	Nieodwracalny	Nieodwracalny	Odwracalny	Odwracalny
Aktywacja	Prolek, zmienny metabolizm wątrobowy	Prolek, przewidywalny metabolizm wątrobowy	Czynny lek (z dodatkowym) czynnym metabolitem	Czynny lek
Początek działania dawki nasycającej <sup>a</sup>	2–6 h <sup>b</sup>	30 min <sup>b</sup>	30 min <sup>b</sup>	2 min
Czas działania	3–10 dni	7–10 dni	3–5 dni	1–2 h
Okres odstawienia leku przed operacją	5 dni <sup>c</sup>	7 dni <sup>c</sup>	5 dni <sup>c</sup>	1 h
Osoczowy okres półtrwania aktywnego inhibitora P2Y <sub>12</sub> <sup>d</sup>	30–60 min	30–60 min <sup>e</sup>	6–12 h	5–10 min
Hamowanie wychwytu zwrotnego adenozyiny	Nie	Nie	Tak	Tak (jedynie „nieczynny” metabolit)

ADP — adenylozynydifosforan; ATP — adenylozynytrifosforan; CKD — przewlekła choroba nerek; eGFR — szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej

<sup>a</sup>50-proc. hamowanie agregacji płytek indukowanej ADP

<sup>b</sup>Początek działania może być opóźniony, jeśli absorpcja jelitowa ulega zwolnieniu (np. w przypadku stosowania opioidów)

<sup>c</sup>Można rozważyć skrócenie tego okresu, jeśli wskazują na to testy funkcji płytek i niskie ryzyko krwawienia

<sup>d</sup>Wpływając na odpowiedź na przetoczenie płytek krwi

<sup>e</sup>Podano okres półtrwania fazy dystrybucji, gdyż najprawdopodobniej odzwierciedla on czas utrzymywania się klinicznie istotnego stężenia w osoczu, podczas gdy odpowiadający mu okres półtrwania eliminacji wynosi w przybliżeniu 7 h

zmniejszeniem liczby MI [z 9,2% do 7,1%; RRR 23,9% (95% CI 12,7–33,7);  $p < 0,001$ ]. W grupie pacjentów leczonych prasugrelem częściej występowały ciężkie powikłania krwotoczne [poważne krwawienia niezwiązane z CABG w skali TIMI: 2,4% vs. 1,8%; hazard względny (HR) 1,4 (95% CI 1,05–1,88),  $p = 0,02$ ] ze względu na zwiększenie częstości samoistnych krwawień [1,6% vs. 1,1%; HR 1,51 (95% CI 1,09–2,08);  $p = 0,01$ ] i krwawień zakończonych zgonem [0,4% vs. 0,1%; HR 4,19 (95% CI 1,58–11,11),  $p = 0,002$ ] [149]. Liczba incydentów krwawień wzrosła ponad 4-krotnie u pacjentów leczonych prasugrelem i zakwalifikowanych do wczesnego CABG. Na podstawie danych z badania TRITON-TIMI 38, w którym wykazano istotną redukcję w zakresie potwierdzonej i prawdopodobnej zakrzepicy w stencie [1,13% w grupie leczonej prasugrelem vs. 2,35% w grupie

leczonej kłopidogrelem; HR 0,48 (95% CI 0,36–0,64);  $p < 0,0001$ ] i u pacjentów ze stentami uwalniającymi lek (DES) [odpowiednio: 0,84% vs. 2,31%; HR 0,36 (95% CI 0,22–0,58);  $p < 0,0001$ ], stosowanie prasugrelu należy rozważyć u pacjentów z zakrzepicą w stencie, mimo regularnego przyjmowania kłopidogrelu [150, 151]. Prasugrel jest przeciwwskazany u pacjentów z udarem mózgu/przebiegiem napadem niedokrwiennym (TIA) w wywiadzie ze względu na dowody z badania TRITON-TIMI 38 jednocześnie wskazujące na szkodliwość leku w tej grupie chorych. Ponadto w badaniu nie wykazano widocznych korzyści u pacjentów > 75. roku życia lub z niską masą ciała (< 60 kg) [148]. Badanie *Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage Acute Coronary Syndromes* (TRILOGY ACS) omówiono w punkcie 5.6.4.1.1.

### 5.2.2.3. Tikagrelor

Tikagrelor jest doustnym, odwracalnym inhibitorem P2Y<sub>12</sub>, z osoczowym czasem półtrwania wynoszącym 6–12 h. Tikagrelor hamuje również wychwyt zwrotny adenozyiny poprzez równowagowy transporter nukleozydów typu 1 (ENT1, *equilibrative nucleoside transporter 1*) (tab. 8). Podobnie jak prasugrel, tikagrelor charakteryzuje się szybszym i bardziej stałym początkiem działania oraz szybszym końcem działania i szybkim powrotem funkcji płytek krwi w porównaniu z kłopidogrelem [152]. Tikagrelor powoduje wzrost stężenia leków metabolizowanych przez CYP3A, takich jak simwastatyna. Umiarkowane inhibitory CYP3A, takie jak diltiazem, zwiększają osoczowe stężenie tikagreloru i mogą opóźnić początek działania leku. Do badania *PLATElet inhibition and patients Outcomes* (PLATO) włączono 18 624 pacjentów z NSTEMI-ACS obciążonych umiarkowanym do wysokiego ryzyka (z planowanym zarówno leczeniem zachowawczym, jak i postępowaniem inwazyjnym) lub ze STEMI. Chorych poddano randomizacji do grupy przyjmującej 75 mg/dobę kłopidogrelu, z dawką nasycającą 300–600 mg, lub do grupy leczonej tikagrelorem w dawce nasycającej 180 mg, a następnie 90 mg 2 razy/dobę [153]. Pacjenci poddawani PCI mogli również otrzymać dodatkową, zaślepioną dawkę nasycającą kłopidogrelu 300 mg (całkowita dawka nasycająca 600 mg) lub placebo. Leczenie kontynuowano do 12 miesięcy, ze średnim okresem przyjmowania leku wynoszącym 9 miesięcy [153]. W podgrupie NSTEMI-ACS (n = 11 080) pierwotny, złożony punkt końcowy (zgon z przyczyn CV, MI lub udar mózgu) uległ istotnej redukcji w grupie leczonej tikagrelorem w porównaniu z leczeniem kłopidogrelem [10% vs. 12,3%; HR 0,83 (95% CI 0,74–0,93); p = 0,0013], z podobnym zmniejszeniem częstości zgonów z przyczyn CV [3,7% vs. 4,9%; HR 0,77 (95% CI 0,64–0,93); p = 0,0070] i śmiertelności ogólnej [4,3% vs. 5,8%; HR 0,76 (95% CI 0,64–0,90), p = 0,0020] [154]. Różnice dotyczące częstości krwawień były również podobne w podgrupie NSTEMI-ACS w porównaniu z całą badaną grupą. Stwierdzono zwiększone ryzyko poważnych krwawień niezwiązanych z CABG (zgodnie z definicją krwawień przyjętą w badaniu PLATO), w przypadku stosowania tikagreloru w porównaniu z kłopidogrelem [4,8% vs. 3,8%; HR 1,28 (95% CI 1,05–1,56); p = 0,0139]. Nie było różnic pod względem częstości krwawień zagrażających życiu lub zakończonych zgonem [154]. Korzyści z zastosowania tikagreloru w porównaniu z kłopidogrelem w NSTEMI-ACS nie zależały od tego, czy wykonano rewaskularyzację w pierwszych 10 dniach po randomizacji [154]. Wyraźne zmniejszenie częstości rozpoznania pewnej (potwierdzonej) zakrzepicy w stencie w przypadku stosowania tikagreloru w podgrupie NSTEMI-ACS [1,1% vs. 1,4%; HR 0,71 (95% CI 0,43–1,17)] było zgodne z wynikami całej badanej grupy [1,4% vs. 1,9%; HR 0,67 (95% CI 0,50–0,90); p = 0,0091] [155]. Poza zwiększoną częstością mniejszych lub niezwiązanych z CABG poważnych krwawień

w przypadku stosowania tikagreloru działania niepożądane obejmowały duszność (bez skurczu oskrzeli), zwiększoną częstość bezobjawowych pauz w zapisie EKG i zwiększenie stężenia kwasu moczowego [153, 156].

### 5.2.2.4. Kangrelor

Kangrelor jest dożylnym analogiem adenylozotryfosforanu (ATP), który charakteryzuje się odwracalnością łączenia i wysokim powinowactwem do płytkowego receptora P2Y<sub>12</sub> oraz krótkim okresem półtrwania w osoczu (< 10 min) (tab. 8). Efektem działania leku jest wysoce skuteczne hamowanie agregacji płytek indukowanej ADP, który jest osiągany natychmiast po podaniu bolusa *i.v.* Powrót funkcji płytek następuje w ciągu 1–2 h od zaprzestania wlewu u pacjentów z NSTEMI-ACS [157]. Kangrelor (30 µg/kg mc. w bolusie i 4 µg/kg mc./min we wlewie), podawany na początku PCI, oceniono w 3 badaniach klinicznych obejmujących 24 910 pacjentów — w jednym z zastosowaniem kłopidogrelu (600 mg), który podano na początku PCI [*Cangrelor versus Standard Therapy to Achieve Optimal Management of Platelet Inhibition* (CHAMPION-PCI), drugim z zastosowaniem kłopidogrelu (600 mg) podawanego na końcu PCI (CHAMPION-PLATFORM) i trzecim — z zastosowaniem kłopidogrelu (300 lub 600 mg) podawanego albo przed PCI, albo po niej, zależnie od praktyki klinicznej danego ośrodka (CHAMPION-PHONIX), pacjentom bez wcześniejszego zahamowania receptora P2Y<sub>12</sub> lub GP IIb/IIIa [158–160]. W metaanalizie tych 3 badań, w której 69% pacjentów poddano PCI w przebiegu ACS, zaobserwowano 19% RRR w zakresie zgonów okołoproceduralnych, MI, rewaskularyzacji spowodowanych niedokrwieniem i zakrzepicy w stencie [kangrelor 3,8% vs. kłopidogrel 4,7%; OR 0,81 (95% CI 0,71–0,91); p = 0,007], z 39-procentowym RRR w zakresie samej zakrzepicy w stencie [kangrelor 0,5% vs. kłopidogrel 0,8%; OR 0,61 (95% CI 0,43–0,80); p = 0,008] [161]. Połączone poważne i mniejsze krwawienia wg skali TIMI występowały częściej [kangrelor 0,9% vs. kłopidogrel 0,6%; OR 1,38 (95% CI 1,03–1,86); p = 0,007], lecz nie stwierdzono wzrostu częstości przetoczeń krwi. Komisja Europejska zleciła autoryzację marketingową tego związku w marcu 2015 roku.

### 5.2.3. Czas podania inhibitora P2Y<sub>12</sub>

Zaleca się rozpoczęcie leczenia inhibitorami P2Y<sub>12</sub> tuż po ustaleniu rozpoznania NSTEMI-ACS, niezależnie od strategii postępowania [162, 163]. To oznacza wczesne zastosowanie leku zdefiniowane jako podanie inhibitora P2Y<sub>12</sub> przed koronarografią pacjentom zakwalifikowanych do postępowania inwazyjnego. Niedawno opublikowano wyniki badania *Comparison of Prasugrel at the Time of Diagnosis in Patients with Non-ST Elevation Myocardial Infarction* (ACCOAST). Było to jedyne RCT, w którym oceniano wczesne podanie inhibitora P2Y<sub>12</sub> w NSTEMI-ACS [164]. W badaniu ACCOAST porównano

wczesne nasycenie pacjentów prasugrelem w dawce 30 mg i kolejne 30 mg przed PCI z podawaniem 60 mg prasugrelu po diagnostycznej koronarografii, lecz przed PCI. Badaniem objęto 4033 pacjentów z NSTEMI zakwalifikowanych do wczesnej strategii inwazyjnej. Mediana czasu od podania leku do interwencji wyniosła 4,3 h. Sześćdziesiąt dziewięć procent pacjentów poddano PCI, 6% wymagało rewaskularyzacji chirurgicznej, a pozostałych chorych leczono zachowawczo [164]. Po 7 dniach u pacjentów poddanych randomizacji do grupy, w której lek podawano wcześniej, nie obserwowano zmniejszenia częstości występowania pierwotnego punktu końcowego (tj. zgonu z przyczyn CV, kolejnego MI, udaru mózgu, pilnej rewaskularyzacji i ratunkowego zastosowania inhibitorów GP IIb/IIIa) [HR 1,02 (95% CI 0,84–1,25);  $p = 0,81$ ]. Nie stwierdzono również żadnych korzyści po 30 dniach [164]. Poważne krwawienia wg klasyfikacji TIMI w 7. dobie były istotnie częstsze w grupie chorych, których poddano wczesnemu leczeniu prasugrelem [wczesne leczenie 2,6% vs. bez wczesnego leczenia 1,4%; HR 1,90 (95% CI 1,19–3,02);  $p = 0,006$ ]. Argumenty za i przeciw wczesnemu leczeniu inhibitorami P2Y<sub>12</sub> w NSTEMI-ACS są wciąż przedmiotem dyskusji, a kwestia ta budzi kontrowersje [165, 166]. Ze względu na fakt, że jak dotąd nie ustalono optymalnego czasu zastosowania tikagreloru lub kłopidogrelu u pacjentów z NSTEMI-ACS, którzy zostali zakwalifikowani do strategii inwazyjnej, nie można formułować żadnych zaleceń dotyczących kwestii ewentualnego wczesnego podawania tych leków. Na podstawie wyników badania ACCOAST nie zaleca się wczesnego podawania prasugrelu. U pacjentów z NSTEMI-ACS zakwalifikowanych do leczenia zachowawczego i w przypadku braku przeciwwskazań zaleca się włączenie inhibitorów P2Y<sub>12</sub> (najlepiej tikagreloru) jak najszybciej po potwierdzeniu rozpoznania.

#### 5.2.4. Monitorowanie inhibitorów P2Y<sub>12</sub> (patrz Dodatek internetowy)

#### 5.2.5. Przedwczesne zakończenie doustnego leczenia przeciwplatekowego

Wstrzymanie doustnej terapii przeciwplatekowej może prowadzić do zwiększonego ryzyka nawrotu incydentów, zwłaszcza gdy nie zakończono zalecanego sposobu leczenia [176–178]. Przerwanie DAPT krótko po implantacji stentu zwiększa ryzyko zakrzepicy w stencie, szczególnie w pierwszym miesiącu po zaprzestaniu terapii [178]. Zaprzestanie DAPT przed operacją kardiologiczną omówiono w punktach 5.6.6.1. (Dodatek internetowy) i 5.6.6.2. W przypadku operacji niekardiologicznej, która nie może być przełożona na później, akceptowalny minimalny okres DAPT wynosi, odpowiednio, minimum 1 i 3 miesiące w przypadku stentów metalowych (BMS) i stentów DES nowej generacji [179]. W tej sytuacji należy przeprowadzać zabiegi operacyjne w szpitalach z ciągłym dostępem do pracowni hemodynamicznej w celu natychmiastowego leczenia pacjenta w razie wystą-

wienia okołoperacyjnego MI [179]. Jeśli przerwanie DAPT okazuje się konieczne z powodu pilnego zabiegu wysokiego ryzyka (np. neurochirurgicznego) lub w przypadku poważnego krwawienia, którego nie daje się opanować środkami działającymi miejscowo, nie można zaproponować alternatywnej terapii dla DAPT w celu zapobiegania zakrzepicy w stencie. Postulowano stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej (LMWH), lecz nie ma dowodów skuteczności leczenia w tym wskazaniu [180]. Jeżeli to możliwe, należy kontynuować podawanie ASA, ponieważ wczesne zaprzestanie stosowania dwóch leków przeciwplatekowych jeszcze bardziej zwiększa ryzyko zakrzepicy w stencie. U pacjentów poddawanych operacji niekardiologicznej w trybie elektywnym należy zaprzestać stosowania tikagreloru i kłopidogrelu 5 dni przed operacją. Przerwa w podawaniu leku powinna być wydłużona w przypadku prasugrelu do 7 dni, chyba że pacjent jest obciążony wysokim ryzykiem zakrzepicy w stencie [179]. W opisanej wyżej sytuacji konieczne jest podjęcie decyzji przez wielodyscyplinarny zespół w celu określenia najlepszej strategii postępowania. Dłuższe okresy przerwy w podawaniu leków (np. 7 dni w przypadku tikagreloru i 10 dni w przypadku kłopidogrelu lub prasugrelu) mogą być wskazane przy zabiegach chirurgicznych ekstremalnie wysokiego ryzyka krwawienia (np. w niektórych operacjach neurochirurgicznych). U pacjentów z NSTEMI-ACS ryzyko krwawienia związane z leczeniem operacyjnym należy zestawić z ryzykiem nawrotu incydentów niedokrwienych związanych z przerwaniem terapii. Kluczowymi elementami dyskusji są: typ operacji, ryzyko niedokrwienia, zaawansowanie CAD, czas od wystąpienia ostrego epizodu, a u pacjentów poddanych PCI — czas od wykonania procedury i rodzaj implantowanych stentów. Wybrani pacjenci, którzy wymagają operacji niekardiologicznej po niedawno przebytej implantacji stentów, mogą odnosić korzyść z leczenia pomostowego drobnocząsteczkowymi inhibitorami GP IIb/IIIa (tj. tirofibanem lub eptifibatydem), po zaprzestaniu stosowania inhibitorów P2Y<sub>12</sub>, natomiast kangrelor testowano w leczeniu pomostowym do CABG [181, 182]. U pacjentów poddanych DAPT, po przebyciu NSTEMI-ACS leczonym zachowawczo, można przerwać stosowanie inhibitorów P2Y<sub>12</sub>. Należy zachęcać chirurgów do operowania pacjentów stosujących DAPT, jeśli ryzyko krwawienia w trakcie procedury jest niskie do umiarkowanego. Należy dążyć do poprawy przestrzegania przez chorych zaleceń stosowania DAPT poprzez edukację pacjentów, ich krewnych i lekarzy w celu zapobiegania zdarzeniom CV, których można uniknąć.

#### 5.2.6. Czas trwania podwójnej terapii przeciwplatekowej

W badaniu *Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE)* stwierdzono, że stosowanie DAPT z ASA i kłopidogrelem przez rok u pacjentów z NSTEMI-ACS jest korzystniejsze niż podawanie samego ASA, niezależnie od strategii rewaskularyzacji i rodzaju stentu. W badaniach



TRITON-TIMI 38 i PLATO wykazano przewagę schematów leczenia prasugrelem i tikagrelorem w porównaniu z kłopidogrelem [138, 148, 153]. W badaniu *Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation* (CREDO), obejmującym 2116 pacjentów zaobserwowano, że roczna terapia DAPT z zastosowaniem kłopidogrelu wiązała się z 26,9-procentowym RRR zgonu, MI lub udaru mózgu (8,6% vs. 11,8%; 95% CI 3,9–44,4;  $p = 0,02$ ) w porównaniu z 1-miesięcznym leczeniem DAPT [183]. Badana populacja składała się z pacjentów ze stabilną CAD i NSTEMI-ACS niskiego ryzyka poddawanych PCI (każda grupa po 50%). Nie obserwowano żadnych zależności między statusem klinicznym i DAPT.

Dowody, które potwierdzałyby korzyści z wydłużenia DAPT po implantacji DES do ponad roku u pacjentów z NSTEMI-ACS, są ograniczone (dodatkowa tab. 9, patrz Dodatek internetowy).

**Dodatkowa Tabela 9 (patrz Dodatek internetowy). Główne cechy opublikowanych badań randomizowanych służących ocenie różnych okresów trwania podwójnego (doustnego) leczenia przeciwplatekowego (DAPT) po przebiegu początkowej przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI)**

W badaniu DAPT randomizacji poddawano pacjentów, którzy nie doświadczyli niepożądanych zdarzeń w pierwszym roku po przebiegu PCI. Chorzy ci przez dodatkowe 18 miesięcy otrzymywali tienopirydynę (kłopidogrel/prasugrel) lub placebo [184]. Nieprzerwane leczenie tienopirydynami, w porównaniu z podawaniem placebo, powodowało zmniejszenie częstości zakrzepicy w stentach [0,4% vs. 1,4%; HR 0,29 (95% CI 0,17–0,48);  $p < 0,001$ ] oraz poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych i mózgowo-naczyniowych [4,3% vs. 5,9%; HR 0,71 (95% CI 0,59–0,85);  $p < 0,001$ ]. Częstość występowania MI była niższa w przypadku leczenia tienopirydynami w porównaniu ze stosowaniem placebo (2,1% vs. 4,1%; HR 0,47;  $p < 0,001$ ). Częstość zgonów z jakiegokolwiek przyczyny wynosiła 2,0% w grupie, która kontynuowała przyjmowanie tienopirydyn i 1,5% w grupie z przyjmującej placebo [HR 1,36 (95% CI 1,00–1,85);  $p = 0,05$ ]. Częstość umiarkowanych lub ciężkich krwawień uległa zwiększeniu w trakcie leczenia tienopirydynami [2,5% vs. 1,6%; HR 1,61 (95% CI 1,21–2,16),  $p = 0,001$ ] [184]. W metaanalizie obejmującej 32 287 pacjentów z 10 RCT porównano różnie długi okres stosowania DAPT [185]. U prawie 50% pacjentów występowała stabilna CAD. Badania stratyfikowano ze względu na długość DAPT w grupie kontrolnej w celu uniknięcia opcji 12-miesięcznego DAPT w obu badanych grupach. W rezultacie umożliwiło to porównanie wyników zarówno w krótkim, jak i dłuższym (tj. > 12 miesięcy) okresie trwania DAPT w stosunku do terapii trwającej 12 miesięcy. W porównaniu z 12-miesięczną DAPT krótszy okres leczenia wiązał się z istotnym zmniejszeniem częstości poważnych krwawień [OR 0,58 (95% CI 0,36–0,92);  $p = 0,02$ ]. Nie stwierdzono istotnych różnic w wynikach leczenia przeciwniedokrwiennego lub w występowaniu zakrzepicy w stencie, jednak nie można

było wykluczyć małego do umiarkowanego wzrostu częstości wymienionych wyżej zdarzeń. Wydłużony okres DAPT, w porównaniu z 12-miesięcznym leczeniem, powodował istotną redukcję częstości MI [OR 0,53 (95% CI 0,42–0,66);  $p < 0,001$ ] i zakrzepicy w stencie [OR 0,33 (95% CI 0,21–0,51);  $p < 0,001$ ], jednak wiązał się z częstszym występowaniem poważnych krwawień [OR 1,62 (95% CI 1,26–2,09);  $p < 0,001$ ]. Ponadto stwierdzono istotne zwiększenie śmiertelności ogólnej w grupie pacjentów, u których dłużej stosowano DAPT [OR 1,30 (95% CI 1,02–1,66);  $p = 0,03$ ]. Nie wykazano różnic między grupami w zakresie zgonów z przyczyn CV [185].

W badaniu *Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54* (PEGASUS-TIMI 54) randomizacji poddano 21 162 pacjentów po MI 1–3 lat wcześniej, do przyjmowania tikagreloru w dawce 90 mg 2 razy/dobę, tikagreloru w dawce 60 mg 2 razy/dobę lub placebo [186]. Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 33 miesiące w badaniu wykazano zmniejszoną częstość zgonów z przyczyn CV, MI lub udarów w przypadku zastosowania tikagreloru [HR 0,85 (95% CI 0,75–0,96);  $p = 0,008$  i HR 0,84 (95% CI 0,74–0,95);  $p = 0,004$ , odpowiednio, dla 90 mg i 60 mg tikagreloru vs. placebo]. Ponadto stwierdzono zwiększoną częstość poważnych krwawień (2,60% w przypadku 90 mg; 2,30% w przypadku 60 mg i 1,06% w przypadku placebo;  $p < 0,001$ ) [186]. Nie stwierdzono różnic w zakresie śmiertelności ogólnej między grupami. Co ważne, większość pacjentów rozpoczęła leczenie tikagrelorem po przerwaniu DAPT i wszyscy chorzy przeżyli MI (prewencja wtórna u chorych z grupy wysokiego ryzyka). Pacjentów z wywiadem przebytego udaru mózgu niedokrwiennego wykluczono z badania. Podsumowując, zaleca się stosowanie DAPT przez rok u pacjentów z NSTEMI-ACS. Na podstawie oceny indywidualnego ryzyka niedokrwienia i krwawień oraz w przypadku wskazań u wybranych chorych można skrócić (tj. 3–6 miesięcy) lub wydłużyć (tj. do 30 miesięcy) okres stosowania DAPT.

### 5.2.7. Inhibitory glikoproteiny IIb/IIIa

Dożylnie inhibitory GP IIb/IIIa blokują agregację płytek krwi poprzez hamowanie wiązania fibrynogenu ze zmienioną konformacyjnie i przez to aktywną formą receptora GP IIb/IIIa na dwóch przyległych płytkach [128]. W metaanalizie 6 RCT, obejmującej 29 570 pacjentów z NSTEMI-ACS, głównie leczonych zachowawczo, wykazano 9-procentowe RRR pod względem śmiertelności lub MI niezakończonym zgonem w przypadku zastosowania inhibitorów GP IIb/IIIa dodanych do heparynu (10,7% vs. 11,5%;  $p = 0,02$ ) [196]. U pacjentów poddawanych PCI obserwowano największą korzyść z zastosowania wyżej wymienionej grupy leków [10,5% vs. 13,6%; OR 0,74 (95% CI 0,57–0,96);  $p = 0,02$ ]. Zastosowanie inhibitorów GP IIb/IIIa wiązało się ze wzrostem częstości powikłań w postaci poważnych krwawień, bez istotnego wzrostu liczby

### Zalecenia dotyczące hamowania czynności płytek krwi w ostrych zespołach wieńcowych bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI-ACS)

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	Piśmiennictwo <sup>c</sup>
<b>Doustne leczenie przeciwplatekcyjne</b>			
U wszystkich pacjentów bez przeciwwskazań zaleca się stosowanie ASA w początkowej, doustnej dawce nasycającej <sup>d</sup> 150–300 mg (u pacjentów nie przyjmujących wcześniej kwasu acetylosalicylowego) i przewlekle w dawce podtrzymującej 75–100 mg/d., niezależnie od strategii leczenia	I	A	[129–132]
W połączeniu z kwasem acetylosalicylowym należy stosować inhibitor P2Y <sub>12</sub> przez 12 miesięcy, chyba że stwierdza się przeciwwskazania, takie jak nadmierne ryzyko krwawienia	I	A	[137, 148, 153]
<ul style="list-style-type: none"> <li>tikagrelor (180 mg — dawka nasycająca i następnie 90 mg 2 ×/d.) jest zalecany, jeśli nie stwierdzi się przeciwwskazań<sup>e</sup>, u wszystkich pacjentów z umiarkowanym i wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwienych (np. z podwyższonym stężeniem troponin sercowych), bez względu na początkową strategię leczenia i uwzględniając osoby, którym wcześniej podano kłopidogrel (należy go odstawić w momencie rozpoczęcia terapii tikagrelorem)</li> </ul>	I	B	[153]
<ul style="list-style-type: none"> <li>prasugrel (60 mg — dawka nasycająca i następnie 10 mg/d.) jest zalecany u pacjentów, którzy są zakwalifikowani do PCI, jeśli nie ma przeciwwskazań<sup>e</sup></li> </ul>	I	B	[148, 164]
<ul style="list-style-type: none"> <li>kłopidogrel (300–600 mg — dawka nasycająca i następnie 75 mg/d.) jest zalecany u pacjentów, którzy nie mogą przyjmować tikagreloru lub prasugrelu lub wymagają doustnego leczenia przeciwkrzepliwego</li> </ul>	I	B	[137]
Podawanie inhibitora P2Y <sub>12</sub> przez krótszy okres, wynoszący 3–6 miesięcy, po implantacji DES można rozważyć u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem krwawienia	IIb	A	[187–189, 192]
Nie zaleca się podawania prasugrelu pacjentom z nieznaną anatomią tętnic wieńcowych	III	B	[164]
<b>Dożylne leczenie przeciwplatekcyjne</b>			
W sytuacjach ratunkowych lub w razie powikłań zakrzepowych należy rozważyć zastosowanie inhibitorów GP IIb/IIIa podczas PCI	IIa	C	
U pacjentów nieprzyjmujących wcześniej inhibitora P2Y <sub>12</sub> i poddawanych PCI można rozważyć podanie kangreloru	IIb	A	[158–161]
Nie należy podawać inhibitorów GP IIb/IIIa pacjentom z nieznaną anatomią tętnic wieńcowych	III	A	[198, 199]
<b>Długotrwałe hamowanie P2Y<sub>12</sub></b>			
Podawanie inhibitora P2Y <sub>12</sub> w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym przez > rok może być rozważone po uważnej ocenie ryzyka niedokrwienia i krwawienia u danego pacjenta	IIb	A	[184, 186]
<b>Zalecenia ogólne</b>			
U pacjentów obciążonych wyższym niż przeciętne ryzykiem krwawienia z przewodu pokarmowego (tj. wrzód trawienny/krwawienie w wywiadzie, terapia przeciwkrzepliwą, długotrwałe przyjmowanie NSAID/glikokortykosteroidów albo dwa lub więcej z wymienionych: wiek ≥ 65 lat, dyspepsja, choroba refluksowa przełyku, infekcja <i>Helicobacter pylori</i> , przewlekle spożywanie alkoholu) zaleca się stosowanie inhibitora pompy protonowej w połączeniu z DAPT	I	B	[208, 209]
U pacjentów przyjmujących inhibitory P2Y <sub>12</sub> , którzy muszą być poddani elektrycznej poważnej operacji niekardiologicznej <sup>f</sup> , należy rozważyć przełożenie zabiegu o ≥ 5 dni po odstawieniu tikagreloru lub kłopidogrelu i o 7 dni w przypadku prasugrelu, jeśli jest to klinicznie możliwe, o ile pacjent nie jest obciążony wysokim ryzykiem wystąpienia zdarzeń niedokrwienych	IIa	C	
W przypadku niekardiologicznej procedury, która nie może być odroczone, lub w razie powikłań krwotocznych można rozważyć zaprzestanie podawania inhibitora P2Y <sub>12</sub> po okresie minimum 1 i 3 miesięcy od PCI z implantacją, odpowiednio, stentów BMS i DES nowej generacji	IIb	C	

ASA — kwas acetylosalicylowy; BMS — stent metalowy; DAPT — podwójne (doustne) leczenie przeciwplatekcyjne; DES — stent uwalniający lek; GP IIb/IIIa — glikoproteina IIb/IIIa; NSAID — niesteroidowe leki przeciwzapalne; PCI — przeszłokrotna interwencja wieńcowa

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

<sup>c</sup>Piśmiennictwo potwierdzające zalecenia

<sup>d</sup>Postać niepowlekania; 75–150 mg dożylnie, jeśli przyjęcie leku w postaci doustnej jest niemożliwe

<sup>e</sup>Przeciwwskazania do stosowania tikagreloru — przebyte krwotoki wewnątrzczaszkowe lub czynne krwawienie. Przeciwwskazania do stosowania prasugrelu — przebyte krwotoki wewnątrzczaszkowe, przebyte udary niedokrwienne lub przejściowy napad niedokrwienności (TIA) bądź czynne krwawienie; prasugrelu zasadniczo nie zaleca się pacjentom w wieku ≥ 75 lat lub z masą ciała < 60 kg

<sup>f</sup>W punkcie 5.6.6.2 wymieniono zalecenia dotyczące operacji kardiologicznej

**Tabela 10.** Dawkowanie inhibitorów glikoproteiny IIb/IIIa u pacjentów z prawidłową i upośledzoną funkcją nerek

Lek	Zalecenia			
	Prawidłowa funkcja nerek lub stadium 1.–2. CKD (eGFR $\geq$ 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Stadium 3. CKD (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Stadium 4. CKD (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Stadium 5. CKD (eGFR < 15 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )
<b>eptifibatid</b>	Bolus 180 $\mu$ g/kg mc. <i>i.v.</i> ; wlew <i>i.v.</i> 2 $\mu$ g/kg mc./min	Nie ma konieczności modyfikacji dawki w bolusie, zmniejszyć dawkę wlewu do 1 $\mu$ g/kg mc./min, jeśli eGFR < 50 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Niezalecany	Niezalecany
<b>tirofiban</b>	Bolus 25 mg/kg mc. lub 10 $\mu$ g/kg mc. <i>i.v.</i> ; wlew <i>i.v.</i> 0,15 $\mu$ g/kg mc./min	Nie ma konieczności modyfikacji dawki	Nie ma konieczności modyfikacji dawki w bolusie, zmniejszyć dawkę wlewu do 0,05 $\mu$ g/kg mc./min	Niezalecany
<b>abciximab</b>	Bolus 0,25 mg/kg mc. <i>i.v.</i> ; wlew <i>i.v.</i> 0,125 $\mu$ g/kg mc./min (maks. 10 $\mu$ g/min)	Nie ma szczegółowych zaleceń dotyczących stosowania abciximabu ani modyfikowania jego dawki w przypadku niewydolności nerek. Konieczna jest ostrożna ocena ryzyka krwawienia		

CKD — przewlekła choroba nerek; eGFR — szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej; *i.v.* — dożylnie

Zalecenia dotyczące stosowania leków wymienionych w tabeli mogą się różnić zależnie od dokładnych wskazań dotyczących leku w kraju, gdzie jest stosowany

krwotoków wewnątrzczaszkowych. Wiele z tych badań poprzedziło rutynowe stosowanie inhibitorów P2Y<sub>12</sub>. Względna skuteczność prasugrelu i tikagreloru w badaniach klinicznych była podobna u pacjentów otrzymujących i nieotrzymujących inhibitorów GP IIb/IIIa; nie przeprowadzono natomiast prospektywnej analizy skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów GP IIb/IIIa jako leków dołączanych do inhibitorów P2Y<sub>12</sub> [153, 197]. U pacjentów leczonych prasugrelem lub tikagrelorem należy ograniczyć stosowanie inhibitorów GP IIb/IIIa do sytuacji ratunkowych lub powikłań zakrzepowych podczas PCI. Dawkowanie u pacjentów z upośledzoną funkcją nerek przedstawiono w tabeli 10. W punktach 5.2.7.1.–5.2.7.3. można znaleźć dodatkowe informacje na temat inhibitorów GP IIb/IIIa. W punkcie 5.8.7.1. omówiono małopłytkowość związaną ze stosowaniem inhibitorów GP IIb/IIIa (całość uwzględniono w Dodatku internetowym).

#### 5.2.7.1. Wcześniejsze (ang. *upstream*) a związane z procedurą podawanie leku (patrz Dodatek internetowy)

#### 5.2.7.2. Połączenie z inhibitorami P2Y<sub>12</sub> (patrz Dodatek internetowy)

#### 5.2.7.3. Dodatkowe leczenie przeciwkrzepliwe (patrz Dodatek internetowy)

#### 5.2.8. *Worapaksar* (patrz Dodatek internetowy)

#### 5.2.9. Zalecenia dotyczące hamowania czynności płytek krwi w ostrych zespołach wieńcowych bez uniesienia odcinka ST

### 5.3. LECZENIE PRZECIWKRZEPLIWE

#### 5.3.1. Leczenie przeciwkrzepliwe w ostrej fazie

Leki przeciwkrzepliwe są stosowane w celu hamowania powstawania trombin i/lub jej działania. W ten sposób zmniejszają one częstość zdarzeń związanych ze skrzeplinami. Istnieją dowody, że leki przeciwkrzepliwe są skuteczne w zmniejszaniu częstości zdarzeń niedokrwiennych w NSTE-ACS i że połączenie z inhibitorami płytek jest skuteczniejsze niż stosowanie każdej z wyżej wymienionych grup leków osobno [210]. Szereg leków przeciwkrzepliwych działających na różnych poziomach kaskady krzepnięcia zaakceptowano do stosowania lub są aktualnie przedmiotem badań w tym wskazaniu (ryc. 4). W tabeli 11 przedstawiono dawki leków przeciwkrzepliwych u pacjentów z upośledzoną funkcją nerek.

#### 5.3.1.1. Heparyna niefrakcjonowana

Heparyna niefrakcjonowana (UFH) ma profil farmakokinetyczny charakteryzujący się znaczną zmiennością międzyosobniczą i wąskim przedziałem terapeutycznym. Zaleca się podawanie leku *i.v.* w dawce skorygowanej względem masy ciała, w początkowym bolusie wynoszącym 60–70 jm./kg mc. do maksymalnej dawki 5000 jm. Następnie należy podawać lek we wlewie w dawce 12–15 jm./kg mc./h, aż do maksymalnej dawki 1000 jm./h. Poziom antykoagulacji jest zwykle monitorowany w laboratorium przy pracowni hemodynamicznej za pomocą oznaczeń czasu krzepnięcia po aktywacji (ACT) lub oceniany w innym miejscu poprzez określenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji [aPTT; przedział terapeutyczny wynosi 50–75 s, co przekłada się na 1,5–2,5-krotne wydłużenie względem górnej granicy normy (ULN)]. W aspekcie niedługiego oczekiwania na ko-

**Tabela 11.** Dawkowanie leków przeciwkrzepliwych u pacjentów z prawidłową i upośledzoną funkcją nerek

Lek	Zalecenia		
	Prawidłowa funkcja nerek lub stadium 1.–3. CKD (eGFR $\geq$ 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Stadium 4. CKD (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Stadium 5. CKD (eGFR < 15 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )
<b>heparyna niefrakcjonowana</b>	Przed koronarografią: 60–70 jm./kg mc. <i>i.v.</i> (maks. 5000 jm.) i wlew (12–15 jm./kg mc./h) (maks. 1000 jm./h), docelowy aPTT 1,5–2,5-krotność normy Podczas PCI: 70–100 jm./kg mc. <i>i.v.</i> (50–70 jm./kg mc., jeśli są również stosowane inhibitory glikoproteiny IIb/IIIa)	Bez modyfikacji dawki	Bez modyfikacji dawki
<b>enoksaparyna</b>	1 mg/kg mc. s.c. 2 $\times$ /d.	1 mg/kg mc. s.c. raz/d.	Niezalecana
<b>fondaparinux</b>	2,5 mg s.c. 1 $\times$ /d.	Niezalecany, jeśli eGFR < 20 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Niezalecany
<b>biwalirudyna</b>	Bolus <i>i.v.</i> 0,75 mg/kg mc., wlew 1,75 mg/kg mc./h	Nie ma konieczności modyfikacji dawki w bolusie, zmniejszyć prędkość wlewu do 1 mg/kg mc./h	W przypadku dializ bez modyfikacji dawki w bolusie, zmniejszyć prędkość wlewu do 0,25 mg/kg mc./h

aPTT — czas częściowej tromboplastyny po aktywacji; CKD — przewlekła choroba nerek; eGFR — szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej; jm. — jednostki międzynarodowe; *i.v.* — dożylnie; PCI — przeszskórna interwencja wieńcowa; s.c. — podskórnice

Zalecenia dotyczące stosowania leków wymienionych w tabeli mogą się różnić zależnie od dokładnych wskazań dotyczących leku w kraju, gdzie jest stosowany

ronarografię i krótkiego pobytu w szpitalu mimo spójnych dowodów na wyższe ryzyko krwawienia w porównaniu z innymi strategiami UFH pozostaje powszechnie stosowanym lekiem przeciwkrzepliwym u pacjentów z NSTE-ACS [211]. W przypadku PCI podaje się bolus *i.v.* UFH albo pod kontrolą ACT (w zakresie 250–350 s lub 200–250 s, jeśli stosuje się również inhibitory GP IIb/IIIa) albo w odniesieniu do masy ciała (zwykle 70–100 jm./kg mc. lub 50–70 jm./kg mc. w połączeniu z inhibitorem GP IIb/IIIa) [212, 213]. Należy zaprzestać stosowania UFH po PCI, chyba że istnieje wskazanie do utrzymania leczenia związane z procedurą lub ze stanem pacjenta. W punkcie 5.8.7.2 omówiono kwestię małopłytkowości wywołanej heparyną (HIT).

### 5.3.1.2. Heparyna drobnocząsteczkowa

Heparyna drobnocząsteczkowa (LMWH) charakteryzuje się lepszą przewidywalnością zależności dawka–efekt niż UFH i rzadziej powoduje HIT. Najczęściej stosowanym lekiem w NSTE-ACS jest enoksaparyna, którą podaje się w dawce podskórnej 1 mg/kg mc. 2 razy/dobę. W przypadku gdy eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, dawkę należy zmniejszyć do 1 mg/kg mc. raz/dobę. Pacjentom z eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nie należy podawać LMWH. Nie jest konieczne monitorowanie aktywności anty-Xa, z wyjątkiem pacjentów z upośledzoną funkcją nerek (eGFR 15–30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) lub masą ciała > 100 kg. U pacjentów z NSTE-ACS, którym ostatnią podskórną dawkę enoksaparyny podano w okresie < 8 h przed PCI, nie zaleca się stosowania dodatkowych dawek enoksaparyny w trakcie PCI. Jeśli ostatnie podanie enoksaparyny nastąpiło  $\geq$  8 h przed PCI, to

zaleca się zastosowanie dodatkowej dawki 0,3 mg/kg mc. *i.v.* w bolusie [214, 215]. Zdecydowanie odradza się włączanie innego leku przeciwkrzepliwego w trakcie PCI [216]. Metaanaliza obejmująca wszystkie badania służące porównaniu enoksaparyny z UFH w ACS wykazała marginalnie istotną redukcję częstości złożonego punktu końcowego w postaci zgonu lub MI po 30 dniach na korzyść enoksaparyny [10% vs. 11%; OR 0,90 (95% CI 0,81–0,996); p = 0,043]. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pod względem częstości poważnych krwawień [6,3% w przypadku enoksaparyny vs. 5,4% w przypadku UFH; OR 1,13 (95% CI 0,84–1,54)] po 7 dniach [217]. W metaanalizie obejmującej 23 badania i 30 966 pacjentów potwierdzono bezpieczeństwo i skuteczność enoksaparyny w porównaniu z UFH podczas PCI, z istotnym zmniejszeniem śmiertelności [RR 0,66 (95% CI 0,57–0,76); p < 0,001], złożonego punktu w postaci zgonu lub MI [RR 0,68 (95% CI 0,57–0,81); p < 0,001], powikłań MI [RR 0,75 (95% CI 0,60–0,85); p < 0,001] i poważnych krwawień [RR 0,80 (95% CI 0,68–0,95); p = 0,009] [211].

### 5.3.1.3. Fondaparinux

Fondaparinux — pozajelitowy selektywny inhibitor czynnika Xa — jest syntetycznym pentasacharydem, który wiąże się odwracalnie, niekowalencyjnie i z wysokim powinowactwem z antytrombiną, zapobiegając tym samym powstawaniu trombiny (ryc. 4). Związek ten wykazuje 100-procentową biodostępność po podaniu podskórnym, z okresem połowicznej eliminacji leku wynoszącym 17 h, co umożliwia dawkowanie raz na dobę. Nie jest konieczne monitorowanie aktywności anty-Xa ani modyfikacja dawki.

Lek nie powoduje wystąpienia HIT. W NSTEMI-ACS zalecana dawka wynosi 2,5 mg/dobę. Ze względu na eliminację leku przez nerki fondaparinux jest przeciwwskazany, jeśli eGFR wynosi  $< 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. W badaniu *fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischaemic Syndromes* (OASIS-5), do którego włączono 20 078 pacjentów z NSTEMI-ACS, wykazano, że fondaparinux w dawce 2,5 mg s.c. raz/dobę nie był gorszy od enoksaparyny w odniesieniu do zdarzeń niedokrwiennych [zgon, MI lub oporne niedokrwienie po 9 dniach; HR 1,01 (95% CI 0,90–1,13);  $p = 0,007$ ]. Ponadto fondaparinux powodował zmniejszenie o połowę liczby krwawień wewnętrznych [HR 0,52 (95% CI 0,44–0,61);  $p < 0,001$ ] i istotnie obniżał śmiertelność 30-dniową [2,9% vs. 3,5%; HR 0,83 (95% CI 0,71–0,97);  $p < 0,02$ ] i po 6 miesiącach [5,8% vs. 6,5%; HR 0,89 (95% CI 0,80–1,00);  $p < 0,05$ ] [218]. W podgrupie pacjentów poddanych PCI ( $n = 6239$ ) zaobserwowano istotnie mniejszą częstość poważnych powikłań krwotocznych (w tym związanych z miejscem dostępu naczyniowego) po 9 dniach w grupie leczonej fondaparinuxem w porównaniu z leczonymi enoksaparyną [2,3% vs. 5,1%; HR 0,45 (95% CI 0,34–0,59);  $p < 0,001$ ] [203]. Czas od wstrzyknięcia ostatniej dawki fondaparinuxu (odpowiednio 1,6% vs. 1,3% dla okresu  $< 6$  h vs.  $> 6$  h) do przeprowadzenia interwencji nie miał istotnego wpływu na częstość poważnych krwawień. Częściej obserwowano wykrzepianie na cewniku w przypadku zastosowaniu fondaparinuxu (0,9%) niż enoksaparyny (0,4%), lecz powikłanie to było eliminowane dzięki wstrzyknięciu empirycznie ustalonej dawki UFH w czasie PCI. W dalszych badaniach wykazano, że wskazane jest podanie standardowego bolusa UFH *i.v.* w czasie PCI pacjentom leczonym wcześniej fondaparinuxem [219]. Analiza służąca ocenie podawania fondaparinuxu w porównaniu z LMWH 40 616 pacjentom z NSTEMI z dużego skandynawskiego rejestru dowiodła zmniejszenia śmiertelności wewnętrznej [OR 0,75 (95% CI 0,63–0,89)] i powikłań krwotocznych [OR 0,54 (95% CI 0,42–0,70)] związanych ze stosowaniem fondaparinuxu, lecz przewagi tej nie obserwowano po 30 dniach ani 6 miesiącach [220]. Podsumowując, uważa się, że fondaparinux jako parenteralny antykoagulant cechuje najbardziej korzystny profil skuteczność–bezpieczeństwo i jest on zalecany bez względu na strategię leczenia, chyba że pacjenta zakwalifikowano do pilnej koronarografii.

#### 5.3.1.4. Biwalirudyna

Biwalirudyna łączy się bezpośrednio z trombiną i w ten sposób hamuje, indukowane przez trombinę, przekształcenie fibrynogenu w fibrynę. Lek powoduje inaktywację trombiny związanej z fibryną, jak również w fazie płynnej (ryc. 4). Ze względu na fakt, że lek nie łączy się z białkami osocza, jego działanie przeciwkrzepliwie jest bardziej przewidywalne niż działanie UFH. Biwalirudyna jest eliminowana przez nerki, a jej okres półtrwania wynosi 25 min po zaprzestaniu wlewu. Aktywność przeciwkrzepliwą biwalirudyny dobrze

koreluje z wartościami aPTT i ACT. W badaniu ACUITY obejmującym 13 819 pacjentów z NSTEMI-ACS obciążonych umiarkowanym do wysokiego ryzykiem, których zakwalifikowano do leczenia inwazyjnego, podawano biwalirudynę w dawce 0,1 mg/kg mc. *i.v.* w bolusie, a następnie we wlewie w dawce 0,25 mg/kg mc./h [205]. U pacjentów poddawanych PCI stosowano dodatkowe wstrzyknięcie *i.v.* biwalirudyny w dawce 0,5 mg/kg mc. przed procedurą, a dawkę wlewu zwiększano do 1,75 mg/kg mc./h przed PCI i zatrzymywano na zakończenie procedury. Pacjentów poddano randomizacji do 1 z 3 niezaślepionych sposobów leczenia — UFH lub LMWH oraz inhibitorem GP IIb/IIIa, biwalirudyną oraz inhibitorem GP IIb/IIIa lub biwalirudyną z ratunkowym zastosowaniem inhibitora GP IIb/IIIa. Nie wykazano istotnych różnic między UFH/LMWH i dodatkowo inhibitorem GP IIb/IIIa w porównaniu z biwalirudyną i dodatkowo inhibitorem GP IIb/IIIa w zakresie złożonego punktu końcowego w odniesieniu do niedokrwienia po 30 dniach [zgon, MI lub nieplanowana rewaskularyzacja z powodu niedokrwienia; odpowiednio 7,3% vs. 7,7%; RR 1,07 (95% CI 0,92–1,23);  $p = 0,39$ ] lub poważnych krwawień [5,7% vs. 5,3%; RR 0,93 (95% CI 0,78–1,10);  $p = 0,38$ ]. Biwalirudyna w połączeniu z ratunkowym zastosowaniem inhibitorów GP IIb/IIIa nie była gorsza niż UFH/LMWH w połączeniu z inhibitorem GP IIb/IIIa w zakresie złożonego punktu w postaci niedokrwienia [7,8% vs. 7,3%; RR 1,08 (95% CI 0,93–1,24);  $p = 0,32$ ], lecz charakteryzowała się istotnie niższym odsetkiem poważnych krwawień [3,0% vs. 5,7%; RR 0,53 (95% CI 0,43–0,65);  $p < 0,001$ ]. U pacjentów nieleczonych kłopotogrelem przed PCI pacjentów obserwowano istotnie więcej zdarzeń niedokrwiennych w grupie leczonych biwalirudyną niż u otrzymujących UFH/LMWH oraz dodatkowo inhibitor GP IIb/IIIa [9,1% vs. 7,1%; RR 1,29 (95% CI 1,03–1,63)] [221, 222]. Porównywalne wyniki zaobserwowano w podobnie zaprojektowanym badaniu *Intracoronary Stenting and Anti-thrombotic Regimen — Rapid Early Action for Coronary Treatment 4* (ISAR-REACT 4) [223]. W badaniu ISAR-REACT 3, jedynym jak dotychczas, w którym bezpośrednio (*head-to-head*) porównano biwalirudynę i UFH (140  $\mu$ m./kg mc.), oceniono 4570 pacjentów z stabilną CAD, jak również chorych z NSTEMI-ACS i ujemnymi biomarkerami, poddawanych PCI. W badaniu wykazano porównywalne odsetki zgonów, MI i pilnej rewaskularyzacji po 30 dniach [5,9% w grupie leczonej biwalirudyną vs. 5,0% w grupie leczonej UFH; OR 1,16 (95% CI 0,91–1,49);  $p = 0,23$ ], a także zmniejszenie odsetka krwawień [3,1% vs. 4,6%; OR 0,66 (95% CI 0,49–0,90);  $p = 0,008$ ] [224].

#### 5.3.2. Leczenie przeciwkrzepliwie po ostrej fazie

W 2 badaniach III fazy porównano nowe leki przeciwkrzepliwie niebędące antagonistami witaminy K (NOAC) (na ryc. 4 przedstawiono mechanizm działania) z placebo u pacjentów po niedawnym ACS, leczonych ASA i kłopotogrelem, bez migo-

tania przedśionków lub innych wskazań do stosowania doustnej antykoagulacji (OAC). W badaniu *Apixaban for Prevention of Acute Ischaemic Events 2* (APPRAISE 2) porównano wyniki leczenia doustnym inhibitorem czynnika X, apixabanem, w dawce 5 mg 2 razy/dobę w porównaniu ze stosowaniem placebo w połączeniu ze standardowym leczeniem przeciwplateletowym po ACS. Badanie przerwano przedwcześnie (mediana 8 miesięcy) ze względu na znacząco podwyższone ryzyko poważnych krwawień, z krwotokami wewnątrzczaszkowymi włącznie, bez widocznych korzyści w zakresie zdarzeń niedokrwienych [225]. Badanie *Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Aspirin with or without Thienopyridine Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome — Thrombolysis in Myocardial Infarction* (ATLAS ACS 2-TIMI 51) doprowadziło do zatwierdzenia riwaroksabanu (2,5 mg 2 ×/d.) przez *European Medicines Agency* (EMA) u pacjentów z NSTEMI i STEMI po ustąpieniu ostrej fazy choroby [226]. W badaniu tym u 15 526 pacjentów po ACS porównano riwaroksaban w dawce 2,5 mg lub 5 mg 2 razy/dobę (inaczej niż w migotaniu przedśionków, w przypadku którego stosuje się dawkę 20 mg raz/d.) z placebo. U 50% chorych rozpoznano NSTEMI-ACS, a 93% pacjentów otrzymało w czasie randomizacji kłopidogrel w połączeniu z ASA. Wykluczono chorych z udarem niedokrwinnym/TIA w wywiadzie. Po średnim okresie obserwacji wynoszącym 13 miesięcy częstość wystąpienia pierwotnego punktu końcowego w postaci zgonu z przyczyn CV, MI lub udaru mózgu wyniosła 10,7% w przypadku stosowania placebo, 9,1% w przypadku leczenia riwaroksabanem w dawce 2,5 mg [HR 0,84 (95% CI 0,72–0,97); p = 0,02] i 8,8% w przypadku leczenia riwaroksabanem w dawce 5 mg [HR 0,85 (95% CI 0,73–0,98); p = 0,03], bez interakcji między podtypami ACS. Odsetki potwierdzonej, prawdopodobnej i możliwej zakrzepicy w stentach wynosiły 2,2% i 2,3%, odpowiednio, w odniesieniu do 2,5 mg i 5 mg riwaroksabanu w porównaniu z 2,9% w przypadku stosowania placebo (odpowiednio p = 0,02 i p = 0,04). Odsetek zgonów z przyczyn CV był istotnie niższy w przypadku leczenia riwaroksabanem w dawce 2,5 mg w porównaniu ze stosowaniem placebo [2,7% vs. 4,1%; HR 0,66 (95% CI 0,51–0,86); p = 0,002], lecz obserwacja ta nie potwierdziła się dla riwaroksabanu w dawce 5 mg (4%). Poważne krwawienia, niezwiązane z CABG, wystąpiły u 1,8% i 2,4%, odpowiednio, w odniesieniu do 2,5 mg i 5 mg riwaroksabanu, w porównaniu z 0,6% w przypadku stosowania placebo [HR 3,46 dla riwaroksabanu w dawce 2,5 mg (95% CI 2,08–5,77); p < 0,001; HR 4,47 dla riwaroksabanu w dawce 5 mg (95% CI 2,71–7,36); p < 0,001]. Odsetek krwawień wewnątrzczaszkowych wyniósł 0,4% w przypadku dawki 2,5 mg i 0,7% w przypadku 5 mg riwaroksabanu w porównaniu z 0,2% w przypadku placebo [HR 2,83 (95% CI 1,02–7,86); p = 0,04 dla 2,5 mg; HR 3,74 (95% CI 1,39–10,07), p = 0,005 dla 5 mg] [226]. Riwaroksaban w dawce 2,5 mg 2 razy/dobę nie jest zalecany u pacjen-

tów leczonych tikagrelor lub prasugrelem, ale można go rozważyć w połączeniu z ASA i kłopidogrelem u pacjentów z NSTEMI, u których istnieje wysokie ryzyko niedokrwienia oraz niskie ryzyko krwawienia, jeśli tikagrelor i prasugrel są niedostępne. Riwaroksaban jest przeciwwskazany u pacjentów z wywiadem udaru niedokrwinnego/TIA, a w przypadku chorych > 75. roku życia lub z masą ciała < 60 kg należy zachować ostrożność.

### 5.3.3. Zalecenia dotyczące leczenia przeciwkrzepliowego w ostrych zespołach wieńcowych bez uniesienia odcinka ST

#### Zalecenia dotyczące leczenia przeciwkrzepliowego w ostrych zespołach wieńcowych bez uniesienia odcinka ST

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	Piśmien- nictwo <sup>c</sup>
Z chwilą ustalenia rozpoznania zaleca się zastosowanie pozajelitowej antykoagulacji, zależnie od ryzyka niedokrwienia i krwawienia	I	B	[227]
Zaleca się stosowanie fondaparinuxu (2,5 mg s.c./d.), który cechuje się najlepszym stosunkiem skuteczność–bezpieczeństwo bez względu na przyjętą strategię leczenia	I	B	[218, 228, 229]
Biwalirudyna (0,75 mg/kg mc. i.v. w bolusie i następnie 1,75 mg/kg mc./h przez okres do 4 h po zabiegu) jest zalecana jako alternatywa dla UFH stosowanej w połączeniu z inhibitorami GP IIb/IIIa w trakcie PCI	I	A	[205, 222, 223]
U pacjentów poddawanych PCI, którzy nie otrzymali żadnego leku przeciwkrzepliowego, zaleca się podanie UFH w dawce 70–100 j.m./kg mc. i.v. (50–70 j.m./kg mc., jeśli stosowana łącznie z inhibitorami GP IIb/IIIa)	I	B	[219, 229]
U pacjentów przyjmujących fondaparinux (2,5 mg s.c./d.) poddawanych PCI zaleca się podanie w trakcie procedury pojedynczej dawki UFH w bolusie i.v. (70–85 j.m./kg mc. lub 50–60 j.m./kg mc. w przypadku łącznego zastosowania inhibitorów GP IIb/IIIa)	I	B	[219]

→

**Zalecenia dotyczące leczenia przeciwkrzepliwego w ostrych zespołach wieńcowych bez uniesienia odcinka ST (cd.)**

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	Piśmiennictwo <sup>c</sup>
W przypadku gdy fondaparinux jest niedostępny, zaleca się zastosowanie enoksaparyny (1 mg/kg mc. s.c. 2 x/d.) lub UFH	I	B	[218, 230]
U pacjentów wcześniej leczonych s.c. enoksaparyną należy rozważyć jej zastosowanie jako leku przeciwkrzepliwego podczas PCI	IIa	B	[211]
Po początkowym leczeniu za pomocą UFH można rozważyć dodatkowe bolusy i.v. UFH pod kontrolą ACT w trakcie PCI	IIb	B	[231]
Po PCI należy rozważyć zaprzestanie leczenia przeciwkrzepliwego, chyba że istnieją inne wskazania do stosowania antykoagulacji	IIa	C	
Nie zaleca się zamiennego stosowania UFH i LMWH	III	B	[216]
U pacjentów z NSTEMI bez wcześniejszego udaru mózgu/TIA i obciążonych wysokim ryzykiem niedokrwinnym, jak również niskim ryzykiem krwawienia, którzy otrzymują kwas acetylosalicylowy i klopidogrel, po zaprzestaniu podawania antykoagulacji pozajelitowej można rozważyć zastosowanie riwaroksabanu w małej dawce (2,5 mg 2 x/d. przez ok. rok)	IIb	B	[226]

ACT — czas krzepnięcia po aktywacji; GP IIb/IIIa — glikoproteina IIb/IIIa; i.v. — dożylnie; LMWH — heparyna drobnocząsteczkowa; NSTEMI — zawał serca bez uniesienia odcinka ST; PCI — przeszłokórna interwencja wieńcowa; s.c. — podskórnie; TIA — przejściowy napad niedokrwiny; UFH — heparyna niefrakcjonowana

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

<sup>c</sup>Piśmiennictwo potwierdzające zalecenia

#### 5.4. DOUSTNE LECZENIE PRZECIWPŁYTKOWE U PACJENTÓW WYMAGAJĄCYCH DŁUGOTRWALEGO STOSOWANIA DOUSTNYCH ANTYKOAGULANTÓW

##### 5.4.1. Pacjenci poddawani przezskórnej interwencji wieńcowej

Od 6% do 8% pacjentów poddawanych PCI ma wskazania do długotrwałego leczenia OAC za pomocą VKA lub NOAC ze względu na różne choroby, takie jak migotanie przedsionków, mechaniczne zastawki serca lub żylna choro-

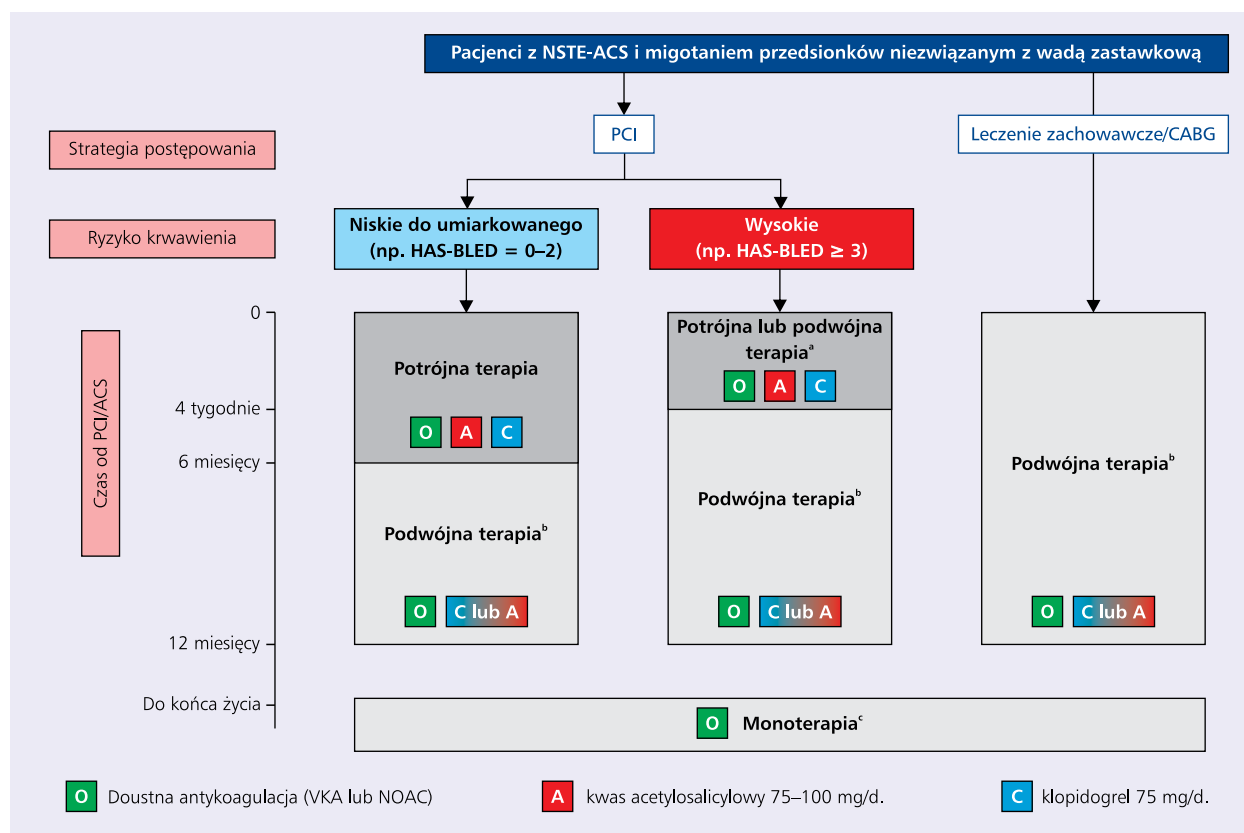
**Tabela 12.** Proponowane strategie obniżenia ryzyka krwawienia związanego z przeszłokórą interwencją wieńcową (PCI)

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dawki leków przeciwkrzepliwych dostosowane do masy ciała i funkcji nerek, zwłaszcza u kobiet i osób w podeszłym wieku</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Preferowany dostęp przez tętnicę promieniową</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibitory pompy protonowej u pacjentów stosujących DAPT, obciążonych wyższym niż przeciętne ryzykiem krwawienia z przewodu pokarmowego (tj. wywiad wrzodów żołądkowo-jelitowych/krwawienia, leczenie przeciwkrzepliwie, długotrwałe stosowanie NSAID/glikokortykosteroidów lub <math>\geq 2</math> spośród wymienionych: wiek <math>\geq 65</math> lat, dyspepsja, choroba refluksowa przełyku, infekcja <i>Helicobacter pylori</i> i przewlekłe spożywanie alkoholu)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów przyjmujących OAC <ul style="list-style-type: none"> <li>— Wykonywanie PCI bez zaprzestania podawania VKA lub NOAC</li> <li>— U pacjentów przyjmujących VKA niepodawanie UFH, jeśli wartość INR <math>&gt; 2,5</math></li> <li>— U pacjentów przyjmujących NOAC, bez względu na czas ostatniego podania leku — dołączenie dodatkowej małej dawki antykoagulantu pozajelitowo (np. enoksaparyny 0,5 mg/kg mc. i.v. lub UFH 60 j.m./kg mc.)</li> <li>— Wskazane zastosowanie kwasu acetylosalicylowego, lecz należy unikać wczesnego podawania inhibitorów P2Y<sub>12</sub></li> <li>— Stosowanie inhibitorów GP IIb/IIIa jedynie w sytuacjach ratunkowych, w przypadku powikłań okołoproceduralnych</li> </ul> </li> </ul>

DAPT — podwójne leczenie przeciwplytkowe; GP IIb/IIIa — glikoproteina IIb/IIIa; INR — międzynarodowy współczynnik znormalizowany; NOAC — doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K; NSAID — niesteroidowy lek przeciwzapalny; OAC — doustny lek przeciwkrzepliw; UFH — heparyna niefrakcjonowana; VKA — antagonisty witaminy K

ba zakrzepowo-zatorowa. W okresie okołoproceduralnym należy rozważyć wykonanie koronarografii w trakcie leczenia OAC, ponieważ przerwa w OAC i pomostowe stosowanie antykoagulacji pozajelitowej może prowadzić do zwiększenia częstości zarówno epizodów zakrzepowo-zatorowych, jak i krwawień [232–234]. Bezpieczeństwo PCI w przypadku stosowania NOAC bez podawania antykoagulantów pozajelitowo jest nieznane. W przypadku gdy międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) wynosi  $> 2,5$  u pacjentów leczonych VKA, nie ma konieczności stosowania antykoagulacji pozajelitowo [235–237]. W tabeli 12 wymieniono strategie minimalizujące powikłania związane z PCI u pacjentów przyjmujących OAC.

W związku z długotrwałym leczeniem przeciwkrzepliwym po PCI w badaniu kohortowym obejmującym 82 854 pacjentów z migotaniem przedsionków wykazano, że długotrwałe narażenie chorych na potrójną terapię, zdefiniowaną jako połączenie ASA, klopidogrelu i OAC, wiązało się ze wzrostem rocznego ryzyka poważnych [14,3% vs. 6,9%; HR 2,08 (95% CI 1,64–2,65)] i zakończonych zgonem krwawień [0,9% vs. 0,3%; HR 4,8 (95% CI 1,62–14,02)] w porównaniu z DAPT [238]. W przypadku NSTEMI-ACS dane potrzebne do ustalenia postępowania u pacjentów poddawanych PCI i wy-



**Rycina 5.** Strategie leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI-ACS) i migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową; ACS — ostry zespół wieńcowy; CABG — pomostowanie aortalno-wieńcowe;  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$  — niewydolność serca (C), nadciśnienie tętnicze (H), wiek  $\geq 75$  lat (2 pkt.) (A), cukrzyca (D), udar mózgu (2 pkt.) (S), choroba naczyniowa (V), wiek 65–74 lat (A), płeć (S); DAPT — podwójne leczenie przeciwplatekcyjne; NOAC — doustne leki przeciwkrzepliwe niebędące antagonistami witaminy K; OAC — doustny lek przeciwkrzepliwy; PCI — przeszczepna interwencja wieńcowa; VKA — antagonisty witaminy K Zaadaptowano na podstawie Lip i wsp. [234]

<sup>a</sup>U wybranych pacjentów (niskie ryzyko niedokrwienia) można rozważyć podwójną terapię za pomocą doustnego antykoagulantu i kłopidogrelu  
<sup>b</sup>U pacjentów poddanych podwójnej terapii (tj. doustnym antykoagulantem oraz pojedynczym lekiem przeciwplatekowym) można rozważyć stosowanie kwasu acetylosalicylowego jako alternatywy dla kłopidogrelu. Potrójną terapię przez 12 miesięcy można rozważyć u pacjentów obciążonych bardzo wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiniennych

<sup>c</sup>U pacjentów obciążonych bardzo wysokim ryzykiem wystąpienia zdarzeń wieńcowych można rozważyć stosowanie podwójnej terapii doustnym antykoagulantem i lekiem przeciwplatekowym (kwasem acetylosalicylowym lub kłopidogrelem) przez > rok. U pacjentów poddawanych stentowaniu tętnic wieńcowych DAPT może być alternatywą dla potrójnej terapii lub połączenia antykoagulantu z pojedynczym lekiem przeciwplatekowym, jeśli punktacja w skali  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$  wynosi 1 (mężczyźni) lub 2 (kobiety)

magających długotrwałego stosowania OAC są ograniczone [234, 239]. Należy ponownie przeanalizować wskazania do OAC i kontynuować leczenie tylko wtedy, gdy występują istotne wskazania (np. napadowe, przetrwałe lub utrwalone migotanie przedsionków z punktacją w skali  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$  [niewydolność serca (C), nadciśnienie tętnicze (H), wiek  $\geq 75$  lat (A) (2 pkt.), cukrzyca (D), udar mózgu (S) (2 pkt.), choroba naczyniowa (V), wiek 65–74 (A), płeć (S)]  $\geq 2$ , mechaniczna zastawka serca, aktualna lub nawracająca zakrzepica żył głębokich lub zatorowość płucna). Czas trwania potrójnej terapii należy możliwie jak najbardziej ograniczyć zależnie od obrazu klinicznego, jak również ryzyka zakrzepowo-zatorowego (skala  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ ) i ryzyka krwawienia

{np. na podstawie skali HAS-BLED [nadciśnienie tętnicze, nieprawidłowa funkcja nerek i wątroby (po 1 pkt. za każdą), udar mózgu, krwawienie w wywiadzie lub skłonność do krwawień, zmienne wartości INR, podeszły wiek ( $> 65$  rż.), leki i alkohol (po 1 pkt. za każde)]} (ryc. 5) [234]. Ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności należy unikać stosowania prasugrelu lub tikagreloru w ramach leczenia potrójnego. Zaleca się ochronę żołądka poprzez zastosowanie inhibitora pompy protonowej. Należy uważnie monitorować dawkę OAC z docelowym INR w przedziale 2,0–2,5 u pacjentów leczonych VKA (z wyjątkiem osób z mechaniczną protezą zastawki w pozycji mitralnej). U chorych leczonych za pomocą NOAC należy zastosować najmniejszą,



sprawdzoną dawkę danego leku w prewencji udaru mózgu (tj. 110 mg 2 ×/d. dabigatranu, 15 mg raz/d. riwaroksabanu i 2,5 mg 2 ×/d. apiksabanu).

Wybór rodzaju stentu (DES nowej generacji vs. BMS) u pacjentów z NSTEMI-ACS wymagających długotrwałego stosowania antykoagulacji budzi kontrowersje. Przy braku rostrzygających danych, podejmując decyzje dotyczące poszczególnych pacjentów, należy również wziąć pod uwagę prawdopodobieństwo ponownej rewaskularyzacji wcześniej leczonego naczynia (TVR) z powodu restenozy. Mimo że zaleca się stosowanie DAPT u pacjentów ze stabilną CAD przez ≥ miesiąc po implantacji BMS i 6 miesięcy po zastosowaniu stentu DES, to ryzyko wystąpienia zakrzepicy w stencie (i innych powikłań niedokrwienych) po przekroczeniu miesiąca i ryzyko odległe wydają się podobne w odniesieniu do obu rodzajów stentów [240–242]. Dane z badania DAPT wskazują na podobny wpływ przedłużonego stosowania DAPT, niezależnie od rodzaju stentu (BMS vs. DES) [243]. Ponadto analizy ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych u pacjentów, u których przerwano terapię DAPT i chorych poddawanych operacjom niekardiologicznym, nie wykazują różnic między BMS i DES [177, 244]. Do czasu aż dane z RCT staną się dostępne, preferuje się stosowanie stentów DES nowej generacji zamiast BMS u pacjentów wymagających OAC i cechujących się niskim ryzykiem krwawienia ( $\leq 2$  pkt. w HAS-BLED). U pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem krwawienia ( $\geq 3$  pkt. w HAS-BLED), którzy są poddawani PCI i wymagają leczenia OAC, decyzje dotyczące wyboru rodzaju stentu (między BMS a DES) należy indywidualizować.

W badaniu *Zotarolimus-eluting Endeavor Sprint Stent in Uncertain DES Candidates (ZEUS)* 1606 pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem krwawienia (52%), wysokim ryzykiem zakrzepicy (17%) lub charakteryzujących się niskim ryzykiem restenozy (31%) poddano randomizacji do implantacji stentu uwalniającego zotarolimus ( $n = 802$ ; *Medtronic Vascular, Santa Rosa, CA, USA*) albo BMS ( $n = 804$ ) [245]. W sumie 4,6% populacji w ogóle nie otrzymało DAPT, 43,6% i 62,5% zaprzestało terapii odpowiednio po 1 i 2 miesiącach, a pozostałe 24,7% stosowało DAPT przez  $> 6$  miesięcy. Po roku odsetek poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE) był niższy u pacjentów z implantowanym stentem uwalniającym zotarolimus w porównaniu z BMS [17,5% vs. 22,1%; HR 0,76 (95% CI 0,61–0,95);  $p = 0,011$ ], co wynikało z redukcji liczby TVR [5,9% vs. 10,7%; HR 0,53 (95% CI 0,37–0,75);  $p = 0,001$ ], MI [2,9% vs. 8,1%; HR 0,35 (95% CI 0,22–0,56);  $p < 0,001$ ] i potwierdzonej/prawdopodobnej zakrzepicy w stencie [2,0% vs. 4,1%; HR 0,48 (95% CI 0,27–0,88);  $p = 0,019$ ]. Korzyści z zastosowania stentów uwalniających zotarolimus, w porównaniu z BMS, utrzymywały się we wszystkich podgrupach — w szczególności w grupie wysokiego ryzyka krwawienia. Nie odnotowano istotnych różnic w zakresie jakichkolwiek epizodów krwotocznych między podgrupami, ale ograniczona wielkość badanej grupy nie

pozwała na wiarygodne zidentyfikowanie potencjalnych różnic w częstości poważnych krwawień. Dodatkowym ograniczeniem jest fakt, że stent uwalniający zotarolimus nie jest już dostępny na rynku europejskim. Na podstawie tego badania zasugerowano, że stenty DES nowej generacji mogą być preferowane u pacjentów, którzy nie mogą tolerować długotrwałej terapii DAPT, a wymagają przewlekłego leczenia OAC.

W badaniu *What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with OAC and coronary Stenting (WOEST)* oceniano opcję leczenia z pominięciem ASA i utrzymaniem kłopidogrelu. Randomizacji poddano 573 pacjentów do podwójnej terapii z OAC i kłopidogrelem (75 mg/d.) lub do potrójnej terapii z OAC, kłopidogrelem i ASA w dawce 80 mg/dobę [246]. Leczenie kontynuowano przez 1 miesiąc po implantacji BMS (35% pacjentów) i przez rok po DES (65% pacjentów). Okres obserwacji wyniósł rok [246]. U połowy pacjentów wykonano PCI w trakcie leczenia VKA, a u 1/3 z nich występował NSTEMI-ACS. Pierwotny punkt końcowy w postaci jakiegokolwiek krwawienia wg skali TIMI był istotnie zmniejszony u osób poddanych podwójnej terapii [19,5% vs. 44,9%; HR 0,36 (95% CI 0,26–0,50);  $p < 0,001$ ]. Nie obserwowano istotnych różnic w zakresie poważnych krwawień. Odsetek MI, udarów mózgu, TVR lub zakrzepicy w stencie nie różnił się istotnie, lecz po roku śmiertelność ogólna była niższa w grupie poddanej podwójnej terapii (2,5% vs. 6,4%;  $p = 0,027$ ). U większości pacjentów stosowano dostęp naczyniowy przez tętnicę udową (74%). Choć badana grupa była za mała, aby wiarygodnie ocenić wyniki dotyczące niedokrwienia i potencjalne różnice w zakresie częstości poważnych krwawień, to podwójną terapię kłopidogrelem i OAC można rozważyć jako alternatywę dla potrójnej terapii u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem krwawienia. W badaniu *Triple Therapy in Patients on Oral Anticoagulation After Drug Eluting Stent Implantation (ISAR-TRIPLE)* 614 pacjentów (1/3 z ACS) poddawanych stentowaniu i wymagających OAC przydzielono losowo do 2 grup — przyjmującej kłopidogrel przez 6 tygodni lub przez 6 miesięcy w połączeniu z ASA i VKA. Po 9 miesiącach obserwacji pierwotny punkt końcowy w postaci zgonu, MI, zakrzepicy w stencie, udaru niedokrwienego i poważnego krwawienia wg skali TIMI nie różnił się między grupami stosującymi leczenie potrójne przez 6 tygodni i 6 miesięcy [9,8% vs. 8,8%; HR 1,14 (95% CI 0,68–1,91);  $p = 0,63$ ]. Podobnie nie zaobserwowano różnic w przypadku złożonej częstości występowania zgonu, MI, zakrzepicy w stencie i udaru niedokrwienego mózgu [4,0% vs. 4,3%; HR 0,93 (95% CI 0,43–2,05);  $p = 0,87$ ]. Ponadto nie wykazano również różnic w zakresie poważnych krwawień wg skali TIMI [5,3% vs. 4,0%; HR 1,35 (95% CI 0,64–2,84);  $p = 0,44$ ] [247]. Podsumowując, nie ma danych dotyczących czasu zaprzestania stosowania jakichkolwiek leków przeciwplatekcyjnych u pacjentów po implantacji stentów i wymagających długotrwałej terapii OAC. W szczególności nie wiadomo, czy istnieją różnice

w zależności od stosowanej terapii OAC (NOAC vs. VKA) lub rodzaju platformy stentu. Zgodnie z konsensusem w powyższej populacji pacjentów zachęca się do zaprzestania stosowania jakiegokolwiek leku przeciwplatekowego po roku, niezależnie od rodzaju implantowanego stentu, podczas gdy podwójną terapię z doustnym lekiem przeciwkrzepliwym i jednym lekiem przeciwplatekowym (ASA lub kłopidogrel) można rozważyć u pacjentów obciążonych bardzo wysokim ryzykiem zdarzeń wieńcowych (ryc. 5) [234].

#### 5.4.2. Pacjenci objęci farmakoterapią lub wymagający pomostowania aortalno-wieńcowego

Odnosząc się do pacjentów z NSTEMI-ACS leczonych zachowawczo, w analizie narodowego rejestru z Danii stwierdzono, że 90-dniowe ryzyko krwawienia było zwiększone w przypadku potrójnej terapii w porównaniu z OAC i pojedynczym lekiem przeciwplatekowym [HR 1,47 (95% CI 1,04–2,08)]. Ponadto stwierdzono nieistotny wzrost ryzyka krwawienia po 360 dniach w przypadku leczenia potrójnego [HR 1,36 (95% CI 0,95–1,95)]. Nie obserwowano różnic w zakresie zdarzeń niedokrwienych [HR 1,15 (95% CI 0,95–1,40)] [248]. Na podstawie tego samego rejestru zasugerowano, że warfaryna w połączeniu z kłopidogrelem skutkowałą nieistotnym zmniejszeniem odsetka poważnych krwawień [HR 0,78 (95% CI 0,55–1,12)] w porównaniu z potrójną terapią i nieistotną redukcją odsetka MI lub zgonów z przyczyn wieńcowych [HR 0,69 (95% CI 0,55–1,12)] [249].

Operacje w obrębie tętnic wieńcowych u pacjentów poddawanych leczeniu przeciwkrzepliwemu wiążą się ze zwiększonym ryzykiem krwawienia. Dlatego zaleca się przerwanie VKA przed CABG w przypadku zabiegów elektywnych. W razie pilnej operacji należy zastosować połączenie koncentratu czynników zespołu protrombiny składającego się z 4 inaktywowanych czynników (25 j.m./kg mc.) i doustnej witaminy K w celu uzyskania szybkiego i trwałego przywrócenia hemostazy na czas operacji [180]. Doświadczenia dotyczące pilnych, poważnych operacji u pacjentów leczonych za pomocą NOAC są ograniczone. W celu przywrócenia hemostazy u tych chorych zaleca się stosowanie koncentratu aktywnych czynników zespołu protrombiny [250]. W przypadku planowego CABG zaleca się przerwanie NOAC na 48 h. U pacjentów z ACS z ustalonym wskazaniem do OAC, po CABG należy wznowić leczenie przeciwplatekowe (typowo ASA) i następnie antykoagulację z chwilą uzyskania kontroli nad ewentualnym krwawieniem. W tej sytuacji klinicznej należy unikać terapii potrójnej. W punktach 5.6.6.1. i 5.6.6.2. omówiono leczenie przeciwkrzepliwie i CABG.

#### 5.4.3. Zalecenia dotyczące łączenia leków przeciwplatekowych i przeciwkrzepliwych w ostrych zespołach wieńcowych wymagających stosowania długotrwałej antykoagulacji

#### Zalecenia dotyczące łączenia leków przeciwplatekowych i przeciwkrzepliwych w ostrych zespołach wieńcowych u pacjentów wymagających stosowania długotrwałej antykoagulacji

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	Piśmien- nictwo <sup>c</sup>
U pacjentów z jednoznacznym wskazaniem do stosowania OAC (np. migotanie przedsionków z $\geq 2$ pkt. w skali CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc, niedawny epizod żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, skrzeplina w LV lub mechaniczna proteza zastawki) zaleca się łączne stosowanie OAC i leczenia przeciwplatekowego	I	C	
U pacjentów z grup ryzyka umiarkowanego do wysokiego <sup>d</sup> należy rozważyć wczesne wykonanie koronarografii (w czasie 24 h), niezależnie od wcześniejszego stosowania OAC, w celu usprawnienia procesu kwalifikacji do odpowiedniej strategii postępowania (leczenie zachowawcze vs. PCI vs. CABG) i w celu określenia odpowiedniego sposobu leczenia przeciwzakrzepowego	IIa	C	
Wstępna terapia przeciwplatekowa ASA/inhibitorem P2Y <sub>12</sub> w połączeniu z OAC jest niezalecana przed wykonaniem koronarografii	III	C	
<b>Pacjenci poddawani stentowaniu tętnic wieńcowych</b>			
<b>Leczenie przeciwkrzepliwie</b>			
Podczas PCI zaleca się stosowanie dodatkowej pozajelitowej antykoagulacji, bez względu na czas przyjęcia ostatniej dawki wszystkich preparatów z grupy NOAC i w sytuacji, gdy INR wynosi $< 2,5$ u pacjentów leczonych VKA	I	C	
W okresie okołoproceduralnym należy rozważyć nieprzerwaną, terapeutyczną antykoagulację za pomocą VKA lub NOAC	IIa	C	
<b>Leczenie przeciwplatekowe</b>			
U pacjentów z NSTEMI-ACS i migotaniem przedsionków z punktacją w skali CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc wynoszącą 1 (u mężczyzn) lub 2 (u kobiet) po stentowaniu tętnic wieńcowych należy rozważyć stosowanie DAPT z uwzględnieniem nowych inhibitorów P2Y <sub>12</sub> jako alternatywy dla potrójnej terapii	IIa	C	

→

**Zalecenia dotyczące łączenia leków przeciwplatek i przeciwkrzepiających w ostrych zespołach wieńcowych u pacjentów wymagających stosowania długotrwałej antykoagulacji (cd.)**

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	Piśmiennictwo <sup>c</sup>
W przypadku niskiego ryzyka krwawienia ( $\leq 2$ pkt. w HAS-BLED) należy rozważyć stosowanie potrójnej terapii z OAC, ASA (75–100 mg/d.) i kłopidogrelem w dawce 75 mg/d. przez 6 miesięcy, a następnie kontynuację leczenia za pomocą OAC i ASA w dawce 75–100 mg/d. lub kłopidogrelu (75 mg/d.) do 12 miesięcy	Ila	C	
W przypadku wysokiego ryzyka krwawienia ( $\geq 3$ pkt. w HAS-BLED) należy rozważyć stosowanie potrójnej terapii z OAC, ASA (75–100 mg/d.) i kłopidogrelem w dawce 75 mg/d. przez 1 miesiąc, a następnie kontynuację leczenia za pomocą OAC i ASA w dawce 75–100 mg/d. lub kłopidogrelu (75 mg/d.) do 12 miesięcy, niezależnie od rodzaju wszczepionego stentu (BMS lub DES nowej generacji)	Ila	C	
U wybranych pacjentów ( $\geq 3$ pkt. w HAS-BLED i niskie ryzyko zakrzepicy w stencie) można rozważyć podwójną terapię za pomocą OAC i kłopidogrelu w dawce 75 mg/d. jako alternatywę dla potrójnej terapii	IIb	B	[246, 248]
Stosowanie tikagreloru lub prasugrelu w ramach potrójnej terapii jest niezalecane	III	C	
<b>Dostęp naczyniowy i rodzaj stentu</b>			
Dostęp promieniowy jest bardziej zalecany niż udowy w celu wykonania koronarografii i PCI	I	A	[251]
U pacjentów wymagających leczenia OAC należy rozważyć stosowanie stentów DES nowej generacji zamiast BMS	Ila	B	[245, 252]
<b>Pacjenci leczenia zachowawczo</b>			
Należy rozważyć stosowanie 1 leku przeciwplatekowego w połączeniu z OAC przez rok	Ila	C	

ASA — kwas acetylosalicylowy; BMS — stent metalowy; CABG — pomostowanie aortalno-wieńcowe; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc — niewydolność serca (C), nadciśnienie tętnicze (H), wiek  $\geq 75$  lat (2 pkt.) (A), cukrzyca (D), udar mózgu (2 pkt.) (S), choroba naczyniowa (V), wiek 65–74 lat (A), płeć (S); DAPT — podwójne leczenie przeciwplatekowe; DES — stent uwalnający lek; INR — międzynarodowy wskaźnik znormalizowany; LV — lewa komora; NOAC — nowy doustny lek przeciwkrzepiający niebędący antagonistą witaminy K; NSTEMI-ACS — ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST; OAC — doustny lek przeciwkrzepiający/leczenie przeciwkrzepiające (odnosi się zarówno do VKA, jak i leków niebędących VKA); PCI — przeszłokrotna interwencja wieńcowa; VKA — antagonisty witaminy K

Potrójna terapia odnosi się do ASA, kłopidogrelu i OAC

Skala krwawienia HAS-BLED obejmuje: nadciśnienie tętnicze (H), nieprawidłową funkcję nerek i wątroby (A), udar mózgu (S), krwawienie w wywiadzie lub skłonność do krwawień (B), labilne wartości INR (L), osoby starsze ( $> 65$  lat) (E) i leki zwiększające ryzyko krwawienia oraz nadużywanie alkoholu (D).

W przypadku gdy leki z grupy NOAC są łączone z lekami przeciwplatekowymi, te pierwsze powinny być stosowane w najmniejszych, dopuszczalnych dawkach (tj. dabigatran  $2 \times 110$  mg, riwaroksaban  $1 \times 15$  mg i apiksaban  $2 \times 2,5$  mg). W przypadku stosowania połączenia VKA z lekami przeciwplatekowymi INR nie powinien przekraczać 2,5

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

<sup>c</sup>Piśmiennictwo potwierdzające zalecenia

<sup>d</sup>Kryteria ryzyka przedstawiono w tabeli 13

## 5.5. POSTĘPOWANIE W OSTRYCH KRWAWIENIACH (PATRZ DODATEK INTERNETOWY)

### 5.5.1. Ogólne postępowanie objawowe (patrz Dodatek internetowy)

### 5.5.2. Krwawienie w trakcie stosowania leków przeciwplatekowych (patrz Dodatek internetowy)

### 5.5.3. Krwawienie w trakcie stosowania antagonistów witaminy K (patrz Dodatek internetowy)

### 5.5.4. Krwawienie w trakcie stosowania doustnych antykoagulantów niebędących antagonistami witaminy K (patrz Dodatek internetowy)

### 5.5.5. Krwawienie niezwiązane z dostępem naczyniowym (patrz Dodatek internetowy)

### 5.5.6. Krwawienie związane z przeszłokrotną interwencją wieńcową (patrz Dodatek internetowy)

### 5.5.7. Krwawienie związane z pomostowaniem aortalno-wieńcowym (patrz Dodatek internetowy)

### 5.5.8. Przetoczenie preparatów krwi (patrz Dodatek internetowy)

### 5.5.9. Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku krwawienia i przetoczenia krwi w ostrych zespołach wieńcowych bez uniesienia odcinka ST

## Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku krwawienia i przetoczenia krwi w ostrych zespołach wieńcowych bez uniesienia odcinka ST

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
U pacjentów z zagrażającym życiu krwawieniem, związanym z leczeniem VKA, należy rozważyć szybkie odwrócenie antykoagulacji za pomocą koncentratu czynników zespołu protrombiny składającego się z 4 czynników jako bardziej preferowanego niż stosowanie świeżo mrożonego osocza lub rekombinowanego, aktywowanego czynnika VII. Ponadto należy stosować witaminę K w powtarzanych dawkach 10 mg <i>i.v.</i> , podając lek w powolnym wstrzyknięciu	IIa	C
U pacjentów z zagrażającym życiu krwawieniem, związanym z leczeniem NOAC, należy rozważyć podanie koncentratu czynników zespołu protrombiny lub aktywowanego koncentratu czynników zespołu protrombiny	IIa	C
U pacjentów z niedokrwistością i bez cech aktywnego krwawienia można rozważyć przetoczenie krwi w przypadku pogorszenia stanu hemodynamicznego lub przy wartościach hematokrytu < 25% albo hemoglobiny < 7 g/dl	IIb	C

*i.v.* — dożylnie; NOAC — doustny lek przeciwkrzepliwy niebędący antagonistą witaminy K; VKA — antagonistą witaminy K

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

<sup>c</sup>Piśmiennictwo potwierdzające zalecenia

### 5.6. KORONAROGRAFIA I REWASKULARYZACJA

Na obszarach z dobrze rozwiniętą infrastrukturą medyczną u większości pacjentów hospitalizowanych z powodu NSTEMI-ACS jest wykonywana koronarografia, a następnie — w razie wskazań — rewaskularyzacja. Podstawą decyzji o strategii inwazyjnej powinny być: wnikliwa ocena ryzyka związanego z diagnostyką inwazyjną i korzyściami w aspekcie ustalenia rozpoznania, a także stratyfikacja ryzyka i ocena ryzyka rewaskularyzacji. Przy podejmowaniu decyzji o rewaskularyzacji należy wziąć pod uwagę ryzyko dotyczące chorobowości i śmiertelności związanej z proponowaną metodą leczenia (PCI lub CABG) oraz korzyści w odniesieniu do rokowania krótkoterminowego i odległego, ustąpienia objawów, jakości życia i długości pobytu w szpitalu. Wskazania do przeprowadzenia postępowania inwazyjnego, określenie czasu rewaskularyzacji mięśnia sercowego i wybór metody rewaskularyzacji zależą od licznych czynników obejmujących m.in.: obraz kliniczny, choroby współistniejące, stratyfikację ryzyka (jak przedstawiono w punkcie 4.), obecność elementów wysokiego ryzyka związanych z daną metodą rewaskularyzacji, stopień nasilenia zespołu kruchości u chorego, stan funkcji poznawczych, przewidywaną długość życia oraz czynnościowe i anatomiczne nasilenie, jak również postać CAD.

#### 5.6.1. Koronarografia

Koronarografia utrzymała swoją centralną pozycję w postępowaniu u pacjentów z NSTEMI-ACS. W znakomitej większości przypadków umożliwia ona lekarzom:

- potwierdzenie rozpoznania ACS związanego ze zwężeniem nasierdziowej tętnicy wieńcowej (lub wykluczenie CAD jako przyczyny bólu w klatce piersiowej) i w konsekwencji ukierunkowanie leczenia przeciwzakrzepowego z uniknięciem niepotrzebnego narażenia na leki przeciwzakrzepowe;
- identyfikację zmiany miażdżycowej (zmian miażdżycowych) odpowiedzialnej za niedokrwienie;

- ustalenie wskazań do rewaskularyzacji wieńcowej i ocenę metody rewaskularyzacji (PCI lub CABG) w odniesieniu do anatomii tętnic wieńcowych;
- stratyfikację ryzyka krótkoterminowego i odległego u danego pacjenta.

#### 5.6.1.1. Postacie choroby wieńcowej

Angiograficzne postacie CAD u pacjentów z NSTEMI-ACS są zróżnicowane — od prawidłowych tętnic nasierdziowych do ciężkiej i rozsianej CAD. Nawet do 20% pacjentów z NSTEMI-ACS nie ma zmian miażdżycowych lub są to zmiany niepowodujące zwężeń w obrębie tętnic wieńcowych. W przypadku pacjentów ze zwężeniami w obrębie tętnic wieńcowych 40–80% chorych ma wielonaczyniową CAD [164, 224, 303, 304]. Niewydolność pomostów i choroba pnia lewej tętnicy wieńcowej mogą być przyczyną dolegliwości u odpowiednio 5% i nawet do 10% pacjentów z NSTEMI-ACS. Zmiany w gałęzi przedniej zstępującej lewej tętnicy wieńcowej są najczęściej odpowiedzialne za niedokrwienie zarówno w STEMI, jak i NSTEMI-ACS (u nawet 40% pacjentów) [164, 224, 303–306]. W obrębie tętnicy odpowiedzialnej za MI zmiany odpowiedzialne za niedokrwienie w NSTEMI-ACS częściej lokalizują się w obrębie proksymalnego i środkowego segmentu, z mniej więcej taką samą częstością w zakresie tych dwóch segmentów [305, 306].

#### 5.6.1.2. Identyfikacja zmiany odpowiedzialnej za niedokrwienie

W celu scharakteryzowania zmiany miażdżycowej w tętnicy wieńcowej jako odpowiedzialnej za niedokrwienie w koronarografii muszą wystąpić  $\geq 2$  z następujących morfologicznych cech sugerujących ostre pęknięcie blaszki [306–308]: ubytki wypełnienia kontrastem odpowiadające skrzeplinie (tj. ostre zamknięcie z amputowanym końcem naczynia i zamknięcie nagle kończące się z uciętym pod kątem prostym lub przeciwpłdowym przepływem albo wewnątrznaczyniowy

ubytek przepływu w drożnym naczyniu w obrębie zwężenia lub w obszarze sąsiadującym ze zwężeniem, z otaczającym, homogennym zmętnieniem kontrastu), owrzodzenie blaszki (tj. obecność kontrastu i nieostrego obrysu zmiany poza światłem naczynia), nieregularna blaszka (tj. nieregularne brzegi lub wystające krawędzie), dyssekcja lub zaburzony przepływ. W badaniach patomorfologicznych i wewnątrzwieńcowym obrazowaniu stwierdzono jednoczesne występowanie licznych podatnych na pęknięcie blaszek, w większości w cienką, włóknistą czapkę [309–311]. W badaniach angiograficznych potwierdzono te obserwacje. Ponadto wykazały one, że u nawet 40% pacjentów z NSTEMI-ACS z nasiloną CAD można zaobserwować liczne złożone blaszki spełniające kryteria zmian odpowiedzialnych za niedokrwienie [306, 308, 312, 313]. Prawie 1/4 pacjentów z NSTEMI ma na ostro zamkniętą tętnicę wieńcową, a 2/3 zamkniętych tętnic ma już wykształcone krążenie oboczne w momencie wykonywania koronarografii [223, 310]. W rezultacie rozróżnienie między ostrym/podoстрыm i przewlekłym zamknięciem może czasami sprawiać trudności, a identyfikacja zmiany odpowiedzialnej za niedokrwienie tylko na podstawie koronarografii może się okazać niemożliwa.

Rozlane obniżenia odcinka ST w odprowadzeniach przedsercowych, bardziej nasilone w odprowadzeniach V4–V6, mogą wskazywać na zmianę zlokalizowaną w środkowym segmencie gałęzi przedniej zstępującej lewej tętnicy wieńcowej. Bardziej ewidentne zmiany w odprowadzeniach V2–V3 mogą wskazywać na zmianę odpowiedzialną za niedokrwienie zlokalizowaną w obrębie gałęzi okalającej lewej tętnicy wieńcowej [314]. Rozlane obniżenia odcinka ST, obejmujące zarówno odprowadzenia przedsercowe, jak i końcowe, oraz uniesienie odcinka ST  $\geq 1$  mm w odprowadzeniu aVR mogą wskazywać albo na zmianę miażdżycową w obrębie pnia lewej tętnicy wieńcowej, albo proksymalne zamknięcie gałęzi przedniej zstępującej lewej tętnicy wieńcowej w połączeniu z nasiloną, trójnaczyńową CAD [315, 316]. Korelacja między nieprawidłowościami w EKG i zmianami odpowiedzialnymi za niedokrwienie ulega osłabieniu w przypadku dominującej lewej tętnicy wieńcowej, wielonaczyńowej choroby i dystalnej lokalizacji zmian odpowiedzialnych za niedokrwienie [317]. Echokardiografia lub wentrykulografia lewostronna mogą być również przydatne w identyfikacji zmiany odpowiedzialnej za niedokrwienie, która koreluje z obszarem odcinkowych zaburzeń kurczliwości. Ponadto w przybliżeniu u 25% pacjentów z NSTEMI obraz koronarograficzny nasierdziowych tętnic wieńcowych jest prawidłowy lub występuje CAD bez istotnych zwężeń [164, 303, 304]. Próba prowokacyjna, np. z zastosowaniem acetylocholino lub ergonowiny, oraz nowsze metody obrazowania wewnątrzwieńcowego (tj. optyczna koherentna tomografia) mogą się niekiedy okazać przydatne w identyfikacji zmian odpowiedzialnych za niedokrwienie lub patologii leżących u ich podstaw, tj. pogrubienie warstwy środkowej tętnicy spowodowane jej nieprawidłowym obkurczeniem w skurczu

tętnicy wieńcowej lub powierzchowne nadżerki w obrębie pokrywy włóknistej w zmianie miażdżycowej niepowodującej istotnego zwężenia [318–320].

### 5.6.1.3. Częstkowa rezerwa przepływu

Osiągnięcie maksymalnego przekrwienia może być nie do przewidzenia w NSTEMI ze względu na dynamiczny charakter zmian w tętnicach wieńcowych i powiązanej, ostrej dysfunkcji mikrokążeń. W rezultacie cząstkowa rezerwa przepływu (FFR) może być przeszacowana, a hemodynamiczna istotność zwężenia w tętnicy wieńcowej — niedoszacowana [320]. Jak dotąd, nie dokonano właściwej oceny PCI przeprowadzonej na podstawie FFR w tym wskazaniu.

### 5.6.2. Rutynowe a selektywne postępowanie inwazyjne

Przeszkórna interwencja wieńcowa połączona z leczeniem przeciwzakrzepowym skutkuje stabilizacją blaszki odpowiedzialnej za niedokrwienie i w ten sposób obniża się ryzyko (ponownego) MI związanego z daną blaszką miażdżycową. Operacja CABG zapewnia ochronę przed powikłaniami (tj. zamknięciem/ciasnym zwężeniem, lecz prawdopodobnie nie chroni przed dystalną embolizacją) spowodowanymi zmianami odpowiedzialnymi za niedokrwienie, jak również zwężeniami w segmentach położonych proksymalnie do miejsc pierwotnie objętych miażdżycą, które wynikają z postępu choroby [321]. Wykazano, że rutynowe stosowanie strategii inwazyjnej w NSTEMI-ACS, w porównaniu z selektywną strategią inwazyjną, poprawia wyniki leczenia i zmniejsza częstość nawrotów epizodów ACS, kolejnych hospitalizacji i rewaaskularyzacji. Metaanaliza 7 RCT obejmująca 8375 pacjentów z NSTEMI-ACS, u których często stosowano tienopirydyny, inhibitory GP IIb/IIIa i stenty, wykazała, że rutynowa strategia inwazyjna wiązała się z niższym ryzykiem zgonu [4,9% vs. 6,5%; RR 0,75 (95% CI 0,63–0,90);  $p = 0,001$ ], MI [7,6% vs. 9,1%; RR 0,83 (95% CI 0,72–0,96);  $p = 0,012$ ] i ponownej hospitalizacji z powodu nawrotu ACS [19,9% vs. 28,7%; RR 0,69 (95% CI 0,65–0,74);  $p < 0,0001$ ] po średnim okresie obserwacji wynoszącym 2 lata [322]. Metaanaliza 8 RCT obejmująca 10 150 pacjentów z NSTEMI-ACS dowiodła, że korzyści w aspekcie złożonego punktu końcowego w postaci zgonu lub MI, przemawiające za rutynową strategią inwazyjną, były ograniczone do pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia biomarkerów [OR 0,68 (95% CI 0,56–0,82) vs. OR 1,01 (95% CI 0,79–1,28) u pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia biomarkerów;  $p$  interakcji = 0,03] [323]. Uwzględniając indywidualne dane pacjentów metaanalizą 3 RCT z długim okresem obserwacji, wynoszącym 5 lat, objęto 5467 pacjentów z NSTEMI-ACS. W metaanalizie tej zaobserwowano niższe ryzyko zgonu z przyczyn CV lub MI [14,7% vs. 17,9%; HR 0,81 (95% CI 0,71–0,93);  $p = 0,002$ ] na korzyść rutynowej strategii inwazyjnej w porównaniu z selektywną. Najbardziej wyraźne różnice występowały u pacjentów z grupy wysokiego

ryzyka (zgodnie z opracowaną przez autorów skalą ryzyka, której podstawą były dane kliniczne), z całkowitą redukcją ryzyka wynoszącą odpowiednio 2%, 3,8% i 11,1% u pacjentów charakteryzujących się niskim, umiarkowanym i wysokim ryzykiem [324]. Co ważne, prawdopodobnie korzyść z rewaskularyzacji w RCT była niedoszacowana, ponieważ rewaskularyzację wykonywano, gdy stan pacjenta leczonego zachowawczo ulegał pogorszeniu (*crossover*), badania nie obejmowały kolejno przyjmowanych pacjentów i wykluczono chorych z cechami bardzo wysokiego ryzyka. Ponadto zaawansowane metody leczenia przezskórnego, takie jak strategia implantacji jednego stentu w zmianach zlokalizowanych w bifurkacjach, dostęp promieniowy, stenty DES nowej generacji, jak również bardziej skuteczne inhibitory P2Y<sub>12</sub>, nie były dostępne ani szeroko stosowane w tych badaniach. Mimo tych ograniczeń wyniki RCT i ich metaanaliz przemawiają za szerokim wprowadzeniem rutynowej strategii inwazyjnej i podnoszą znaczenie stratyfikacji ryzyka w procesie decyzyjnym. W odpowiednich punktach omówiono specyficzne podgrupy pacjentów wysokiego ryzyka, które, choć odnoszą korzyść z wczesnego postępowania inwazyjnego, to wiążą się z dodatkowymi wyzwaniem w zakresie leczenia (np. chorzy na cukrzycę, osoby w podeszłym wieku, pacjenci z zespołem kruchości lub chorzy z niewydolnością nerek).

### 5.6.3. Ramy czasowe strategii inwazyjnej

#### 5.6.3.1. Pilna strategia inwazyjna (< 2 h)

Pacjenci z grupy bardzo wysokiego ryzyka z NSTE-ACS (tj. osoby spełniające  $\geq 1$  kryterium z listy zamieszczonej w tab. 13) są zwykle wykluczani z RCT. Ze względu na złe rokowanie krótkoterminowe i odległe w przypadku braku leczenia zaleca się zastosowanie u nich pilnej (tj. < 2 h od przyjęcia do szpitala, analogicznie jak w leczeniu STEMI) strategii inwazyjnej z zamiarem wykonania rewaskularyzacji, bez względu na obraz EKG i stężenia biomarkerów. Ośrodki nieprzygotowane do leczenia STEMI powinny natychmiast przekazywać takich pacjentów do ośrodków bardziej wyspecjalizowanych (ryc. 6). Postępowanie u pacjentów z pozaszpitalnym zatrzymaniem krążenia i bez uniesienia odcinka ST w EKG powinno być indywidualizowane i wymaga wielodyscyplinarnych konsultacji w warunkach oddziału ratunkowego. Chorzy przytomni powinni być poddani pilnej koronarografii. U pacjentów w śpiączce w pierwszej kolejności należy ocenić pozawieńcowe przyczyny zatrzymania krążenia. W przypadku wskazań i niestwierdzenia żadnych oczywistych przyczyn pozawieńcowych zatrzymania krążenia należy wykonać koronarografię [325].

#### 5.6.3.2. Wczesna strategia inwazyjna (< 24 h)

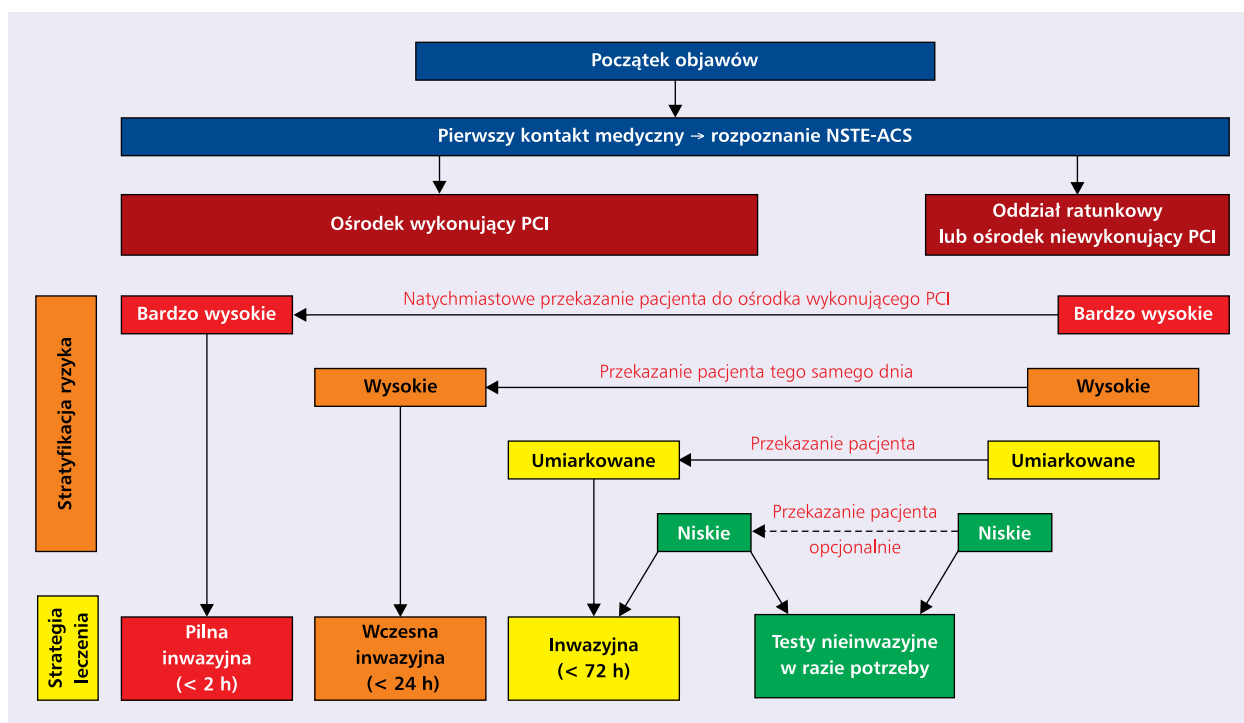
Wczesna strategia inwazyjna oznacza wykonanie koronarografii w ciągu 24 h od przyjęcia do szpitala. W licznych RCT i metaanalizach poddano ocenie optymalne ramy czasowe do wykonania koronarografii i rewaskularyzacji u pa-

**Tabela 13.** Kryteria ryzyka przemawiające za wyborem strategii inwazyjnej w ostrym zespole wieńcowym bez uniesienia odcinka ST (NSTE-ACS)

<b>Kryteria bardzo wysokiego ryzyka</b>
• Niestabilny stan hemodynamiczny lub wstrząs kardiogeny
• Nawracający lub utrzymujący się ból w klatce piersiowej oporny na leczenie zachowawcze
• Zagrożające życiu zaburzenia rytmu serca lub zatrzymanie krążenia
• Powikłania mechaniczne MI
• Ostra niewydolność serca
• Nawracające dynamiczne zmiany odcinka ST-T, zwłaszcza z przemijającym uniesieniem odcinka ST
<b>Kryteria wysokiego ryzyka</b>
• Wzrost i obniżenie stężenia troponin sercowych wskazujące na MI
• Dynamiczne zmiany odcinka ST lub załamek T (objawowe lub nieme klinicznie)
• Punktacja w skali GRACE > 140
<b>Kryteria umiarkowanego ryzyka</b>
• Cukrzyca
• Niewydolność nerek (eGFR < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )
• LVEF < 40% lub zastoinowa niewydolność serca
• Wczesna dławica pozawałowa
• Przebyta przezskórna interwencja wieńcowa
• Przebyte pomostowanie aortalno-wieńcowe
• Punktacja w skali GRACE 109–140
<b>Kryteria niskiego ryzyka</b>
• Jakakolwiek cecha niewymieniona powyżej

eGFR — szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej; GRACE — *Global Registry of Acute Coronary Events*; LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory; MI — zawał serca

cientów z NSTE-ACS. W metaanalizie 4 RCT, obejmującej 4013 pacjentów z NSTE-ACS, porównano wczesną (tj. czas do koronarografii 1,16–14 h) z odroczonej strategią inwazyjną (tj. czas do koronarografii 20,8–86 h). Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie częstości zgonów lub MI, jednak wczesna strategia inwazyjna wiązała się ze statystycznie istotnie niższym ryzykiem nawrotu niedokrwienia [RR 0,59 (95% CI 0,38–0,92);  $p = 0,02$ ], krótszą hospitalizacją [o 28% (95% CI 22–35);  $p < 0,001$ ] oraz trendem w kierunku mniejszej częstości poważnych krwawień [RR 0,78 (95% CI 0,57–1,07);  $p = 0,13$ ] i poważnych, niekorzystnych zdarzeń sercowych [RR 0,91 (95% CI 0,82–1,01);  $p = 0,09$ ] [326]. W zaktualizowanej metaanalizie 7 RCT, obejmujących 5370 pacjentów z NSTE-ACS, i 4 badań obserwacyjnych, obejmujących 77 499 pacjentów, porównano wczesną strategią inwazyjną (< 24 h) z odroczonej [327]. Wyniki zbiorczej analizy RCT wykazały brak istotnych korzyści w zakresie liczby zgonów [3,9% vs. 4,7%; OR 0,83 (95% CI 0,64–1,09);  $p = 0,18$ ], MI [7,5% vs. 7,8%; OR 1,15 (95% CI 0,65–2,01);  $p = 0,63$ ]



**Rycina 6.** Wybór strategii leczenia w przypadku ostrego zespołu wieńcowego bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI-ACS) i ramy czasowe terapii na podstawie początkowej stratyfikacji ryzyka; PCI — przeszłona interwencja wieńcowa

lub poważnych krwawień [2,8% vs. 3,7%; OR 0,76 (95% CI 0,56–1,04);  $p = 0,09$ ]. Podobne wyniki uzyskano w badaniach obserwacyjnych. Wczesna strategia inwazyjna wiązała się jednak z niższym ryzykiem opornego na leczenie niedokrwienia [3,8% vs. 7,3%; OR 0,55 (95% CI 0,35–0,86);  $p = 0,008$ ].

W 3 badaniach włączonych do omawianych metaanaliz porównano strategię pilną (przypominającą pierwotną PCI) z wczesną i/lub odroczoną u pacjentów z NSTEMI-ACS [304, 328, 329]. Nie stwierdzono żadnych różnic w zakresie pierwotnego punktu końcowego, opierając się na podwyższeniu stężenia biomarkerów po interwencji lub w odniesieniu do drugorzędowego wyniku leczenia (z wyjątkiem wyższego odsetka MI w grupie z pilną strategią inwazyjną w jednym z badań) [328]. Układ i interpretacja tych badań są jednak utrudnione z metodologicznego punktu widzenia, ponieważ w przypadku wczesnych interwencji stężenia biomarkerów nie ulegały normalizacji lub ich wartości nadal wzrastały. Dlatego odróżnienie ewolucji pierwotnie rozpoznanego MI od powikłań niedokrwiennych związanych z procedurą rewaskularyzacji może być utrudnione, jeśli nie niemożliwe.

Istnieją dowody sugerujące korzyści z wczesnej strategii inwazyjnej u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem. W największym, jak dotąd, badaniu RCT — *Timing of Intervention in Acute Coronary Syndromes* (TIMACS) — 3031 pacjentów z NSTEMI-ACS losowo przydzielono do wczesnej (< 24 h, mediana czasu 14 h) lub odroczonej (mediana czasu 50 h) interwencji. Pierwotny punkt końcowy w postaci

zgonu, MI lub udaru mózgu nie różnił się po 6 miesiącach między grupami poddanymi wczesnej i odroczonej strategii inwazyjnej [9,6% vs. 11,3%; HR 0,85 (95% CI 0,68–1,06);  $p = 0,15$ ]. Drugorzędowy punkt końcowy, w postaci zgonu, MI, udaru mózgu lub dławicy niepoddającej się leczeniu, uległ redukcji o 28% na korzyść wczesnej strategii inwazyjnej [9,5% vs. 12,9%; HR 0,72 (95% CI 0,58–0,89);  $p = 0,003$ ]. W predefiniowanej analizie pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem (tj. 1/3 pacjentów z punktacją w skali GRACE > 140) wczesna strategia inwazyjna powodowała obniżenie ryzyka zgonu, MI lub udaru mózgu [13,9% vs. 21%; HR 0,65 (95% CI 0,48–0,89);  $p = 0,006$ ]. Nie stwierdzono natomiast istotnych różnic u pacjentów z punktacją w skali GRACE ≤ 140 [7,6% vs. 6,7%; HR 1,12 (95% CI 0,81–1,56);  $p = 0,48$ ;  $p$  heterogeniczności = 0,01] [303]. Co ważne, wczesna strategia inwazyjna nie wiązała się z naruszeniem aspektów bezpieczeństwa w tym badaniu. W analizie *post-hoc* badania AUCITY opóźnienie PCI > 24 h było niezależnym czynnikiem predykcyjnym 30-dniowej i 1-roczonej śmiertelności [330]. Nadmierna liczba zdarzeń niedokrwiennych związanych ze strategią PCI > 24 h był najbardziej widoczny w grupie pacjentów obciążonych umiarkowanym i wysokim ryzykiem (wyliczonym na podstawie skali ryzyka TIMI). Podsumowując, wczesną strategią inwazyjną zaleca się u pacjentów spełniających przynajmniej jedno kryterium wysokiego ryzyka (tab. 13). Oznacza to konieczność sprawnego przetransportowania pacjentów przyjmowanych do szpitali bez pracowni hemodynamicznych (ryc. 6).

### 5.6.3.3. Strategia inwazyjna (< 72 h)

Jest to maksymalne zalecane odroczenie koronarografii u pacjentów bez nawrotu objawów, lecz spełniających przynajmniej jedno kryterium umiarkowanego ryzyka [324, 327]. Nawet w razie konieczności transportu chorego do innego szpitala koronarografię należy wykonać w ciągu 72 h.

### 5.6.3.4. Selektowna strategia inwazyjna

Pacjentów bez nawrotu objawów i niespełniających żadnego kryterium spośród zamieszczonych w tabeli 13 należy uznać za chorych z grupy niskiego ryzyka zdarzeń niedokrwiennych. U tych pacjentów, przed podjęciem decyzji o strategii inwazyjnej, zaleca się wykonanie nieinwazyjnej próby obciążeniowej (najlepiej z możliwością obrazowania) w celu oceny niedokrwienia wywołanego obciążeniem [331].

Podsumowując, dostępne dane wskazują, że wczesna strategia inwazyjna, w przeciwieństwie do odroczonej, jest bezpieczna i wiąże się z niższym ryzykiem wystąpienia opornej dławicy i krótszym pobytem w szpitalu. Wybór optymalnego momentu wykonania koronarografii i rewaskularyzacji powinien zależeć od indywidualnej stratyfikacji ryzyka. U pacjentów obciążonych bardzo wysokim ryzykiem (tj.  $\geq 1$  kryterium bardzo wysokiego ryzyka) zaleca się pilną strategię inwazyjną (< 2 h). U pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem (tj.  $\geq 1$  kryterium wysokiego ryzyka) zaleca się wczesną strategię inwazyjną (< 24 h). U pacjentów spełniających przynajmniej jedno kryterium umiarkowanego ryzyka można odroczyć strategię inwazyjną, jednak zaleca się wykonanie koronarografii w ciągu maksymalnie 72 h od przyjęcia do szpitala. U pacjentów charakteryzujących się niskim ryzykiem, przed podjęciem decyzji o zastosowaniu strategii inwazyjnej, zaleca się wykonanie nieinwazyjnej próby obciążeniowej (najlepiej z możliwością obrazowania) w celu oceny niedokrwienia wywołanego obciążeniem.

## 5.6.4. Leczenie zachowawcze

### 5.6.4.1. U pacjentów z chorobą wieńcową (CAD)

5.6.4.1.1. CAD bez istotnych zwężeń tętnic wieńcowych. Zbiorcza analiza danych z 8 RCT dotyczących pacjentów z NSTEMI-ACS wykazała, że u 9,6% chorych występowała CAD bez istotnych zwężeń tętnic wieńcowych. W porównaniu z chorymi z CAD i istotnymi zwężeniami, wyżej wymienieni pacjenci byli młodsi i przeważały wśród nich kobiety, rzadziej występowały u nich: cukrzyca, przebyte MI lub PCI w wywiadzie. Odsetki 30-dniowej śmiertelności lub MI były niższe w grupie pacjentów z CAD bez istotnych zwężeń tętnic (2,2%) niż w grupie z CAD z ciasnymi zwężeniami (13,3%) [skorygowany OR 0,15 (95% CI 0,11–0,20)]. Odsetki 30-dniowej śmiertelności lub MI i 6-miesięcznej śmiertelności również były niższe u pacjentów z CAD bez istotnych zwężeń [skorygowany OR 0,19 (95% CI 0,14–0,25) i skorygowany OR 0,37 (95% CI 0,28–0,49)] [332]. Ocena inwazyjna i, w przypadku możliwości i wskazań, rewaskularyzacja są wskazane

u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem niedokrwienia, jednak u pewnego odsetka z nich strategia ta nie jest proponowana. Wynika to ze świadomości, że niektórzy pacjenci mogą nie odnieść korzyści w zakresie jakości życia lub redukcji liczby zdarzeń ze względu na oszacowane podwyższone ryzyko związane z koronarografią i/lub rewaskularyzacją. Pacjenci, u których strategię inwazyjną mogą wstrzymać lekarze prowadzący, potencjalnie obejmują grupy osób w bardzo podeszłym wieku lub z zespołem kruchości (punkt 5.8.1.), z chorobami współistniejącymi, takimi jak otępienie, zaawansowana przewlekła niewydolność nerek (punkt 5.8.3.) lub nowotwór, a także chorych obciążonych wysokim ryzykiem powikłań krwotocznych (punkt 4.3.). Zwykle pacjenci należący do tych kategorii byli wykluczani z udziału w RCT.

W ramach doustnego leczenia przeciwplatekowego osób z NSTEMI-ACS leczonych zachowawczo w badaniu CURE poddano randomizacji 12 562 chorych. Pacjentów przydzielono do grup otrzymujących kłopidogrel lub placebo w połączeniu z ASA przez 3–12 miesięcy (średni okres leczenia 9 miesięcy). Większość pacjentów poddano leczeniu zachowawczemu, natomiast u < 40% chorych przeprowadzono rewaskularyzację tętnic wieńcowych w okresie badania. Pierwotny punkt końcowy, złożony ze zgonu z przyczyn CV, MI niezakończony zgonem lub udaru mózgu w ciągu roku, wystąpił u 9,3% pacjentów z grupy przyjmującej kłopidogrel i 11,4% chorych otrzymujących placebo [RR 0,80 (95% CI 0,72–0,90);  $p < 0,001$ ]. Obserwowano istotnie wyższy odsetek chorych z poważnymi krwawieniami w grupie leczonej kłopidogrelem w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo [3,7% vs. 2,7%; RR 1,38 (95% CI 1,13–1,67);  $p = 0,001$ ] [137]. W innym rejestrze porównano skuteczność terapii kłopidogrelem vs. bez kłopidogrelu u 16 365 pacjentów leczonych zachowawczo z powodu UA i NSTEMI [333]. U 36% pacjentów kłopidogrel przepisywano w ciągu 7 dni od wypisania ze szpitala. Stosując analizę *propensity score matching* u 8562 pacjentów, wśród chorych przyjmujących kłopidogrel stwierdzono niższy odsetek śmiertelności ogólnej [8,3% vs. 13%; skorygowany HR 0,63 (95% CI 0,54–0,72);  $p < 0,01$ ] i złożonego punktu w postaci zgonu lub MI [13,5% vs. 17,4%; HR 0,74 (95% CI 0,66–0,84);  $p < 0,01$ ], lecz nie samego MI [6,7% vs. 7,2%; HR 0,93 (95% CI 0,78–1,11);  $p = 0,30$ ], w porównaniu z osobami nieprzyjmującymi kłopidogrelu. Związek między stosowaniem kłopidogrelu a wystąpieniem złożonego punktu końcowego w postaci zgonu lub MI był istotny u pacjentów z NSTEMI [HR 0,67 (95% CI 0,59–0,76) w porównaniu z chorymi z UA [HR 1,25 (95% CI 0,94–1,67);  $p$  dla interakcji < 0,01].

W badaniu TRILOGY ACS randomizacji poddano 7243 pacjentów z NSTEMI-ACS, w wieku < 75 lat, których zakwalifikowano do leczenia zachowawczego kłopidogrelem lub prasugrelem przez medianę czasu wynoszącą 17 miesięcy [334]. Przypisanie do terapii prasugrelem nie wiązało się ze statystycznie istotnym ograniczeniem wystąpienia pierwot-



nego punktu końcowego w postaci zgonu z przyczyn CV, MI lub udaru mózgu [13,9% w grupie leczonej prasugrelem i 16% w grupie leczonej kłopidogrelem [HR 0,91 (95% CI 0,79–1,05);  $p = 0,21$ ]. Nie stwierdzono różnic między grupami w zakresie poważnych krwawień niezwiązanych z CABG wg skali TIMI, natomiast poważne i łagodne krwawienia wg tej skali były częstsze w grupie otrzymującej prasugrel [1,9% vs. 1,3%; HR 1,54 (95% CI 1,06–2,23);  $p = 0,02$ ]. W badaniu PLATO 5216 pacjentów (28% całej populacji badania PLATO) przyjętych do szpitala z powodu ACS zakwalifikowano do postępowania nieinwazyjnego, jednak na koniec okresu obserwacji stwierdzono, że leczeniem nieinwazyjnym objęto 3143 (60,3%) pacjentów. W populacji chorych z założenia leczonych nieinwazyjnie częstość występowania pierwotnego złożonego punktu końcowego, w postaci zgonu z przyczyn CV, MI i udaru mózgu, była niższa w grupie stosującej tika-grelor niż w grupie leczonej kłopidogrelem [12,0% vs. 14,3%; HR 0,85 (95% CI 0,73–1,00);  $p = 0,04$ ]. Śmiertelność ogólna również była mniejsza [6,1% vs. 8,2%; HR 0,75 (95% CI 0,61–0,93);  $p = 0,01$ ]. Częstość występowania poważnych krwawień niezwiązanych z CABG była większa w grupie pacjentów leczonych tika-grelorem [2,8% vs. 2,2%; HR 1,33 (95% CI 0,91–1,94);  $p = 0,142$ ] [335].

**5.6.4.1.2. CAD niepodlegająca rewaskularyzacji.** Istnieją nieliczne dane dotyczące pacjentów z ACS, którzy nie podlegają rewaskularyzacji z powodu ciężkiej/rozlanej CAD. Dostępne badania obserwacyjne obejmowały głównie pacjentów ze stabilną CAD i dławicą niepoddającą się leczeniu [336, 337]. Choć rokowanie jest różne zależnie od charakterystyki danego pacjenta (np. wieku, wcześniejszego CABG lub PCI, dysfunkcji LV, zastoinowej niewydolności serca), to ogólnie pacjenci niepodlegający rewaskularyzacji są obciążeni większą śmiertelnością niż pacjenci poddawani takiej procedurze [336]. Głównym celem farmakoterapii jest uwolnienie od opornej dławicy, co szczegółowo przedstawiono w wytycznych ESC dotyczących postępowania w stabilnej CAD [63].

#### **5.6.4.2. U pacjentów z prawidłowym obrazem koronarograficznym (patrz Dodatek internetowy)**

Kardiomiopatia takotsubo, procesy zakrzepowo-zatorowe w tętnicach wieńcowych niezwiązane z CAD, skurcz tętnicy wieńcowej i choroba mikrokrążenia mogą stanowić przyczynę wystąpienia NSTEMI-ACS. Stany te omówiono szczegółowo w wytycznych ESC z 2013 roku dotyczących postępowania w stabilnej CAD, a najbardziej istotne kwestie przedstawiono w Dodatku internetowym [63].

### **5.6.5. Przeszkórna interwencja wieńcowa**

#### **5.6.5.1. Kwestie techniczne i wyzwania**

Mimo że podejrzewany lub potwierdzony NSTEMI-ACS stanowi najczęstsze na świecie wskazanie do wykonania

koronarografii i PCI, to niewiele badań koncentruje się na technicznych aspektach zabiegów w tym stanie klinicznym. Z tego powodu dane dotyczące technik PCI i wyników leczenia muszą pochodzić głównie z badań dotyczących PCI lub badań i rejestrów obejmujących pacjentów z ACS. Podobnie jak w odniesieniu do wszystkich pozostałych postaci klinicznych CAD implantacja stentu w przypadku NSTEMI-ACS pomaga obniżyć ryzyko nagłego zamknięcia naczynia i restenozy związanej z angioplastyką balonową. Dlatego metoda ta powinna być standardową strategią terapeutyczną. Na podstawie przynajmniej porównywalnego bezpieczeństwa i większej skuteczności (tj. zapobieganie restenozie i konieczności ponownej rewaskularyzacji) zaleca się stosowanie DES zamiast BMS w NSTEMI-ACS [345–347]. Leczenie DAPT jest zalecane przez 12 miesięcy, niezależnie od rodzaju stentu. U pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem niedokrwienia i bez incydentów krwotocznych stosowanie DAPT można wydłużyć (patrz punkt 5.2.6.). Nie oceniano prospektywnie korzyści z wykonywania trombektomii w NSTEMI-ACS. Nie może być ona jednak zalecana, zważywszy na brak korzystnego wpływu tego postępowania w STEMI [348]. Częstkową rezerwę przepływu wieńcowego uważa się za inwazyjny „złoty standard” dla oceny czynnościowej istotności zwężenia w stabilnej CAD, natomiast jej znaczenia w NSTEMI-ACS wciąż nie określono. W tabeli 12 przedstawiono strategię pozwalającą na obniżenie ryzyka związanego z PCI.

#### **5.6.5.2. Dostęp naczyniowy**

W badaniu *Radial Vs femoral Access for coronary intervention (RIVAL)* randomizacji poddano 7021 pacjentów z ACS (zarówno STEMI, jak i NSTEMI) do wykonania zabiegu z dostępu przez tętnicę promieniową lub udową [349]. Pierwotny wynik, złożony ze zgonu, MI, udaru mózgu lub poważnego krwawienia niezwiązanego z CABG po 30 dniach, wystąpił u 3,7% pacjentów z grupy, w której zastosowano dostęp promieniowy, w porównaniu z 4% pacjentów, u których zastosowano dostęp udowy [HR 0,92 (95% CI 0,72–1,17);  $p = 0,50$ ]. W badaniu *SAFE-PCI (Study of Access Site for Enhancement of PCI for Women)* randomizacją objęto kobiety poddawane koronarografii, i w razie wskazań — PCI, do wykonania zabiegu z dostępu promieniowego lub udowego. Badanie zakończono przedwcześnie ze względu na niższą od zakładanej częstość występowania zdarzeń. Spośród 1787 pacjentek włączonych do badania (NSTEMI-ACS u > 50%) 691 poddano PCI. Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie pierwotnego punktu końcowego, w postaci krwawień lub powikłań naczyniowych, między dostępem promieniowym i udowym wśród kobiet poddawanych PCI [promieniowy 1,2% vs. 2,9% udowy; OR 0,39 (95% CI 0,12–1,27);  $p = 0,12$ ]. W całej kohorcie kobiet poddawanych koronarografii wykazano jednak korzyść w grupie, w której zastosowano dostęp promieniowy [0,6% w grupie dostępu promieniowego vs. 1,7% w grupie dostępu udowego].

go; OR 0,32 (95% CI 0,12–0,90),  $p = 0,03$ ] [350]. W badaniu *Minimizing Adverse Haemorrhagic Events by Transradial Access Site and Systemic Implementation of angioX* (MATRIX) 8404 pacjentów z ACS losowo podzielono do grup, w których zastosowano dostęp promieniowy lub udowy. Pierwszy z dwóch pierwotnych punktów końcowych — MACE, zdefiniowany jako zgon, MI lub udar mózgu w okresie 30 dni, wystąpił u 8,8% pacjentów, u których zastosowano dostęp promieniowy i u 10,3% chorych, u których zastosowano dostęp udowy [RR 0,85 (95% CI 0,74–0,99),  $p$  w teście dwustronnym = 0,031; formalnie nieistotne dla przyjętego wcześniej alfa, wynoszącego 0,025] [251]. Drugi pierwotny punkt końcowy, w postaci 30-dniowych niepożądanych zdarzeń klinicznych *netto* [MACE lub poważne krwawienie niezwiązane z CABG wg skali *Bleeding Academic Research Consortium* (BARC)], wystąpił u 9,8% i 11,7% pacjentów [RR 0,83 (95% CI 0,73–0,96);  $p = 0,009$ ]. Dostęp promieniowy wiązał się z niższym ryzykiem śmiertelności ogólnej [1,6% vs. 2,2%; RR 0,72 (95% CI 0,53–0,99);  $p = 0,045$ ], a odsetki śmiertelności z przyczyn sercowych, MI i udaru mózgu nie różniły się istotnie między grupami. W analizowanych grupach obserwowano podobną częstość występowania pilnej TVR i zakrzepicy w stencie. Częstość poważnych krwawień typu 3 lub 5 w skali BARC, była istotnie niższa w grupie dostępu promieniowego [1,6% vs. 2,3%; RR 0,67 (95% CI 0,49–0,92);  $p = 0,013$ ]. Dostęp promieniowy wiązał się z istotnie niższym odsetkiem chirurgicznych napraw miejsca nakłucia tętnicy lub przetoczenia produktów krwiopochodnych. Zaktualizowana metaanaliza obejmująca badanie MATRIX wykazała istotne zmniejszenie częstości poważnych krwawień, zgonów, MI lub udarów mózgu oraz śmiertelności całkowitej przy stosowaniu dostępu promieniowego w porównaniu z udowym [251]. U pacjentów z ACS zaleca się stosowanie przez doświadczonych operatorów dostępu promieniowego jako lepszego niż udowy. Zaleca się, aby ośrodki leczące pacjentów z ACS wprowadziły zmianę stosowanego dostępu udowego na promieniowy. Należy jednak utrzymywać biegłość w wykonywaniu zabiegów z dostępu udowego ze względu na fakt, że dostęp ten jest niezbędny w przypadku różnych procedur, obejmujących m.in. założenie balonu do kontrapulsacji wewnątrzaoortalnej, interwencje w strukturalnych chorobach serca i rewaskularyzację tętnic obwodowych. W konsensusie zaproponowano podejście stopniowane w celu promowania zamiany dostępu udowego na promieniowy [351].

### 5.6.5.3. Strategie rewaskularyzacji i wyniki leczenia

Istnieje niewystarczająca liczba prospektywnych badań z randomizacją poświęconych kwestiom związanym z rodzajem rewaskularyzacji (tj. całkowita vs. niecałkowita) oraz czasem jej przeprowadzenia (tj. jednoczasowa vs. etapowa) w NSTE-ACS. Należy przeprowadzić całkowitą rewaskulary-

zację istotnych zmian w chorobie wielonaczyniowej u pacjentów z NSTE-ACS, uwzględniając dwa elementy. Po pierwsze, wyniki kilku badań dokumentujących korzyści z wczesnej interwencji w porównaniu z leczeniem zachowawczym u pacjentów z NSTE-ACS upoważniały do zastosowania strategii pełnej rewaskularyzacji, niezależnie od możliwości identyfikacji i/lub leczenia zmiany odpowiedzialnej za niedokrwienie [352–354]. Po drugie, w licznych badaniach dotyczących PCI i NSTE-ACS wykazano niekorzystny wpływ rokowniczy niepełnej rewaskularyzacji. Zgodnie z tym dowiedziono, że rezydualny wynik  $> 8$  w skali *SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery* (SYNTAX) jest niezależnie związany ze złym rokowaniem 30-dniowym i 1-rocznym, z uwzględnieniem wyższej śmiertelności po PCI u pacjentów z ACS umiarkowanego i wysokiego ryzyka [355, 356]. W badaniach retrospektywnych wskazujących na gorsze wyniki u pacjentów niepoddanych pełnej rewaskularyzacji nie można wykluczyć istnienia niezmiernych, istotnych czynników zakłócających te wyniki. Ze względu na fakt, że przeprowadzenie całkowitej rewaskularyzacji dla niektórych pacjentów ze złożoną anatomią tętnic wieńcowych może oznaczać zwiększenie ryzyka związanego z PCI (np. obecność przewlekłe zamkniętych tętnic) lub też potrzebę wykonania CABG, przy braku przekonujących danych, rozsądne wydaje się odniesienie konieczności pełnej rewaskularyzacji do wieku, ogólnego stanu pacjenta i chorób współistniejących. Decyzja o tym, czy leczyć wszystkie istotne zmiany w tym samym czasie czy etapowo, powinna być podjęta na podstawie obrazu klinicznego, chorób współistniejących, anatomii tętnic wieńcowych, funkcji komór, sposobu rewaskularyzacji i preferencji pacjenta.

W odniesieniu do wyników leczenia częstość powikłań okołoproceduralnych w PCI, jak również odległe ryzyko niedokrwienne są wyższe u chorych z NSTE-ACS niż u chorych w stabilnym stanie, mimo współczesnego leczenia. Ryzyko zgonu z przyczyn CV, MI lub udaru mózgu u pacjentów z NSTE-ACS we współczesnych badaniach wynosiło w przybliżeniu 10% i 15% po okresie obserwacji, odpowiednio, roku i 2 lat [154, 206]. U pacjentów z ACS, których poddano PCI, procedury związane z rewaskularyzacją stanowią najczęstszą, najdroższą i najszybszą przyczynę ponownej hospitalizacji [357, 358]. Odnosi się to zarówno do zabiegów planowych (tj. związanych z etapowym leczeniem), jak i nieplanowych rewaskularyzacji spowodowanych objawami lub nawrotem zdarzenia CV [357, 358].

### 5.6.6. Pomostowanie aortalno-wieńcowe

W przybliżeniu ok. 10% pacjentów z NSTE-ACS może wymagać CABG podczas pierwszej hospitalizacji (z powodu NSTE-ACS — przyp. red.) [359]. W duńskim, narodowym badaniu kohortowym wykazano, że odsetek pacjentów z NSTE-ACS poddawanych CABG uległ zmniejszeniu w la-

tach 2001–2009, natomiast odsetek chorych poddawanych koronarografii i PCI znacząco wzrósł [360]. Pacjenci z NSTEMI-ACS, którzy wymagają CABG, stanowią wymagającą grupę, głównie ze względu na trudności w wyważeniu ryzyka niedokrwienia i krwawienia w aspekcie czasu operacji i okołoperacyjnego leczenia przeciwzakrzepowego. Ponadto u pacjentów z NSTEMI-ACS większa jest częstość występowania operacyjnych czynników wysokiego ryzyka, obejmujących starszy wiek, płeć żeńską, chorobę pnia lewej tętnicy wieńcowej i dysfunkcję LV, niż u pacjentów poddawanych CABG w trybie planowym [361]. Z powodu braku danych z badań randomizowanych należy indywidualnie ustalać optymalny czas wykonania niepilnego CABG u pacjentów z NSTEMI-ACS, co przedstawiono szczegółowo w punkcie 5.6.6.1 Dodatku internetowego.

#### 5.6.6.1. Czas przeprowadzenia operacji i zaprzestania stosowania leków przeciwzakrzepowych (patrz Dodatek internetowy)

#### 5.6.6.2. Zalecenia dotyczące postępowania okołoperacyjnego w zakresie leczenia przeciwkrwotoczowego u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, wymagających pomostowania aortalno-wieńcowego

#### 5.6.6.3. Aspekty techniczne i wyniki leczenia (patrz Dodatek internetowy)

#### 5.6.7. Przeszkórne interwencje wieńcowe a pomostowanie aortalno-wieńcowe

Głównymi zaletami PCI u pacjentów z NSTEMI-ACS są szybsza rewaskularyzacja zmiany odpowiedzialnej za niedokrwienie, niższe ryzyko udaru mózgu i brak szkodliwego wpływu krążenia pozaustrojowego wywieranego na niedokrwione miokardium, natomiast CABG częściej umożliwia przeprowadzenie całkowitej rewaskularyzacji w zaawansowanej, wielonaczyniowej CAD. Niestety nie ma żadnych współczesnych RCT, w których porównano by PCI z CABG u pacjentów z NSTEMI-ACS i wielonaczyniową CAD. Z tego powodu w prawie wszystkich badaniach służących porównaniu wczesnej i odroczonej strategii inwazyjnej lub rutynowej strategii inwazyjnej z selektywną podjęciem decyzji o wykonaniu PCI lub CABG pozostawiono badaczowi. Analiza *post hoc*, obejmująca 5627 pacjentów z NSTEMI-ACS i wielonaczyniową CAD, uwzględnionych w badaniu ACUITY, pokazała, że 78% chorych poddano PCI, a pozostali pacjenci byli leczeni operacyjnie [374]. Po analizie *propensity score matching* nie wykazano różnic wśród 1056 pacjentów w zakresie śmiertelności po miesiącu (CABG 2,5% vs. PCI 2,1%;  $p = 0,69$ ) ani po roku (CABG 4,4% vs. PCI 5,7%;  $p = 0,58$ ). Pacjentów leczonych za pomocą PCI charakteryzowały: niższy odsetek

#### Zalecenia dotyczące postępowania okołoperacyjnego w zakresie leczenia przeciwkrwotoczowego u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym wymagających pomostowania aortalno-wieńcowego

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	Piśmiennictwo <sup>c</sup>
Niezależnie od przyjętej strategii rewaskularyzacji zaleca się stosowanie inhibitora P2Y <sub>12</sub> w połączeniu z ASA przez 12 miesięcy, chyba że występują przeciwwskazania, takie jak nadmierne ryzyko powikłań krwotocznych	I	A	[137, 148, 153]
Kardiogrupa powinna oceniać indywidualne ryzyko krwawienia i niedokrwienia i wskazywać optymalny czas wykonania CABG, jak również ustalać postępowanie dotyczące DAPT	I	C	
CABG należy wykonać bezzwłocznie u pacjentów niestabilnych hemodynamicznie, z utrzymującym się niedokrwieniem miokardium lub obciążonych bardzo wysokim ryzykiem związanym z anatomią naczyń wieńcowych, bez względu na zastosowane leczenie przeciwkrwotoczowe	I	C	
ASA zaleca się 6–24 h po CABG w przypadku niewystępowania powikłań krwotocznych	I	A	[365, 366]
Zaleca się kontynuowanie stosowania ASA w małej dawce do czasu wykonania CABG	I	B	[367–369]
U ustabilizowanych pacjentów wymagających CABG, którzy otrzymują DAPT, należy rozważyć zaprzestanie stosowania tikagreloru i kłopidogrelu na 5 dni przed, a prasugrelu — 7 dni przed operacją	IIa	B	[285, 370, 371]
Po wykonaniu CABG należy rozważyć przywrócenie leczenia inhibitorem P2Y <sub>12</sub> w momencie, który uzna się za bezpieczny dla chorego	IIa	C	
W celu skrócenia czasu od zaprzestania terapii inhibitorem P2Y <sub>12</sub> do CABG można rozważyć wykonanie testów czynnościowych płytek krwi	IIb	B	[372]

ACS — ostry zespół wieńcowy; ASA — kwas acetylosalicylowy; CABG — pomostowanie aortalno-wieńcowe; DAPT — podwójne leczenie przeciwkrwotoczowe

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

<sup>c</sup>Piśmiennictwo potwierdzające zalecenia

udarów mózgu (0% vs. 1,1%;  $p = 0,03$ ), MI (8,8% vs. 13,3%;  $p = 0,03$ ), poważnych krwawień (9,1% vs. 45,5%;  $p < 0,001$ ) i uszkodzenia nerek (14,2% vs. 31,7%;  $p < 0,001$ ), lecz w tej grupie stwierdzono istotnie wyższy odsetek nieplanowych rewaskularyzacji w porównaniu z grupą poddaną CABG (3,1% vs. 0,2%;  $p < 0,001$ ) podczas okresu okołoproceduralnego. Po roku ryzyko udaru mózgu wciąż było niższe w grupie pacjentów leczonych PCI (0% vs. 1,1%;  $p = 0,03$ ), natomiast nieplanowe rewaskularyzacje (12% vs. 0,2%;  $p < 0,001$ ) i MACE wykazywały tendencję do częstszego występowania (25% vs. 19,2%;  $p = 0,053$ ). W analizie podgrup w metaanalizie 10 RCT uwzględniającej indywidualne dane pacjenta, w której porównano CABG i PCI, wykazano podobną śmiertelność po medianie obserwacji wynoszącej 5,9 roku wśród 2653 ustabilizowanych pacjentów z NSTEMI-ACS z wielonaczyniową CAD [9,6% w grupie z CABG vs. 11,1% w grupie poddanej PCI; HR 0,95 (95% CI 0,80–1,12)] [377].

Ze względu na fakt, że zarówno w badaniu SYNERGY Yield of the New Strategy of Enoxaparin, Revascularization and Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors (SYNERGY), jak i Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multivessel Disease (FREEDOM) porównywano PCI i CABG u pacjentów z wielonaczyniową CAD i włączono nawet do 1/3 pacjentów z UA lub NSTEMI-ACS, rozsądne wydaje się przyjęcie kryteriów stosowanych u pacjentów ze stabilną CAD w celu wskazania opcji rewaskularyzacji u ustabilizowanych chorych z NSTEMI-ACS [378–380]. Większość pacjentów z jednonaczyniową CAD należy poddać PCI *ad hoc* zmiany odpowiedzialnej za niedokrwienie. Strategia rewaskularyzacji u danego pacjenta z NSTEMI-ACS z wielonaczyniową CAD powinna być przedyskutowana przez kardiologię i opierać się na stanie klinicznym, jak również ciężkości i rozmieszczeniu oraz charakterystyce zmian miażdżycowych. Skala SYNTAX powstała jako użyteczne narzędzie do przewidywania zgonu, MI i rewaskularyzacji u pacjentów z NSTEMI-ACS poddawanych PCI. Skala ta może być przydatna w podejmowaniu decyzji o wyborze poszczególnych strategii rewaskularyzacji [381]. Wykonanie PCI zmiany odpowiedzialnej za niedokrwienie nie wymaga indywidualnej oceny i opinii kardiologii, jeśli

są wskazania do wykonania interwencji *ad hoc* na podstawie danych klinicznych lub angiograficznych, takich jak: aktywne niedokrwienie, niestabilność hemodynamiczna, obrzęk płuc, nawracające arytmie komorowe lub całkowite zamknięcie tętnicy odpowiedzialnej za niedokrwienie, wymagające pilnej rewaskularyzacji. Po wykonaniu PCI zmiany odpowiedzialnej za niedokrwienie dalsze postępowanie u ustabilizowanych pacjentów z NSTEMI-ACS i wielonaczyniową CAD może zostać omówione w ramach kardiologii, jeśli wykonanie odroczonego CABG pozostałych naczyń jest opcją terapeutyczną.

#### 5.6.8. Postępowanie u pacjentów we wstrząsie kardiogenym

Wstrząs kardiogeny może się rozwinąć podczas hospitalizacji u nawet 3% pacjentów z NSTEMI-ACS i stanowi najczęstszą przyczynę zgonu w tej grupie chorych [382–384]. Częściowe albo całkowite zamknięcie naczynia może skutkować ciężką niewydolnością serca, zwłaszcza w przypadku wcześniej istniejącej dysfunkcji LV, a także zmniejszoną pojemnością minutową serca i nieefektywną perfuzją narządów obwodowych. Więcej niż 2/3 chorych ma trójnaczyniową CAD. Wstrząs kardiogeny może być również związany z powikłaniami mechanicznymi NSTEMI obejmującymi niedomykalność mitralną wskutek dysfunkcji lub pęknięcia mięśnia brodawkowatego i pęknięcie przegrody międzykomorowej lub wolnej ściany komory. U pacjentów we wstrząsie kardiogenym wskazane jest wykonanie pilnej koronarografii, a PCI jest najczęściej stosowaną metodą rewaskularyzacji. Jeśli anatomia tętnic wieńcowych nie pozwala na PCI, to chorzy powinni być poddani CABG w trybie natychmiastowym. Wartość kontrapulsacji wewnątrzortalnej w MI powikłanym wstrząsem kardiogenym została zakwestionowana [385]. U wybranych chorych można rozważyć zastosowanie pozaustrojowego utlenowania krwi i/lub implantację urządzenia wspomagającego pracę LV.

#### 5.6.9. Zalecenia dotyczące koronarografii i rewaskularyzacji w ostrych zespołach wieńcowych bez uniesienia odcinka ST

##### Zalecenia dotyczące koronarografii i rewaskularyzacji w ostrych zespołach wieńcowych bez uniesienia odcinka ST

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	Piśmien- nictwo <sup>c</sup>
<p><b>Pilna strategia inwazyjna (&lt; 2 h)</b> jest zalecana u pacjentów obciążonych <math>\geq 1</math> z następujących kryteriów bardzo wysokiego ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— niestabilność hemodynamiczna lub wstrząs kardiogeny</li> <li>— nawracający lub utrzymujący się ból w klatce piersiowej oporny na leczenie zachowawcze</li> <li>— zagrażające życiu zaburzenia rytmu lub zatrzymanie krążenia</li> <li>— mechaniczne powikłania MI</li> <li>— ostra niewydolność serca z dławicą oporną na leczenie lub zmianami odcinka ST</li> <li>— nawracające, dynamiczne zmiany odcinka ST lub załamka T, zwłaszcza z przemijającym uniesieniem odcinka ST</li> </ul>	I	C	

→

**Zalecenia dotyczące koronarografii i rewaskularyzacji w ostrych zespołach wieńcowych bez uniesienia odcinka ST (cd.)**

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	Piśmiennictwo <sup>c</sup>
<b>Wczesna strategia inwazyjna (&lt; 24 h)</b> jest zalecana u pacjentów obciążonych $\geq 1$ z następujących kryteriów wysokiego ryzyka: — wzrost lub obniżenie stężenia troponin sercowych wskazujące na MI — dynamiczne zmiany odcinka ST lub załamka T (objawowe lub nieme klinicznie) — punktacja w skali GRACE > 140	I	A	[303, 326, 327]
<b>Strategia inwazyjna (&lt; 72 h)</b> jest zalecana u pacjentów obciążonych $\geq 1$ z następujących kryteriów umiarkowanego ryzyka: — cukrzyca — niewydolność nerek (eGFR < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) — LVEF < 40% lub zastoinowa niewydolność serca — wczesna dławica pozawałowa — niedawna PCI — przebyte CABG — punktacja w skali GRACE 109–140 lub w przypadku nawracających objawów albo cech niedokrwienia w testach nieinwazyjnych	I	A	[322, 324]
U pacjentów nieobciążonych żadnym z ww. czynników ryzyka i bez nawrotu objawów zaleca się wykonanie nieinwazyjnych testów w celu indukcji niedokrwienia przed podjęciem decyzji o ocenie inwazyjnej	I	A	[113, 114]
W ośrodkach doświadczonych w stosowaniu dostępu promieniowego zaleca się wykonywanie koronarografii i PCI z dostępu promieniowego	I	A	[251]
U pacjentów poddawanych PCI zaleca się stosowanie stentów DES nowej generacji	I	A	[242, 252, 386–390]
U pacjentów z wielonaczyniową CAD zaleca się opieranie strategii rewaskularyzacji (np. PCI <i>ad hoc</i> zmiany odpowiedzialnej za niedokrwienie, PCI wielu naczyń, CABG) na stanie klinicznym i chorobach współistniejących, jak również na ciężkości choroby (uwzględniając rozmieszczenie, charakterystykę angiograficzną zmian, punktację w skali SYNTAX) zgodnie z protokołem kardiogrupy w danym ośrodku	I	C	
U pacjentów, u których planuje się krótki okres prowadzenia DAPT (30 dni), ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia można rozważyć stent DES nowej generacji jako lepszy niż BMS	IIb	B	[245]

BMS — stent metalowy; CABG — pomostowanie aortalno-wieńcowe; CAD — choroba wieńcowa; DAPT — podwójne leczenie przeciwplatek; DES — stent uwalniający lek; eGFR — szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej; GRACE — *Global Registry of Acute Coronary Syndromes*; LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory; MI — zawał serca; PCI — przeszłokrotna interwencja wieńcowa; SYNTAX — *SYNergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery*

Czas do koronarografii jest liczony od momentu przyjęcia do szpitala

<sup>a</sup>Klasa zaleceń; <sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych; <sup>c</sup>Piśmiennictwo potwierdzające zalecenia

## 5.7. ODMIENNOŚCI DOTYCZĄCE PŁCI (PATRZ DODATEK INTERNETOWY)

## 5.8. SZCZEGÓLNE POPULACJE I SYTUACJE (PATRZ DODATEK INTERNETOWY)

### 5.8.1. Osoby w podeszłym wieku i z zespołem kruchości (patrz Dodatek internetowy)

#### 5.8.1.1. Zalecenia dotyczące postępowania u osób w podeszłym wieku z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST

#### Zalecenia dotyczące postępowania u osób w podeszłym wieku z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	Piśmiennictwo <sup>c</sup>
Zaleca się dostosowanie leczenia przeciwzakrzepowego do masy ciała i funkcji nerek	I	C	
U osób w podeszłym wieku należy rozważyć strategię inwazyjną i, jeśli są wskazania, rewaskularyzację po dokładnej ocenie potencjalnego ryzyka i korzyści, przewidywanej długości życia, chorób współistniejących, jakości życia, aspektu kruchości oraz wartości i preferencji pacjenta	IIa	A	[408, 414–418]
W celu zapobiegania wystąpieniu objawów niepożądanych należy rozważyć odpowiednie dostosowanie dawkowania beta-adrenolityków, inhibitorów ACE, ARB i statyn	IIa	C	

ACE — konwertaza angiotensyny; ARB — antagonist receptorów angiotensynowego

<sup>a</sup>Klasa zaleceń; <sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych; <sup>c</sup>Piśmiennictwo potwierdzające zalecenia

## 5.8.2. Cukrzyca (patrz Dodatek internetowy)

### 5.8.2.1. Zalecenia dotyczące postępowania u pacjentów z cukrzycą i ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST

#### Zalecenia dotyczące postępowania u pacjentów z cukrzycą i ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	Piśmiennictwo <sup>c</sup>
<b>Kontrola stężenia glukozy we krwi</b>			
U wszystkich pacjentów zaleca się przeprowadzenie badań przesiewowych w kierunku cukrzycy, a u osób z rozpoznaną wcześniej cukrzycą lub z hiperglikemią przy przyjęciu należy często monitorować stężenie glukozy we krwi	I	C	
U pacjentów z ACS i stężeniem glukozy we krwi > 10 mmol/l (> 180 mg/dl) należy rozważyć leczenie obniżające stężenie glukozy, z docelową glikemią dostosowaną do chorób towarzyszących, przy czym należy unikać epizodów hipoglikemii	IIa	C	
Zarówno w ostrej fazie choroby, jak i w okresie dalszej obserwacji należy rozważyć mniej restrykcyjną kontrolę glikemii u pacjentów z bardziej zaawansowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego, w starszym wieku, z dłuższym okresem trwania cukrzycy i większą liczbą chorób współistniejących	IIa	C	
<b>Leczenie przeciwzakrzepowe i strategia inwazyjna</b>			
Zarówno u osób z cukrzycą, jak i bez cukrzycy zaleca się stosowanie takiego samego leczenia przeciwzakrzepowego	I	C	
Strategia inwazyjna jest bardziej zalecana niż postępowanie zachowawcze	I	A	[352, 441, 442]
U pacjentów z wyjściowym zaburzeniem czynności nerek lub przyjmujących metforminę zaleca się monitorowanie czynności nerek przez 2–3 dni po wykonaniu koronarografii lub PCI	I	C	

→

U pacjentów poddawanych PCI zaleca się stosowanie stentów DES nowej generacji jako lepszych niż BMS	I	A	[240, 241, 443]
U pacjentów z ustabilizowaną, wielonaczyniową CAD i akceptowalnym ryzykiem operacyjnym CABG jest bardziej zalecane niż PCI	I	A	[379, 436, 444]
U pacjentów z ustabilizowaną, wielonaczyniową CAD i punktacją w skali SYNTAX ≤ 22 należy rozważyć PCI jako alternatywę dla CABG	IIa	B	[435, 445]

ACS — ostre zespoły wieńcowe; BMS — stent metalowy; CABG — pomostowanie aortalno-wieńcowe; CAD — choroba wieńcowa; DES — stent uwalniający lek; PCI — przeszskórna interwencja wieńcowa; SYNTAX — SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

<sup>c</sup>Piśmiennictwo potwierdzające zalecenia

## 5.8.3. Przewlekła choroba nerek (patrz Dodatek internetowy)

### 5.8.3.1. Dostosowanie dawek leków

#### przeciwzakrzepowych (patrz Dodatek internetowy)

### 5.8.3.2. Zalecenia dotyczące postępowania u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST

#### Zalecenia dotyczące postępowania u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	Piśmiennictwo <sup>c</sup>
U wszystkich pacjentów zaleca się ocenę funkcji nerek za pomocą eGFR	I	C	
Zaleca się stosowanie takiego samego leczenia przeciwzakrzepowego pierwszego rzutu jak u osób z prawidłową funkcją nerek i, w przypadku wskazań, odpowiednie dostosowanie dawek leków	I	B	[453, 454]
Zależnie od stopnia dysfunkcji nerek zaleca się zamianę pozajelitowej antykoagulacji na UFH lub dostosowanie dawkowania fondaparinuxu, enoksaparyny i bivalirudyny, a także dawki drobnocząsteczkowych inhibitorów GP IIb/IIIa	I	B	[453, 454]

→

### Zalecenia dotyczące postępowania u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST (cd.)

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	Piśmiennictwo <sup>c</sup>
W przypadku, gdy eGFR < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , zaleca się zamianę antykoagulacji s.c. lub i.v. na wlew z UFH pod kontrolą aPTT (w przypadku stosowania fondaparinuxu — gdy eGFR < 20 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	I	C	
U pacjentów poddawanych strategii inwazyjnej zaleca się nawodnienie poprzez zastosowanie roztworu izotonicznej soli fizjologicznej i użycie nisko- lub izomolarnego środka kontrastującego (w najmniejszej możliwej objętości)	I	A	[455–460]
Koronarografia i, w przypadku wskazań, rewaskularyzacja są zalecane po uważnej ocenie stosunku ryzyka do korzyści, w szczególności w odniesieniu do stopnia ciężkości dysfunkcji nerek	I	B	[448]
U pacjentów poddawanych PCI zaleca się stosowanie stentów DES nowej generacji jako lepszych niż stenty BMS	I	B	[461, 462]
U pacjentów z wielonaczyniową CAD, u których ryzyko związane z operacją jest akceptowalne, a przewidywana długość życia > rok, należy raczej rozważyć CABG niż PCI	IIa	B	[463, 464]
U pacjentów z wielonaczyniową CAD, u których ryzyko związane z operacją jest wysokie lub przewidywana długość życia < rok, należy raczej rozważyć PCI niż CABG	IIa	B	[465, 466]

aPTT — czas częściowej tromboplastyny po aktywacji; BMS — stent metalowy; CABG — pomostowanie aortalno-wieńcowe; CAD — choroba wieńcowa; DES — stent uwalnający lek; eGFR — szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej; GP — glikoproteina; i.v. — dożylnie; PCI — przeszłona interwencja wieńcowa; s.c. — podskórnie; UFH — heparyna niefrakcjonowana

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

<sup>c</sup>Piśmiennictwo potwierdzające zalecenia

### 5.8.4. Dysfunkcja lewej komory i niewydolność serca (patrz Dodatek internetowy)

### 5.8.4.1. Zalecenia dotyczące postępowania u pacjentów z ostrą niewydolnością serca w przypadku ostrego zespołu wieńcowego bez uniesienia odcinka ST

#### Zalecenia dotyczące postępowania u pacjentów z ostrą niewydolnością serca w przypadku ostrego zespołu wieńcowego bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI-ACS)

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	Piśmiennictwo <sup>c</sup>
Zaleca się wykonanie pilnej echokardiografii w celu oceny LV i funkcji zastawek oraz wykluczenia powikłań mechanicznych	I	C	
U pacjentów z ostrą niewydolnością serca z oporną na leczenie dławicą, zmianami odcinka ST lub wstrząsem kardiogenym zaleca się pilną koronarografię	I	B	[1, 475, 476]
U pacjentów ze wstrząsem kardiogenym zaleca się pilną PCI, jeśli pozwala na to anatomia tętnic wieńcowych	I	B	[475]
U pacjentów we wstrząsie kardiogenym zaleca się CABG w trybie nagłym, jeśli anatomia tętnic wieńcowych nie pozwala na PCI	I	B	[475]
Kardiogrupa powinna pilnie uzgodnić postępowanie u pacjentów z mechanicznymi powikłaniami NSTEMI-ACS	I	C	
U pacjentów niestabilnych hemodynamicznie/we wstrząsie kardiogenym wskutek powikłań mechanicznych należy rozważyć zastosowanie IABP	IIa	C	
U pacjentów we wstrząsie kardiogenym można rozważyć krótkotrwałe mechaniczne wspomaganie krążenia	IIb	C	
Nie zaleca się rutynowego stosowania IABP u pacjentów we wstrząsie kardiogenym	III	B	[477]

CABG — pomostowanie aortalno-wieńcowe; IABP — kontrapulsacja wewnątrzaoortna; LV — lewa komora; PCI — przeszłona interwencja wieńcowa

W odniesieniu do szczegółowych informacji na temat postępowania w ostrej niewydolności serca autorzy wytycznych odsyłają czytelników do odpowiednich wytycznych [469]

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

<sup>c</sup>Piśmiennictwo potwierdzające zalecenia

### 5.8.4.2. Zalecenia dotyczące postępowania u pacjentów z niewydolnością serca w następstwie przebytego ostrego zespołu wieńcowego bez uniesienia odcinka ST

#### Zalecenia dotyczące postępowania u pacjentów z niewydolnością serca w następstwie przebytego ostrego zespołu wieńcowego bez uniesienia odcinka ST

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	Piśmiennictwo <sup>c</sup>
U pacjentów z LVEF ≤ 40% po ustabilizowaniu stanu klinicznego zaleca się zastosowanie inhibitora ACE (lub ARB, jeśli inhibitor ACE jest źle tolerowany) w celu obniżenia ryzyka zgonu, powtórnego MI i hospitalizacji z powodu niewydolności serca	I	A	[469, 478–481]
U pacjentów z LVEF ≤ 40% po ustabilizowaniu stanu klinicznego zaleca się zastosowanie beta-adrenolityka w celu obniżenia ryzyka zgonu, powtórnego MI i hospitalizacji z powodu niewydolności serca	I	A	[469, 482–486]
U wszystkich pacjentów z utrzymującymi się objawami (w II–IV klasie wg NYHA) i LVEF ≤ 35% mimo przyjmowania inhibitora ACE (lub ARB, jeśli inhibitor ACE jest źle tolerowany) i beta-adrenolityka zaleca się stosowanie antagonistów receptora mineralokortykoidowego w celu obniżenia ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca i zgonu	I	A	[487, 488]
U pacjentów z LVEF ≤ 40% zaleca się stosowanie antagonistów receptora mineralokortykoidowego, najlepiej eplerenonu, w celu obniżenia ryzyka hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych i zgonu	I	B	[469, 525]
U objawowych pacjentów z ciężką dysfunkcją LV (LVEF ≤ 35%), mimo optymalnej farmakoterapii, stwierdzaną > 40 dni po ostrym incydencie i bez opcji dalszej rewaskularyzacji zaleca się implantację	I	A	[489, 490]

urządzenia kardiologicznego (CRT-D lub ICD zależnie od szerokości QRS). Przewidywana długość przeżycia pacjentów w dobrym stanie funkcjonalnym powinna wynosić > rok			
U pacjentów z CAD i LVEF ≤ 35% należy rozważyć przeprowadzenie badań w kierunku rezidualnego niedokrwienia i następnie rewaskularyzację przed wykonaniem profilaktycznej implantacji ICD/CRT-D. Przed profilaktycznym wszczepieniem ICD/CRT-D, w okresie do 6 miesięcy od rewaskularyzacji, należy rozważyć ocenę odwrotnego remodelingu LV	Ila	B	[491, 492]

ACE — konwertaza angiotensyny; ARB — antagonist receptorów angiotensynowego; CAD — choroba wieńcowa; CRT-D — terapia resynchronizująca z funkcją defibrilacji; ICD — wszczepialny kardiowerter-defibrylator; LV — lewa komora; LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory; MI — zawał serca; NYHA — *New York Heart Association*

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

<sup>c</sup>Piśmiennictwo potwierdzające zalecenia

### 5.8.5. Migotanie przedsionków (patrz Dodatek internetowy)

#### 5.8.5.1. Zalecenia dotyczące postępowania w migotaniu przedsionków u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST

#### Zalecenia dotyczące postępowania w migotaniu przedsionków u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	Piśmiennictwo <sup>c</sup>
W przypadku braku przeciwwskazań zaleca się stosowanie leków przeciwkrzepliwych przy przyjęciu u wszystkich pacjentów	I	A	[497]
U pacjentów z migotaniem przedsionków i podwyższonym stężeniem troponin sercowych należy rozważyć badania w kierunku niedokrwienia	Ila	C	
<b>Pacjenci z szybkim rytmem komór</b>			
U niestabilnych hemodynamicznie chorych zaleca się kardiowersję elektryczną	I	C	



**Zalecenia dotyczące postępowania w migotaniu przedsionków u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST (cd.)**

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	Piśmiennictwo <sup>c</sup>
W przypadku podjęcia decyzji o przywróceniu rytmu zatokowego w trybie niepilnym (strategia kontroli rytmu) zaleca się kardiowersję elektryczną lub farmakologiczną z użyciem amiodaronu. Strategia ta powinna być stosowana jedynie u pacjentów z pierwszym epizodem migotania przedsionków, trwającym < 48 h (lub u pacjentów bez cech skrzepliny w uszku lewego przedsionka w badaniu TOE) lub u chorych stosujących terapeutyczne dawki antykoagulantów przez ≥ 3 tygodnie	I	C	
U stabilnych hemodynamicznie chorych zaleca się dożylnie stosowanie beta-adrenolityków w celu zwolnienia szybkiego rytmu komór w migotaniu przedsionków	I	C	
W przypadku niewystarczającej odpowiedzi na beta-adrenolityki można rozważyć dożylnie podanie glikozydów naporstnicy w celu kontroli częstości rytmu komór	IIb	C	
U pacjentów, którzy nie otrzymali beta-adrenolityków i nie mają objawów niewydolności serca, można rozważyć stosowanie dożylnie niedihydropirydynowych antagonistów wapnia (werapamil, diltiazem) w celu zwolnienia szybkiego rytmu komór w migotaniu przedsionków	IIb	C	
Nie zaleca się stosowania leków antyarytmicznych I klasy (np. en-kainidu, flekainidu)	III	B	[498]
Nie zaleca się stosowania wernakalantu	III	C	[493]

TOE — echokardiografia przezprzełykowa  
<sup>a</sup>Klasa zaleceń  
<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych  
<sup>c</sup>Piśmiennictwo potwierdzające zalecenia

**5.8.6. Niedokrwistość (patrz Dodatek internetowy)**

**5.8.7. Małopłytkowość (patrz Dodatek internetowy)**

**5.8.7.1. Małopłytkowość związana ze stosowaniem inhibitorów GP IIb/IIIa (patrz Dodatek internetowy)**

**5.8.7.2. Małopłytkowość wywołana heparyną (patrz Dodatek internetowy)**

**5.8.7.3. Zalecenia dotyczące postępowania w małopłytkowości u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST**

**Zalecenia dotyczące postępowania w małopłytkowości u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST**

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
W przypadku wystąpienia małopłytkowości < 100 000/μl (lub względnego spadku liczby płytek o > 50% w stosunku do wartości wyjściowych) w trakcie leczenia zaleca się natychmiastowe zaprzestanie stosowania inhibitora GP IIb/IIIa i/lub heparyny (UFH, LMWH, innych produktów z grupy heparyn)	I	C
W przypadku wystąpienia poważnego, czynnego krwawienia lub ciężkiej, bezobjawowej małopłytkowości (< 10 000/μl) u pacjentów leczonych inhibitorami GP IIb/IIIa zaleca się przetoczenie płytek	I	C
W przypadku udokumentowania lub podejrzenia HIT zaleca się stosowanie antykoagulantu niebędącego pochodną heparyny	I	C
W celu zapobiegania wystąpieniu HIT zaleca się podawanie antykoagulantów wykazujących niskie ryzyko wywołania zespołu HIT lub pozbawionych takiego ryzyka albo krótkotrwałe stosowanie UFH lub LMWH, gdy zdecydowano się na ich podanie	I	C

GP — glikoproteina; HIT — małopłytkowość wywołana heparyną; LMWH — heparyna drobnocząsteczkowa; UFH — heparyna niefrakcjonowana  
<sup>a</sup>Klasa zaleceń  
<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

**5.8.8. Pacjenci wymagający długotrwałego leczenia przeciwbólowego lub przeciwpalnego (patrz Dodatek internetowy)**

**5.8.9. Operacje pozasercowe (patrz Dodatek internetowy)**

**5.9. POSTĘPOWANIE W PERSPEKTYWIE DŁUGOTERMINOWEJ**

**5.9.1. Farmakoterapia w ramach prewencji wtórnej**

Prewencja wtórna zdarzeń CV, obejmująca optymalną farmakoterapię, inne strategie polegające na modyfikacji

czynników ryzyka oraz zmiany stylu życia, w zakresie diety, aktywności fizycznej i palenia tytoniu, ma fundamentalne znaczenie, ponieważ po epizodzie ACS ryzyko nawrotu zdarzeń niedokrwiennych pozostaje wysokie [521]. Wykazano, że prewencja wtórna istotnie wpływa na wyniki długoterminowe w tej grupie pacjentów [478, 479, 482, 521–526].

#### 5.9.1.1. Leczenie hipolipemizujące

U wszystkich pacjentów z NSTEMI-ACS zaleca się rozpoczęcie intensywnego leczenia statynami [tj. wdrożenie schematów pozwalających na obniżenie stężenia lipoprotein niskiej gęstości (LDL) o ok. 50%] możliwie jak najszybciej po przyjęciu do szpitala (w przypadku braku przeciwwskazań). Należy intensyfikować terapię statynami u pacjentów leczonych statynami na poziomie niskiej lub umiarkowanej intensywności od momentu przyjęcia, chyba że u chorych wystąpiła w przeszłości nietolerancja intensywnego leczenia statynami lub inne okoliczności mogące niekorzystnie wpływać na bezpieczeństwo tej terapii [522, 527, 528]. Uwzględniając to, do badania *IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial* (IMPROVE-IT) poddano randomizacji 18 144 pacjentów po niedawno przebyłym ACS (NSTEMI 47%; STEMI 29% i UA 24%) i stężeniem cholesterolu LDL  $< 125$  mg/dl ( $< 2,5$  mmol/l). Pacjenci otrzymywali albo ezetimib 10 mg/simwastatynę 40 mg albo simwastatynę 40 mg (dawkę simwastatyny zwiększano do 80 mg, jeśli stężenie cholesterolu LDL  $> 79$  mg/dl lub 2,04 mmol/l). W okresie 7 lat obserwowano istotnie rzadsze występowanie złożonego punktu końcowego w postaci zgonu z przyczyn CV, MI, przyjęcia do szpitala z powodu UA, rewaskularyzacji tętnic wieńcowych lub udaru mózgu w grupie objętej podwójnym leczeniem w porównaniu z grupą otrzymującej samą statynę [32,7% vs. 34,7%; HR 0,94 (95% CI 0,89–0,99);  $p = 0,016$ ] [529]. Badanie IMPROVE-IT było pierwszym, wystarczająco dużym programem klinicznym, pozwalającym wykazać niewielką korzyść z dodania leku niebędącego statyną do statyny. Ograniczeniem badania był fakt, że nie wszyscy pacjenci z grupy kontrolnej byli intensywnie leczeni statyną. Na podstawie wyników badania należy rozważyć dalsze obniżanie stężenia cholesterolu frakcji LDL za pomocą leku niebędącego statyną u pacjentów po przebyciu NSTEMI ze stężeniem cholesterolu frakcji LDL  $\geq 70$  mg/dl ( $\geq 1,8$  mmol/l) mimo otrzymywania maksymalnej tolerowanej dawki statyny. W trakcie opracowywania niniejszych wytycznych zalecenie to dotyczyło jedynie ezetimibu.

#### 5.9.1.2. Leczenie przeciwzakrzepowe

Czas trwania leczenia przeciwplatekowego i antykoagulacji omówiono, odpowiednio, w punktach 5.2.6. i 5.3.2.

#### 5.9.1.3. Inhibitory ACE

Leki z grupy inhibitorów ACE zaleca się u pacjentów z dysfunkcją LV lub niewydolnością serca, nadciśnieniem

tętnicznym lub cukrzycą (należy stosować leki i dawkowanie o udowodnionej skuteczności). Leki z grupy ARB są wskazane u pacjentów nietolerujących inhibitorów ACE [478–480, 530, 531].

#### 5.9.1.4. Beta-adrenolityki

Beta-adrenolityki zaleca się w przypadku braku przeciwwskazań u pacjentów z zaburzoną czynnością skurczową LV (LVEF  $\leq 40\%$ ). Należy stosować leki i dawkowanie o udowodnionej skuteczności [482–486]. Jak dotąd, nie przeprowadzono wspólnego RCT, w którym oceniono by leczenie beta-adrenolitykami u pacjentów po przebyciu NSTEMI-ACS i bez upośledzonej funkcji LV lub niewydolności serca. W dużym badaniu obserwacyjnym typu *propensity-matched* u pacjentów z rozpoznaniem przebyłym MI stosowanie beta-adrenolityka nie powodowało obniżenia ryzyka zdarzeń CV lub śmiertelności [532].

#### 5.9.1.5. Leczenie antagonistą receptora mineralokortykoidowego

U pacjentów po przebyciu NSTEMI-ACS z dysfunkcją LV (LVEF  $\leq 40\%$ ) i niewydolnością serca lub cukrzycą zaleca się stosowanie antagonistów aldosteronu. Wykazano, że stosowanie eplerenonu w tej grupie chorych po przebyciu ACS powodowało zmniejszenie chorobowości i śmiertelności [487, 488, 525].

#### 5.9.1.6. Leczenie hipotensyjne

Zaleca się stosowanie leczenia obniżającego ciśnienie tętnicze (docelowe ciśnienie  $< 140/90$  mm Hg) zgodnie z wytycznymi *European Society of Hypertension* (ESH)/ESC dotyczącymi postępowania w nadciśnieniu tętnicznym [533].

#### 5.9.1.7. Leczenie obniżające stężenie glukozy u chorych na cukrzycę

Zagadnienie to wykracza poza tematykę prezentowanego dokumentu i zostało omówione w niedawno opublikowanych wytycznych [433]. Jako ogólną zasadę należy przyjąć, że im bardziej zaawansowana choroba CV, im starszy pacjent, im dłużej trwa cukrzyca i im więcej występuje chorób współistniejących, tym mniej restrykcyjna powinna być kontrola glikemii.

W karcie wypisowej pacjenta należy wymienić kluczowe elementy i cele rehabilitacji kardiologicznej obejmujące poradnictwo dotyczące aktywności fizycznej, poradnictwo dotyczące diety/odżywiania się, zaprzestania palenia tytoniu, kontroli masy ciała oraz docelowych wartości lipidów i ciśnienia tętniczego [534].

#### 5.9.2. Zmiany stylu życia i rehabilitacja kardiologiczna

Należy rozważyć włączenie chorego po przebyłym NSTEMI-ACS w dobrze zorganizowane programy rehabilitacji kardio-

logicznej/prewencji wtórnej. Może to poprawić stosowanie się pacjenta do schematu leczenia i sprzyja promowaniu zmian stylu życia, obejmujących regularny wysiłek fizyczny i zaprzestanie palenia tytoniu, a także umożliwi poradnictwo w zakresie diety [521, 535]. Pacjentom po przebyciu NSTEMI-ACS należy proponować aerobowy trening wysiłkowy w ramach programu rehabilitacji kardiologicznej, z koniecznością oceny zarówno wydolności fizycznej, jak i ryzyka związanego z wysiłkiem fizycznym. Jeśli to możliwe, zaleca się regularny wysiłek fizyczny 3 lub więcej razy w tygodniu i trwający 30 min w poszczególnych sesjach. Należy usilnie zachęcać pacjentów prowadzących siedzący tryb życia do rozpoczęcia programów treningowych o niskiej intensywności po przeprowadzeniu odpowiedniej, związanej z wysiłkiem fizycznym, stratyfikacji ryzyka. Zaprzestanie palenia tytoniu jest wysoce skutecznym działaniem skutkującym zmniejszeniem chorobowości i śmiertelności u pacjentów po przebyciu ACS [521, 536].

### 5.9.3. Zalecenia dotyczące postępowania w perspektywie długoterminowej po przebyciu ostrego zespołu wieńcowego bez uniesienia odcinka ST

#### Zalecenia dotyczące postępowania w perspektywie długoterminowej po przebyciu ostrego zespołu wieńcowego bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI-ACS)

Zalecenia (w punktach 5.2.9. i 5.3.3. przedstawiono zalecenia dotyczące leczenia przeciwzakrzepowego)	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	Piśmiennictwo <sup>c</sup>
U wszystkich pacjentów zaleca się prowadzenie poradnictwa w zakresie zmiany stylu życia (obejmującej zaprzestanie palenia tytoniu, regularny wysiłek fizyczny i zdrową dietę)	I	A	[536, 537]
Zaleca się rozpoczęcie intensywnej terapii statyną tak szybko, jak to tylko możliwe — o ile nie ma przeciwwskazań — i długotrwałe kontynuowanie leczenia	I	A	[522, 527, 528]
U pacjentów z LVEF ≤ 40% albo niewydolnością serca, nadciśnieniem tętniczym lub cukrzycą zaleca się stosowanie inhibitorów ACE, chyba że istnieją przeciwwskazania. Leki z grupy ARB można podawać alternatywnie, zwłaszcza gdy inhibitory ACE są źle tolerowane	I	A	[478–481, 530, 531, 538]



U pacjentów z LVEF ≤ 40% zaleca się rozpoczęcie terapii beta-adrenolitykiem, chyba że jest on przeciwwskazany	I	A	[482–486]
U pacjentów z LVEF ≤ 35% i niewydolnością serca lub cukrzycą, po przebyciu NSTEMI-ACS i bez istotnej dysfunkcji nerek lub hiperkaliemii <sup>d</sup> , zaleca się zastosowanie antagonistów receptora mineralokortykoidowego, najlepiej eplerenonu	I	A	[487, 488, 525]
Zaleca się osiągnięcie docelowej wartości rozkurczowego ciśnienia tętniczego < 90 mm Hg (< 85 mm Hg u chorych na cukrzycę)	I	A	[539, 540]
W celu modyfikacji codziennych przyzwyczajeń i poprawy przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia należy rozważyć uczestnictwo w dobrze zorganizowanym programie rehabilitacji kardiologicznej	IIa	A	[535, 541–546]
U pacjentów ze stężeniem cholesterolu frakcji LDL ≥ 70 mg/dl (≥ 1,8 mmol/l), mimo stosowania maksymalnej tolerowanej dawki statyny, należy rozważyć dalsze zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji LDL za pomocą leku niebędącego statyną <sup>e</sup>	IIa	B	[529]
Należy rozważyć osiągnięcie docelowej wartości skurczowego ciśnienia tętniczego < 140 mm Hg	IIa	B	[547–549]

ACE — konwertaza angiotensyny; ARB — antagonist receptoru angiotensynowego; LDL — lipoproteiny o niskiej gęstości; LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

<sup>c</sup>Piśmiennictwo potwierdzające zalecenia

<sup>d</sup>Oszczone stężenie kreatyniny < 221 μmol/l (2,5 mg/dl) u mężczyzn i < 177 μmol/l (2,0 mg/dl) u kobiet; osoczowe stężenie potasu < 5,0 mmol/l

<sup>e</sup>W trakcie finalizowania niniejszych wytycznych to zalecenie dotyczyło jedynie ezetimibu

## 6. Stopień realizacji zaleceń

Zmienność w realizowaniu strategii opartych na faktach skutkuje wystąpieniem istotnych różnic w wynikach. W kilku dużych rejestrach wykazano niedostatki w leczeniu pacjentów z NSTEMI-ACS w porównaniu z zaleceniami w aktualnych wytycznych. Często jest niewykorzystywanie metod leczniczych opartych na faktach. Udowodniono, że przestrzeganie wytycznych koreluje z poprawą wyników leczenia pacjentów z ACS,

**Tabela 14.** Stopnie realizacji zaleceń u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI-ACS)

• Stosuj kwas acetylosalicylowy
• Stosuj tikagrelor/prasugrel/klopidogrel
• Stosuj fondaparinux/biwalirudynę/UFH/enoksaparynę
• Zastosuj beta-adrenolityk przy wypisaniu pacjenta z dysfunkcją LV
• Stosuj statyny
• Stosuj inhibitory ACE lub ARB u pacjentów ze skurczową dysfunkcją LV lub niewydolnością serca, nadciśnieniem tętniczym lub cukrzycą
• Zastosuj wczesne leczenie inwazyjne u chorych obciążonych ryzykiem umiarkowanym do wysokiego
• Zaleć zaprzestanie palenia tytoniu/zastosuj poradnictwo
• Włącz pacjenta w programy prewencji wtórnej/rehabilitacji kardiologicznej
• Rozwój regionalnych i/lub narodowych programów w celu systematycznego pomiaru wskaźników efektywności i dostarczenie informacji zwrotnych poszczególnym szpitalom

ACE — konwertaza angiotensyny; ARB — antagonisty receptora angiotensynowego; LV — lewa komora; UFH — heparyna niefrakcjonowana

ze zmniejszeniem śmiertelności włącznie [550, 551]. Dlatego poprawę wykorzystania wytycznych opartych na faktach należy traktować priorytetowo. Usilnie zachęca się do stałego monitorowania wskaźników efektywności w celu poprawy jakości leczenia i zminimalizowania nieuzasadnionych odstępstw od opieki opartej na faktach. Konsekwentne stosowanie terapii opartych na mocnych dowodach, zwłaszcza w przypadku wprowadzenia kilku skutecznych metod leczenia, może wywierać silniejszy wpływ na rzeczywisty dobrostan sercowo-naczyniowy niż obserwowany w wyselekcjonowanych populacjach chorych z badań klinicznych. Takie programy wprowadzono z sukcesem w kilku krajach, obejmując Szwecję [*the Swedish Web-system for Enhancement and Development of Evidence-based care in Heart disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART)*], Wielką Brytanię [rejestr *Myocardial Infarction National Audit Project (MINAP)*], Niemcy, Włochy i Izrael na szczeblu regionalnym lub w ramach okresowych programów w wielu innych krajach. Te programy oceny realizacji zaleceń są również proponowane i rozwijane przez ESC poprzez ciągły Rejestr ACS, w ramach programu *Euro Heart Survey*. W tabeli 14 przedstawiono najbardziej przydatne wskaźniki do monitorowania i poprawy standardów opieki w NSTEMI.

## 7. Podsumowanie strategii postępowania

W punkcie tym podsumowano etapy diagnostyczne i terapeutyczne omówione w poprzednich punktach. Celem było podkreślenie najważniejszych etapów postępowania u pacjentów z NSTEMI-ACS. U każdego poszczególnego chorego, przy podejmowaniu decyzji, należy wziąć pod uwagę

wywiad chorego (np. wiek, choroby współistniejące), objawy kliniczne (np. czynne niedokrwienie mięśnia sercowego, niestabilność hemodynamiczna lub elektryczna), wyniki uzyskane podczas oceny wstępnej (tj. EKG, troponiny sercowe), ramy czasowe i spodziewany bilans korzyści i ryzyka w odniesieniu do dostępnych terapii (tj. farmakoterapii, oceny inwazyjnej, rewaskularyzacji).

### ETAP 1. OCENA POCZĄTKOWA I DALSZE POSTĘPOWANIE

Ból w klatce piersiowej lub inne nietypowe objawy skłaniają pacjenta do poszukiwania pomocy medycznej. Wszyscy pacjenci z podejrzeniem NSTEMI-ACS muszą być przyjęci na oddział ratunkowy i poddani szybkiej ocenie wykwalifikowanego lekarza. Opóźnienie między pierwszym kontaktem medycznym a EKG powinno wynosić  $\leq 10$  min. Należy monitorować rytm serca u pacjenta (tab. 7).

Podstawą roboczej diagnozy NSTEMI-ACS i postępowania początkowego powinny być następujące parametry:

- charakterystyka bólu w klatce piersiowej, czas trwania i jego utrzymywanie się, jak również badanie przedmiotowe ukierunkowane na objawy (np. skurczowe ciśnienie tętnicze, czynność serca, osłuchiwanie serca i płuc, klasyfikacja Killipa);
- ocena prawdopodobieństwa CAD na podstawie charakterystyki bólu w klatce piersiowej, wieku, płci, czynników ryzyka CV, rozpoznanej CAD i pozasercowych objawów miażdżycy;
- 12-odprowadzeniowe EKG (w celu wykrycia zmian odcinka ST lub innych nieprawidłowości sugerujących niedokrwienie lub martwicę mięśnia sercowego).

Na podstawie tych ustaleń, można przyporządkować pacjenta do 1 z 4 roboczych rozpoznań:

- STEMI;
- NSTEMI-ACS z czynnym niedokrwieniem lub niestabilnymi hemodynamicznie;
- NSTEMI-ACS bez czynnego niedokrwienia lub niestabilności hemodynamicznej;
- NSTEMI-ACS mało prawdopodobny.

W odpowiednich wytycznych omówiono leczenie pacjentów ze STEMI [1]. Przypisywanie pacjenta do kategorii 'NSTEMI-ACS mało prawdopodobny' powinno być ostrożne, zwłaszcza w odniesieniu do osób z określonymi cechami, takimi jak podeszły wiek oraz cukrzyca, i tylko wtedy, gdy oczywista jest inna przyczyna. Początkowe leczenie powinno obejmować azotany (podjęzykowo lub *i.v.*), jeśli utrzymuje się ból w klatce piersiowej, nadciśnienie tętnicze lub niewydolność serca. Tlen należy stosować wyłącznie w przypadku obniżenia saturacji krwi  $< 90\%$  lub zaburzeń oddychania. Morfina (*i.v.* lub *s.c.*) lub alternatywnie opioidy są zarezerwowane dla pacjentów z utrzymującym się silnym bólem w klatce piersiowej. W przypadku pacjentów z wciąż trwającym bólem w klatce piersiowej i nierozstrzygającym zapisem EKG należy rozważyć

wykonanie pilnego badania echokardiograficznego. Celem tego postępowania jest wykluczenie alternatywnych rozpoznań (w razie konieczności w połączeniu z angio-CT), takich jak zatorowość płucna, zapalenie osierdzia lub rozwarstwienie aorty. Jednocześnie badanie to może ugruntować podejrzenie NSTEMI-ACS (tj. poprzez uwidocznienie odcinkowych zaburzeń kurczliwości). W przypadku aktywnego niedokrwienia lub pogorszenia stanu hemodynamicznego (podejrzenie kliniczne powinno być potwierdzone w badaniu echokardiograficznym poprzez uwidocznienie odcinkowych zaburzeń kurczliwości) pacjenta należy poddać pilnej koronarografii, bez względu na EKG lub wyniki biomarkerów. Celem takiego postępowania jest zapobieganie zagrażającym życiu arytmii komorowym i ograniczenie martwicy mięśnia sercowego. Badania krwi przy przyjęciu powinny uwzględniać co najmniej: troponiny sercowe T lub I (najlepiej oznaczane za pomocą wysokoczułych testów), kreatyninę, hemoglobinę, hematokryt, liczbę płytek krwi, stężenie glukozy i INR u pacjentów przyjmujących VKA. Wyniki oznaczeń troponin powinny być dostępne w ciągu 60 min, a oznaczenia troponin należy powtarzać po 1–3 godzinach, jeśli stosuje się testy wysokoczułe. Należy regularnie oceniać parametry życiowe. W tabeli 7 przedstawiono wskazówki dotyczące wyboru oddziału w przypadku przyjęcia do szpitala. Pacjenci z podejrzeniem NSTEMI-ACS powinni być obserwowani na wielodyscyplinarnych oddziałach ratunkowych lub oddziałach dla chorych z bólem w klatce piersiowej do momentu potwierdzenia lub wykluczenia rozpoznania MI. Jeśli potwierdzi się NSTEMI-ACS, to należy wykonać lipidogram we wczesnej fazie od przyjęcia do szpitala. W przypadku trwającego niedokrwienia należy umieścić elektrody defibrylatora na ciele pacjenta i pozostawić je do czasu wykonania pilnej rewaskularyzacji. Zaleca się, by ratownicy i pozostali personel medyczny zajmujący się opieką nad pacjentami z NSTEMI-ACS mieli dostęp do defibrylatora i byli przeszkoleni w zakresie zaawansowanych zabiegów resuscytacyjnych.

## ETAP 2. WERYFIKACJA ROZPOZNANIA, OCENA RYZYKA I MONITOROWANIE RYTMU SERCA

Z chwilą gdy początkowa ocena kliniczna, uzupełniona o 12-odprowadzeniowe EKG i pierwszy pomiar troponin sercowych, potwierdzi rozpoznanie NSTEMI-ACS, należy rozpocząć leczenie przeciwzakrzepowe (jak opisano w etapie 3.), a także terapię przeciwdławicową (tj. beta-adrenolityki i azotany). Dalsze postępowanie z pacjentem zależy od odpowiedzi na leczenie przeciwdławicowe i oceny ryzyka, które określa się ilościowo za pomocą skali GRACE 2.0 (<http://www.gracescore.org/WebSite/default.aspx?ReturnUrl=%2f>), jak również od kolejnego pomiaru stężenia troponin (po 1–3 h, jeśli stosuje się testy wysokoczułe). Echokardiografia jest przydatna w identyfikowaniu zaburzeń sugerujących niedokrwienie mięśnia sercowego lub martwicę (tj. odcinkowa hipokineza lub akineza). Badanie to powinno być wykonane natychmiast u pacjentów, u których podejrzewa się, że niesta-

bilność hemodynamiczna może wynikać z przyczyn CV. Jeśli podejrzewa się rozwarstwienie aorty lub zatorowość płucną, to należy wykonać echokardiografię, oznaczyć dimer-D i wykonać angio-CT, zgodnie z odpowiednimi wytycznymi [42, 43]. U pacjentów z NSTEMI charakteryzujących się niskim ryzykiem arytmii (tj. niespełniających żadnego z następujących kryteriów: niestabilność hemodynamiczna, poważne zaburzenia rytmu, LVEF < 40%, nieskuteczna reperfuzja, dodatkowe krytyczne zwężenia w tętnicach wieńcowych lub powikłania związane z PCI), należy rozważyć monitorowanie rytmu do 24 godzin lub do wykonania PCI (zależnie od tego, co nastąpi szybciej). U pacjentów z NSTEMI obciążonych umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zaburzeń rytmu serca (tj. jeśli występuje  $\geq 1$  z ww. kryteriów) należy rozważyć monitorowanie rytmu serca przez > 24 godziny.

## ETAP 3. LECZENIE PRZECIWKAZRZEPOWE

Podstawą wyboru schematu leczenia przeciwzakrzepowego w NSTEMI-ACS powinna być przyjęta strategia postępowania (tj. postępowanie zachowawcze vs. inwazyjne), jak również wybrana metoda rewaskularyzacji (PCI vs. CABG). Przy dawkowaniu leków przeciwzakrzepowych (tab. 8, 10, 11) należy brać pod uwagę wiek pacjenta i funkcję nerek. Zaleca się zastosowanie ASA i antykoagulacji pozajelitowej. U pacjentów zakwalifikowanych do leczenia zachowawczego i nieobciążonych wysokim ryzykiem krwawienia zaleca się podawanie tikagreloru (preferowany w stosunku do kłopidogrelu) z chwilą ustalenia rozpoznania NSTEMI. W odniesieniu do pacjentów zakwalifikowanych do strategii inwazyjnej wciąż wystarczająco nie zbadano kwestii optymalnego czasu podania tikagreloru (preferowany w stosunku do kłopidogrelu). Natomiast prasugrel zaleca się dopiero po koronarografii, przed wykonaniem PCI.

## ETAP 4. STRATEGIA INWAZYJNA

W przypadku koronarografii, i w razie konieczności — rewaskularyzacji, zaleca się przeprowadzenie zabiegu z dostępu przez tętnicę promieniową. W tabeli 12 przedstawiono strategię służącą zmniejszeniu powikłań krwotocznych związanych z PCI. Czas wykonania koronarografii (wyliczony od momentu pierwszego kontaktu medycznego) można podzielić na 4 kategorie, na podstawie profilu ryzyka poszczególnych pacjentów, jak przedstawiono w tabeli 13 i rycinie 6.

- **Pilna strategia inwazyjna (< 2 h).** Porównywalnie z postępowaniem w STEMI tę strategię należy wdrożyć u pacjentów z utrzymującym się niedokrwieniem, charakteryzującym się przynajmniej jednym kryterium bardzo wysokiego ryzyka. Ośrodki niemające ustalonych programów leczenia pacjentów ze STEMI powinny bezzwłocznie przekazywać takich pacjentów do innych szpitali.
- **Wczesna strategia inwazyjna (< 24 h).** Większość pacjentów z tej grupy odpowiada na początkową farmakoterapię, lecz osoby te charakteryzuje podwyższone ryzyko i wymagają wczesnej koronarografii, a następnie

rewaskularyzacji. Pacjenci kwalifikują się do tej grupy, jeśli spełniają przynajmniej jedno kryterium wysokiego ryzyka. Oznacza to konieczność odpowiednio szybkiego przekazania (do ośrodków inwazyjnych — przyp. red.) pacjentów przyjmowanych początkowo do szpitali bez pracowni hemodynamicznej.

- **Strategia inwazyjna (< 72 h).** Jest to maksymalne zalecane opóźnienie do wykonania koronarografii u pacjentów bez nawrotu objawów, lecz ze spełnionym przynajmniej jednym kryterium umiarkowanego ryzyka. Pilne przekazanie do szpitala z pracownią hemodynamiczną nie jest konieczne, lecz należy się starać wykonać koronarografię w zalecanym czasie 72 godzin.
- **Selektywna strategia inwazyjna.** Pacjenci bez nawrotu bólu w klatce piersiowej, bez cech niewydolności serca, bez nieprawidłowości w początkowym lub kolejnych zapisach EKG i bez wzrostu wartości troponin sercowych (najlepiej oznaczonych testami wysokoczułymi) charakteryzują się niskim ryzykiem kolejnych zdarzeń CV. W tym przypadku, przed podjęciem decyzji o strategii inwazyjnej, zaleca się wykonanie nieinwazyjnej próby obciążeniowej (najlepiej z obrazowaniem) w celu wywołania niedokrwienia.

#### ETAP 5. SPOSOBY REWASKULARYZACJI

Z uwagi na brak odpowiednio zaplanowanych badań zalecenia dotyczące PCI i CABG u ustabilizowanych pacjentów z NSTEMI-ACS są podobne do zaleceń w stabilnej CAD. U pacjentów z zajęciem pojedynczego naczynia metodą pierwszego wyboru jest PCI z implantacją stentu w obrębie zmiany odpowiedzialnej za niedokrwienie. W przypadku pacjentów z chorobą wielonaczyniową należy indywidualizować decyzję o wykonaniu PCI lub CABG poprzez konsultacje w obrębie kardiogrupy. Podejście sekwencyjne, złożone z leczenia zmiany odpowiedzialnej za niedokrwienie za pomocą PCI, a następnie elektrycznego CABG, po uzyskaniu dowodów na niedokrwienie i/lub FFR pozostałych zmian, może być korzystne u wybranych pacjentów. U chorych otrzymujących pojedynczy lek przeciwplatekowany (ASA) i poddawanych PCI zaleca się dołączenie inhibitora P2Y<sub>12</sub> (prasugrelu lub tikagreloru bardziej niż kłopidogrelu). Podstawą wyboru antykoagulantu powinno być ryzyko niedokrwienia oraz krwawienia i nie należy zmieniać leku w trakcie PCI. Pacjentom leczonym wstępnie fondaparinuxem należy dodatkowo podać UFH przed PCI. U pacjentów, którzy nie otrzymali antykoagulantu, powinno się rozważyć biwalirudynę. Jeśli zaplanowano CABG, a pacjent otrzymuje inhibitor P2Y<sub>12</sub>, to należy zaprzestać stosowania leku i odłożyć operację, jeżeli pozwalają na to stan kliniczny i obraz koronarograficzny chorego. Jeśli koronarografia nie wskazuje na żadne możliwości rewaskularyzacji ze względu na zasięg zmian i/lub zły, dystalny odpływ, to należy zintensyfikować farmakoterapię ukierunkowaną na opanowanie dolegliwości dławicowych.

#### ETAP 6. WYPISANIE ZE SZPITALA I POSTĘPOWANIE PO WYPISANIU

Choć większość niekorzystnych zdarzeń w NSTEMI-ACS występuje we wczesnym okresie, to ryzyko MI lub zgonu pozostaje podwyższone przez kilka miesięcy. Intensywna modyfikacja czynników ryzyka i zmiana stylu życia są zalecane u wszystkich pacjentów po przebyciu NSTEMI-ACS. Zakwalifikowanie chorego do programu rehabilitacji kardiologicznej po wypisaniu może poprawiać przestrzeganie zaleconych schematów medycznych przez pacjenta i wspomagać modyfikację czynników ryzyka oraz wiąże się z poprawą wyników leczenia.

### 8. Luki w dowodach

- Określenie znaczenia testów genetycznych w celu indywidualizacji terapii i docelowo poprawy wyników leczenia pozostaje kwestią do ustalenia.
- Zarówno czułe, jak i wysokoczułe testy troponin sercowych wykazują lepszą dokładność diagnostyczną niż konwencjonalne oznaczenia, nie wiadomo natomiast, czy testy wysokoczułe mają istotną klinicznie przewagę nad testami czułymi i czy istnieją istotne klinicznie różnice między różnymi testami wysokoczułymi. Zwiększająca się wartość kopeptyny w stosunku do wysokoczułych testów troponin wymaga dalszego wyjaśnienia.
- Skuteczność algorytmu „1 h” w celu potwierdzenia bądź wykluczenia ostrego MI u pacjentów z bólem w klatce piersiowej, w warunkach oddziału ratunkowego, nie była oceniana w ramach RCT. Optymalne postępowanie u pacjentów przypisanych do ‘strefy obserwacji’ zgodnie z algorytmem „1 h” wymaga odpowiedniego zdefiniowania.
- Określenie znaczenia angio-CT jako narzędzia do wykluczenia ostrego MI w warunkach oddziału ratunkowego wymaga ponownej oceny w kontekście stosowania wysokoczułych testów troponin sercowych.
- Pożądane byłoby opracowanie pojedynczej skali ryzyka, która pozwalałaby ocenić zarówno ryzyko niedokrwienia, jak i krwotoczne.
- Określenie znaczenia beta-adrenolityków w trakcie NSTEMI-ACS i po takim epizodzie u pacjentów z prawidłową lub łagodnie obniżoną funkcją LV wymaga dalszych badań.
- Zdefiniowania wymaga optymalny czas podania tikagreloru u pacjentów zakwalifikowanych do strategii inwazyjnej.
- Konieczne są dodatkowe dane w celu ustalenia optymalnego okresu DAPT po implantacji stentu.
- Należy przyspieszyć opracowanie antidotum w celu normalizacji hemostazy u pacjentów z czynnym poważnym krwawieniem leczonych inhibitorami P2Y<sub>12</sub> lub NOAC.
- Określenie bezpieczeństwa, skuteczności i optymalnego czasu trwania połączonej doustnej terapii antykoagulantem i lekami przeciwplatekowymi u pacjentów ze

- wskazaniami do długotrwałej doustnej antykoagulacji wymaga przeprowadzenia dalszych badań.
- W kilku RCT porównano CABG i PCI w populacji obejmującej głównie pacjentów ze stabilną wielonaczyniową CAD, brakuje natomiast współczesnych badań porównawczych dotyczących NSTEMI-ACS.
  - Ocena przydatności kierowania się wartością FFR przy wykonywaniu PCI w NSTEMI-ACS wymaga przeprowadzenia odpowiednich badań.
  - Wystąpienie późnych incydentów CV, mimo optymalnej farmakoterapii obejmującej inhibitory P2Y<sub>12</sub> i statyny, wymaga powtórnej oceny patofizjologii tych niekorzystnych zdarzeń i innowacyjnych strategii prewencji.
  - Trwają badania kliniczne analizujące, czy istotne obniżenie cholesterolu frakcji LDL lub terapia immunomodulująca [np. inhibicja PCSK-9 (konwertaza białkowa subtilizyny/kexiny typu 9), intensywne hamowanie białka transportującego estry cholesterolu (CETP), metotreksat lub przeciwciała monoklonalne anti-IL1-beta] w połączeniu z maksymalnym tolerowanym leczeniem statyną może poprawiać rokowanie odległe.
  - Istnieje potrzeba określenia optymalnego punktu odcięcia hemoglobiny/hematokrytu, który powinien skłaniać do przetoczenia krwi u pacjentów z NSTEMI-ACS i niedokrwistością.

## 9. Główne przesłania wytycznych

	Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
<b>Rozpoznanie</b>			
1	Podobnie jak w protokołach 0 h i 3 h, zaleca się stosowanie szybkiego protokołu potwierdzenia lub wykluczenia w 0 h i 1 h, jeśli dostępne są wysokoczułe testy troponin sercowych z walidowanym algorytmem 0 h/1 h. Jeśli 2 początkowe oznaczenia troponin nie są rozstrzygające, a stan kliniczny nadal sugeruje ACS, to wskazane jest wykonanie dodatkowego oznaczenia troponin po 3–6 h	I	B
2	Zaleca się wykonanie echokardiografii w celu oceny funkcji globalnej i odcinkowej LV i potwierdzenia lub wykluczenia rozpoznania różnicowych	I	C
<b>Leczenie przeciwplatekcyjne</b>			
3	Zaleca się stosowanie inhibitora P2Y <sub>12</sub> w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym przez 12 miesięcy, chyba że istnieją przeciwwskazania, takie jak nadmierne ryzyko krwawienia	I	A



	• tikagrelor (180 mg dawka nasycająca, 90 mg 2 ×/d.) jest lekiem zalecanym, w przypadku braku przeciwwskazań; u wszystkich pacjentów z grupy umiarkowanego do wysokiego ryzyka zdarzeń niedokrwiennych (np. z podwyższonym stężeniem troponin sercowych), bez względu na początkową strategię leczenia i obejmującą pacjentów wcześniej leczonych kłopidogrelem (który należy odstawić w momencie rozpoczęcia leczenia tikagrelorem)	I	B
	• prasugrel (dawka nasycająca 60 mg, dawka dobową 10 mg) jest zalecany u pacjentów, których zakwalifikowano do PCI, jeśli nie ma przeciwwskazań	I	B
	• kłopidogrel (dawka nasycająca 300–600 mg, dawka dobową 75 mg) jest zalecany u pacjentów, którzy nie mogą otrzymywać tikagreloru lub prasugrelu lub którzy wymagają doustnej antykoagulacji	I	B
4	Nie zaleca się stosowania prasugrelu u pacjentów, u których nie jest znana anatomia tętnic wieńcowych	III	B

### Strategia inwazyjna

5	Pilna strategia inwazyjna (< 2 h) jest zalecana u pacjentów spełniających ≥ 1 kryterium bardzo wysokiego ryzyka: niestabilność hemodynamiczna lub wstrząs kardiogeny; nawracający lub utrzymujący się ból w klatce piersiowej oporny na farmakoterapię; arytmie zagrażające życiu lub zatrzymanie krążenia; mechaniczne powikłania MI; ostra niewydolność serca z dławicą oporną na leczenie lub zmianami odcinka ST; nawracające, dynamiczne zmiany odcinka ST lub załamka T, zwłaszcza przebiegające z przemijającym uniesieniem odcinka ST	I	C
6	Wczesna strategia inwazyjna (< 24 h) jest zalecana u pacjentów spełniających ≥ 1 z następujących kryteriów wysokiego ryzyka: wzrost lub spadek wartości troponin sercowych wskazujących na MI; dynamiczne zmiany odcinka ST lub załamka T (objawowe lub nieme klinicznie); punktacja w skali GRACE > 140	I	A



	Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
7	Strategia inwazyjna (< 72 h) jest zalecana u pacjentów spełniających ≥ 1 z następujących kryteriów umiarkowanego ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> <li>cukrzyca</li> <li>niewydolność nerek (eGFR &lt; 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</li> <li>LVEF &lt; 40% lub zastoinowa niewydolność serca</li> <li>wczesna dławica pozawałowa</li> <li>niedawno przebyta PCI</li> <li>przebyte CABG</li> <li>punkcja w skali GRACE 109–140</li> </ul>	I	A
<b>Rewaskularyzacja tętnic wieńcowych</b>			
8	W ośrodkach z doświadczeniem w wykonywaniu zabiegów z dostępu przez tętnicę promieniową zaleca się stosowanie dostępu promieniowego do przeprowadzenia koronarografii i PCI	I	A
9	U pacjentów z wielonaczyniową CAD podstawą strategii rewaskularyzacji (np. PCI <i>ad hoc</i> zmiany odpowiedzialnej za niedokrwienie, PCI wielu naczyń, CABG) powinny być stan kliniczny i choroby współistniejące, a także nasilenie choroby (z uwzględnieniem rozmieszczenia, charakterystyki zmian w koronarografii, punkcji w skali SYNTAX) zgodnie z protokołem lokalnej kardiografii	I	C
<b>Wtórna prewencja sercowo-naczyniowa</b>			
10	Należy jak najszybciej rozpocząć intensywne leczenie statynami, chyba że jest przeciwwskazane, i stosować je przewlekłe	I	A

ACS — ostry zespół wieńcowy; CABG — pomostowanie aortalno-wieńcowe; CAD — choroba wieńcowa; eGFR — szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej; GRACE — *Global Registry of Acute Coronary Events*; LV — lewa komora; LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory; MI — zawał serca; PCI — przeszskórna angioplastyka wieńcowa; SYNTAX — *SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery*

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

<sup>c</sup>Przeciwwskazania do stosowania tikagreloru: krwawienie wewnątrzczaszkowe w wywiadzie lub aktywne krwawienie. Przeciwwskazania do stosowania prasugrelu: krwawienie wewnątrzczaszkowe w wywiadzie, udar niedokrwienno-mózgowy lub przemijający napad niedokrwienno-mózgowy w wywiadzie albo aktywne krwawienie; prasugrel jest ogólnie niezalecany u pacjentów w wieku ≥ 75 lat lub z masą ciała < 60 kg

## 10. Podziękowania

Jesteśmy ogromnie wdzięczni Veronice Dean, Nathalie Cameron, Catherine Despres i całemu zespołowi ESC do spraw Praktycznych Wytycznych za ich bezcenne wsparcie w trakcie całego projektu.

## 11. Dodatek

**Komisja ESC do spraw Wytycznych Postępowania (CPG):** Jose Luis Zamorano, przewodniczący (Hiszpania), Victor Aboyans (Francja), Stephan Achenbach (Niemcy), Stefan Agewall (Norwegia), Lina Badimon (Hiszpania), Gonzalo Barón-Esquivias (Hiszpania), Helmut Baumgartner (Niemcy), Jeroen J. Bax (Holandia), Héctor Bueno (Hiszpania), Scipione Carerj (Włochy), Veronica Dean (Francja), Çetin Erol (Turcja), Donna Fitzsimons (Wielka Brytania), Oliver Gaemperli (Szwajcaria), Paulus Kirchhof (Wielka Brytania/Niemcy), Philippe Kolh (Belgia), Patrizio Lancellotti (Belgia), Gregory Y.H. Lip (Wielka Brytania), Petros Nihoyannopoulos (Wielka Brytania), Massimo F. Piepoli (Włochy), Piotr Ponikowski (Polska), Marco Roffi (Szwajcaria), Adam Torbicki (Polska), Antonio Vaz Carneiro (Portugalia), Stephan Windecker (Szwajcaria).

**Narodowe towarzystwa kardiologiczne wchodzące w skład ESC**, które były aktywnie zaangażowane w proces recenzowania „Wytycznych ESC dotyczących postępowania w ostrym zespole wieńcowym bez przetrwałego uniesienia odcinka ST w 2015 roku”:

**Armenia:** *Armenian Cardiologists Association*, Aram Chilingaryan; **Austria:** *Austrian Society of Cardiology*, Franz Weidinger; **Azerbejdżan:** *Azerbaijan Society of Cardiology*, Ruslan Najafov; **Belgia:** *Belgian Society of Cardiology*, Peter R. Sinnaeve; **Bośnia i Hercegowina:** *Association of Cardiologists of Bosnia & Herzegovina*, Ibrahim Terzić; **Bulgaria:** *Bulgarian Society of Cardiology*, Arman Postadzhiyan; **Chorwacja:** *Croatian Cardiac Society*, Davor Miličić; **Cypr:** *Cyprus Society of Cardiology*, Christos Eftychiou, Christos Eftychiou; **Czechy:** *Czech Society of Cardiology*, Petr Widimsky; **Dania:** *Danish Society of Cardiology*, Lia Bang; **Egipt:** *Egyptian Society of Cardiology*, Adel El Etriby; **Estonia:** *Estonian Society of Cardiology*, Toomas Marandi; **Finlandia:** *Finnish Cardiac Society*, Mikko Pietilä; **Francja:** *French Society of Cardiology*, René Koning; **Grecja:** *Hellenic Cardiological Society*, Kostantinos Tsioufis; **Gruzja:** *Georgian Society of Cardiology*, Alexander Aladashvili; **Hiszpania:** *Spanish Society of Cardiology*, José A. Barrabés; **Holandia:** *Netherlands Society of Cardiology*, Ron J.G. Peters; **Islandia:** *Icelandic Society of Cardiology*, Thorarinn Guðnason; **Izrael:** *Israel Heart Society*, Shlomi Matetzky; **Kazachstan:** *Association of Cardiologists of Kazakhstan*, Aisulu Mussagaliyeva; **Kirgistan:** *Kyrgyz Society of Cardiology*, Medet Beishenkulov; **Litwa:** *Lithuanian Society of Cardiology*, Pranas Serpytis; **Luksemburg:** *Luxembourg Society of Cardiology*, Bruno Pereira; **Łotwa:** *Latvian Society of Cardiology*, Gustavs Latkovskis; **Macedonia (FYROM):** *Macedonian Society of Cardiology*, Sasko Kedev; **Malta:** *Maltese Cardiac Society*, Caroline Jane Magri; **Maroko:** *Moroccan Society of Cardiology*, Saadia Abir-Khalil; **Moldawia:** *Moldavian Society of Cardiology*, Aurel Grosu; **Niemcy:** *German Cardiac Society*, Franz-Josef Neumann; **Norwegia:** *Norwegian Society of Cardiology*, Alf Inge Larsen; **Polska:** *Polish Cardiac Society*, Andrzej Budaj; **Portugalia:** *Portuguese Society of Cardiology*,



Jorge M. Vieira Mimoso; **Rosja:** *Russian Society of Cardiology*, Oleg Averkov; **Rumunia:** *Romanian Society of Cardiology*, Carmen Gingham; **Serbia:** *Cardiology Society of Serbia*, Milan A. Nedeljkovic; **Słowacja:** *Slovak Society of Cardiology*, Martin Studenčan; **Szwajcaria:** *Swiss Society of Cardiology*, Hans Rickli; **Szwecja:** *Swedish Society of Cardiology*, Claes Held; **Tunezja:** *Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery*, Mohamed Sami Mourali; **Turcja:** *Turkish Society of Cardiology*, Enver Atalar; **Ukraina:** *Ukrainian Association of Cardiology*, Alexander Parkhomenko; **Węgry:** *Hungarian Society of Cardiology*, Dávid Becker; **Wielka Brytania:** *British Cardiovascular Society*, Neil Swanson; **Włochy:** *Italian Federation of Cardiology*, Leonardo Bolognese.

#### †Afilacje koordynatorów sekcji:

Jean-Philippe Collet, ACTION study Group, Institut de Cardiologie, INSERM\_UMRS 1166, Pitié-Salpêtrière Hospital (AP-HP), Sorbonne Universités UPMC (Paris 6), F-75013 Paris, France, tel.: +33 1 42 16 30 13, faks: +33 1 42 16 29 31, e-mail: jean-philippe.collet@psl.aphp.fr

Christian Mueller, Department of Cardiology, University Hospital Basel, Petersgraben 4, CH-4031 Basel, Switzerland, tel.: +41 61 265 25 25, faks: +41 61 265 53 53, e-mail: christian.mueller@usb.ch

Marco Valgimigli, Thoraxcenter, Erasmus MC, s Gravendijkwal 230, 3015 CE Rotterdam, The Netherlands, tel. +31 10 7033938, faks: +31 10 7035258, e-mail: m.valgimigli@erasmusmc.nl

## 12. Dodatek internetowy i materiały uzupełniające

Wszystkie tabele z dodatku internetowego są dostępne pod adresem: <http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-Practice-Guidelines/Acute-Coronary-Syndromes-ACS-in-patients-presenting-without-persistent-ST-segm>.

Pod tym samym adresem znajdują się również pytania i odpowiedzi w ramach materiałów uzupełniających do niniejszych wytycznych.

### 2.1. DEFINICJE, PATOFIZJOLOGIA I EPIDEMIOLOGIA

#### 2.1.3. Patofizjologia i epidemiologia

Uważa się, że pęknięcie lub nadżerka blaszki, z nakładającą się na nie zakrzepicą, jest głównym mechanizmem rozpoczynającym ACS. Stan zapalny odgrywa kluczową rolę w destabilizacji blaszki miażdżycowej. Wciąż jednak nie wiadomo, co jest bodźcem wywołującym ostry stan zapalny [14, 15]. Aktywacja płytek krwi i ich agregacja na eksponowanej, trombogennej powierzchni pękniętej blaszki stanowią wczesny, istotny etap w patogenezie ACS [15, 16]. Aktywowane płytki uwalniają substancje prozapalne i mitogeny do

mikrośrodowiska, przede wszystkim powodując zmianę właściwości chemotaktycznych, adhezyjnych i proteolitycznych w obrębie śródbłonna [16]. Zdrowy śródbłonek naczyniowy uwalnia prostacyklinę i tlenek azotu, które hamują aktywację i agregację płytek krwi. Prawdopodobnie te mechanizmy, zapobiegające powstawaniu skrzepliny na śródbłonie, ograniczają zasięg i czas trwania aktywacji płytek w odpowiedzi na uszkodzenie naczynia [16]. Hipoteza ta wyjaśniałaby, dlaczego jedynie mały odsetek nieprawidłowych blaszek może wywołać objawy, podczas gdy większość ulega procesowi bezobjawowego gojenia. Epizodyczny charakter aktywacji płytek, potęgowany przejściowym wzrostem syntezy tromboksanu, jest zgodny z koncepcją zakrzepicy w obrębie blaszki miażdżycowej w krążeniu wieńcowym. W tej koncepcji zakrzepica jest uznawana za dynamiczny proces, w którym w nieprawidłowej blaszce zachodzą powtarzające się epizody powstawania skrzepliny i jej fragmentacji [16]. W końcu odcinkowy lub rozlany skurcz prawidłowych lub zmienionych miażdżycowo tętnic wieńcowych może wywołać ACS. Proces ten jest w głównej mierze wywołany przez bodziec powodujący skurcz naczyń, który działa na nadreaktywną mięśniówkę gładką w obrębie naczyń.

W ostatniej dekadzie odsetek STEMI uległ istotnemu zmniejszeniu, natomiast częstość NSTEMI nieznacznie wzrosła [17]. Wydaje się, że pacjentów z NSTEMI cechuje mniejsza śmiertelność w obserwacji krótkoterminowej niż chorych ze STEMI. Po roku lub 2 latach odsetki zgonów w obu grupach są porównywalne. Prawdopodobnie wynika to z różnic w wyjściowej charakterystyce, obejmujących starszy wiek i częstsze występowanie chorób współistniejących w populacji pacjentów z NSTEMI [18–20].

### 3.3. METODY DIAGNOSTYCZNE

#### 3.3.3. Algorytmy wykluczające i potwierdzające rozpoznanie

Patrz Dodatkowa Tabela 5.

### 5.1. FARMAKOTERAPIA NIEDOKRWIENIA

#### 5.1.4. Inne klasy leków

Diltiazem i werapamil wykazują podobną skuteczność w zmniejszaniu objawów i wydają się w tym zakresie równoważne z beta-adrenolitykami [121, 122]. W latach 80. XX wieku w jednym badaniu porównano nifedipinę z metoprololem u pacjentów z UA. Ze względu na znacznie zwiększoną liczbę ponownych MI w grupie leczonej nifedipiną badanie przedwcześnie zakończono. W badaniach porównujących werapamil z placebo wykazano natomiast istotne zmniejszenie odsetka nagłych zgonów, ponownego MI i śmiertelności ogólnej, zwłaszcza wśród pacjentów z zachowaną funkcją LV [123, 124]. W badaniu *Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischaemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes* (MERLIN) dowiedziono, że ranolazyna — lek zapobiegający przeładowaniu komórek

**Dodatkowa Tabela 5.** Charakterystyka algorytmów 0 h/3 h i 0 h/1 h

	Algorytm 0 h/3 h	Algorytm 0 h/1 h
Ujemna wartość predykcyjna dla ostrego MI	98–100%	98–100%
Dodatnia wartość predykcyjna dla ostrego MI	Nieznaną, zależy od delty zmiany i rodzaju oznaczenia	75–80%
Skuteczność <sup>a</sup>	++	+++
Wykonalność	++; wymaga zastosowania skali GRACE	+++
Wyzwania	U wielu pacjentów nie można wiarygodnie ocenić początku bólu	Punkty odcięcia zależą od rodzaju testu i różnią się w odniesieniu do 99. percentyla
Walidacja w dużych badaniach wielo-środkowych	+	+++
Dodatkowe zalety	Już stosowany klinicznie	Krótszy czas do podjęcia decyzji

GRACE — *Global Registry of Acute Coronary Events*; MI — zawał serca  
<sup>a</sup>Skuteczność mierzono za pomocą odsetka kolejnych pacjentów z bólem w klatce piersiowej, których zakwalifikowano do grup z potwierdzonym lub wykluczonym MI (tj. w przybliżeniu 60% dla algorytmu 0 h/3 h i w przybliżeniu 75% dla algorytmu 0 h/1 h)

wapniem w niedokrwieniu — u 3279 pacjentów z NSTEMI-ACS nie powodował zmniejszenia częstości poważnych zdarzeń sercowych w porównaniu z placebo. W badaniu tym wykazano jednak, że ranolazyna powodowała zmniejszenie odsetka nawrotów niedokrwienia [125]. Można rozważyć stosowanie antagonistów wapnia i ranolazyny u pacjentów, których nie można poddać skutecznej rewaskularyzacji, a mimo stosowania beta-adrenolityku występuje u nich dławica. W dławicy naczynioskurczowej można stosować wszystkie rodzaje antagonistów wapnia [63].

## 5.2. HAMOWANIE FUNKCJI PŁYTEK KRWI

### 5.2.4. Monitorowanie inhibitorów P2Y<sub>12</sub>

W badaniu *Assessment of Dual AntiPlatelet Therapy with Drug-Eluting Stents (ADAPT-DES)*, które było dużym projektem dotyczącym oceny funkcji płytek krwi, blisko 50% incydentów zakrzepicy w stencie w okresie 30 dni po PCI można było przypisać wysokiej reaktywności płytek krwi [167]. Określono, że reaktywność płytek w trakcie leczenia jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym wystąpienia kolejnych incydentów niedokrwieniowych. Dostosowywanie dawkowania leków przeciwplateletowych do wyników oceny funkcji płytek nie wiązało się jednak z poprawą wyników leczenia po PCI [168–170]. Obecnie ocenę funkcji płytek krwi przeprowadza się w celu ustalenia hamowania P2Y<sub>12</sub> u osób w podeszłym wieku,

obciążonych zarówno ryzykiem krwawienia, jak i zdarzeń niedokrwieniowych (NCT01538446). Zmienność genetyczna wchłaniania i metabolizmu klopidogrelu jest kluczowym czynnikiem odpowiedzialnym za wysoce zmienne powstawanie jego aktywnego metabolitu. Wydaje się, że szczególne znaczenie ma dwuetapowy, wątrobowy, zależny od CYP metabolizm oksydacyjny proleku. Analizy farmakogenomiczne pozwoliły na identyfikację wariantów alleli typu utraty funkcji (LoF) CYP 2C19. Wykazano, że allel 2C19\*2 jest dominującym genetycznym wyznacznikiem zmienności działania przeciwplateletowego klopidogrelu. Udowodniono, że nosiciele tego wariantu cechują niższy poziom aktywnego metabolitu, wyższy stopień reaktywności płytek i większą częstość zdarzeń CV [145, 171–173]. Są już dostępne szybkie i dokładne testy genetyczne pozwalające na identyfikację tych alleli. Testy te można wykonywać w miejscu świadczenia opieki medycznej. Wciąż bez odpowiedzi pozostaje pytanie o znaczenie stosowania takich testów w zakresie selekcji pacjentów i o to, czy spersonalizowane leczenie oparte na genotypowaniu ma korzystny wpływ na kliniczne efekty i koszty leczenia [174]. *European Medicines Agency* (EMA) i amerykańska agencja *Food and Drug Administration* (FDA) sformułowały ostrzeżenia dotyczące osłabionego działania klopidogrelu w połączeniu z inhibitorami pompy protonowej, zwłaszcza z omeprazolem i esomeprazolem, które ograniczają metaboliczną aktywację klopidogrelu. Badania farmakodynamiczne, lecz nie badania kliniczne służące ocenie wyników leczenia, dostarczają dowodów na korzyści ze stosowania nowszych inhibitorów pompy protonowej, takich jak pantoprazol zamiast omeprazolu, w celu uniknięcia tych niekorzystnych interakcji lekowych [175]. Obecnie nie można zalecać testów genetycznych w rutynowej praktyce klinicznej ze względu na niewystarczające dane prospektywne. Podsumowując, ocena funkcji płytek lub badania genetyczne mogą być rozważone u wybranych pacjentów leczonych klopidogrelem, obejmując osoby z wywiadem zakrzepicy w stencie, podejrzeniem niestosowania się do zaleceń, jak również utrzymującą się w trakcie leczenia wysoką reaktywnością płytek krwi lub obciążone wysokim ryzykiem krwawienia w przypadku implantacji stentów w obrębie krytycznych segmentów tętnic wieńcowych (np. w pniu lewej tętnicy wieńcowej).

### 5.2.6. Czas trwania podwójnej terapii przeciwplateletowej

Patrz Dodatkowa Tabela 9.

### 5.2.7. Inhibitory glikoproteiny IIb/IIIa

#### 5.2.7.1. Wcześniejsze (ang. upstream) a związane z procedurą podawanie leku

W badaniu ACUITY poddano ocenie odroczone selektywne podawanie jakiegokolwiek inhibitora GP IIb/IIIa (tylko podczas PCI) z rutynowym wcześniejszym (przed procedurą) stosowaniem wyżej wspomnianego leku u 9207 pacjentów z NSTEMI-ACS [198]. Odroczone selektywne podawanie wiązało

się z istotnie mniejszą częstością poważnych, niezwiązanych z CABG, krwawień w obserwacji 30-dniowej [4,9% vs. 6,1%; RR 0,80 (95% CI 0,67–0,95);  $p = 0,009$ ]. Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie śmiertelności, MI lub nieplanowanych rewaskularyzacji [7,9% vs. 7,1%; RR 1,12 (95% CI 0,97–1,29);  $p = 0,13$ ]. W badaniu *Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome (EARLY-ACS)* 9492 pacjentów poddanych leczeniu inwazyjnemu objęto randomizacją do wczesnego stosowania eptifibatidu lub placebo z doraźnym podaniem eptifibatidu po koronarografii, w czasie PCI [199]. Pierwotny złożony punkt końcowy obejmował zgon, MI, nawrót niedokrwienia wymagający pilnej rewaskularyzacji i „nagły incydent zakrzepowy” (powikłanie zakrzepowe podczas PCI wymagające zastosowania zestawu ratunkowego) po 96 h. Wśród pacjentów przydzielonych do grupy, w której stosowano odroczone doraźne podanie eptifibatidu, 39% osób otrzymało inhibitor GP IIb/IIIa podczas procedury. Nie wykazano istotnego zmniejszenia częstości pierwotnego punktu końcowego w przypadku wczesnego w porównaniu z odroczone doraźnym podaniem eptifibatidu między grupami [9,3% vs. 10,0%; OR 0,92 (95% CI 0,80–1,06);  $p = 0,23$ ]. Odsetek zgonów lub MI po 30 dniach nie różnił się między grupami [11,2% w przypadku wczesnego vs. 12,3% w przypadku odroczonego stosowania; OR 0,89 (95% CI 0,79–1,01);  $p = 0,08$ ]. Odsetek poważnych krwawień wg różnych kryteriów był większy w grupie otrzymującej wczesnie eptifibatid [np. w skali TIMI: poważne krwawienia po obserwacji wynoszącej 120 h — 2,6% vs. 1,8%; OR 1,42 (95% CI 1,07–1,89);  $p = 0,015$ ]. Zważywszy na niewykazanie korzyści ze stosowania inhibitorów GP IIb/IIIa przed procedurą w ramach strategii inwazyjnej, rozsądne jest wstrzymanie się z podawaniem tych leków aż do czasu wykonania koronarografii. U pacjentów poddawanych PCI i otrzymujących prasugrel lub tikagrelor zastosowanie inhibitora GP IIb/IIIa należy ograniczyć do sytuacji ratunkowych, w razie wystąpienia powikłań zakrzepowych.

### 5.2.7.2. Połączenie z inhibitorami P2Y<sub>12</sub>

Połączenie inhibitorów P2Y<sub>12</sub> i GP IIb/IIIa prowadzi do wzmocnienia działania hamującego aktywację i agregację płytek krwi [200, 201]. Istnieją ograniczone dane dotyczące oceny korzyści z dodania inhibitora GP IIb/IIIa do połączenia ASA i inhibitora P2Y<sub>12</sub> w przypadku NSTEMI-ACS. W badaniu ISAR-REACT 2 przeprowadzono randomizację 2022 pacjentów z NSTEMI-ACS obciążonych wysokim ryzykiem, którzy wcześniej otrzymali ASA i 600 mg kłopidogrelu, do przyjmowania abciximabu lub placebo podczas PCI [202]. Złożony punkt końcowy po 30 dniach, w postaci zgonu, MI lub pilnej rewaskularyzacji docelowego naczynia, wystąpił istotnie rzadziej w grupie chorych otrzymujących abciximab w porównaniu z przyjmującymi placebo [8,9% vs. 11,9%; RR 0,75 (95% CI 0,58–0,97);  $p = 0,03$ ]. W badaniu EARLY-ACS

randomizacja do wczesnego podania eptifibatidu, w porównaniu z odroczone doraźnym podaniem eptifibatidu pacjentom objętym leczeniem kłopidogrelem, wiązała się z redukcją 30-dniowego odsetka zgonów lub MI [10,1% vs. 11,8%; OR 0,85 (95% CI 0,73–0,99)], lecz odnotowano także wzrost częstości poważnych krwawień wewnątrzszpitalnych wg skali TIMI [2,2% vs. 1,4%; OR 1,54 (95% CI 1,07–2,24)] [200]. W badaniach TRITON i PLATO inhibitory GP IIb/IIIa stosowano u odpowiednio 55% i 27% pacjentów. Względna skuteczność prasugrelu i tikagreloru wydaje się stała u pacjentów otrzymujących i nieotrzymujących inhibitorów GP IIb/IIIa, w żadnym badaniu nie oceniano jednak znaczenia inhibitorów GP IIb/IIIa u pacjentów leczonych wyżej wymienionymi lekami [153, 197].

### 5.2.7.3. Dodatkowe leczenie przeciwkrzepliwe

W kilku badaniach dotyczących NSTEMI-ACS i PCI wykazano, że LMWH — głównie enoksaparyna — mogą być bezpiecznie stosowane razem z inhibitorami GP IIb/IIIa. W analizie podgrup badania OASIS-5 stosowano inhibitory GP IIb/IIIa łącznie z ASA, kłopidogrelem i/albo fondaparinuxem (u 1308 pacjentów) lub enoksaparyną (u 1273 pacjentów) [203]. Odsetek powikłań krwotocznych był niższy w przypadku fondaparinuxu niż enoksaparyny. Dowiedziono, że biwalirudyna i UFH/LMWH cechowały się równoważnymi bezpieczeństwem i skutecznością w przypadku łącznego stosowania z ASA, kłopidogrelem i inhibitorem GP IIb/IIIa w badaniu ACUITY [204]. Połączenie biwalirudyny i inhibitora GP IIb/IIIa skutkowało podobnym odsetkiem zdarzeń niedokrwienych w porównaniu z samą biwalirudyną oraz większą częstością poważnych krwawień. Dlatego nie zaleca się rutynowego stosowania wyżej wspomnianego połączenia [205].

### 5.2.8. Worapaksar

Worapaksar jest doustnym, aktywnym, selektywnym inhibitorem płytkowego receptora trombinowego PAR-1. W badaniu *Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome (TRACER)* przeprowadzono randomizację 12 944 pacjentów z NSTEMI-ACS do przyjmowania worapaksaru w dawce nasycającej 40 mg i następnie podtrzymującej 2,5 mg/dobę oraz do grupy otrzymującej placebo. U odpowiednio 97% i 87% pacjentów stosowano ASA i kłopidogrel. Po medianie obserwacji, wynoszącej 502 dni, częstość występowania pierwotnego punktu końcowego w postaci zgonu z przyczyn CV, MI, udaru mózgu, nawrotu niedokrwienia i pilnej rewaskularyzacji nie różniła się istotnie między grupami [leczeni worapaksarem 18,5% vs. przyjmujący placebo 19,9%; HR 0,92 (95% CI 0,85–1,01);  $p = 0,07$ ]. Ponadto stwierdzono istotnie wyższy odsetek krwawień w grupie przyjmującej badany lek [leczeni worapaksarem 7,2% vs. przyjmujący placebo 5,2%; HR 1,35 (95% CI 1,16–1,58);  $p < 0,001$ ], z wyraźnym wzrostem liczby krwawień wewnątrzczaszkowych [HR 3,39 (95% CI 1,78–6,45);  $p < 0,001$ ]

**Dodatkowa Tabela 9.** Główne cechy opublikowanych badań randomizowanych służących ocenie różnych okresów trwania podwójnego (doustnego) leczenia przeciwpłytkowego (DAPT) po przebyciu początkowej przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI)

Badanie (rok)	n (% ACS)	Czas trwania DAPT (miesiące)	Czas randomizacji	Rodzaj stentu	Pierwotny punkt końcowy	Incydenty krwotoczne
RESET (2012) [187]	2117 (55%)	3 vs. 12	PCI	ZES w grupie poddanej DAPT przez 3 mies. vs. SES w grupie poddanej DAPT przez 12 mies.	Śmiertelność z przyczyn CV, MI, zakrzepica w stencie, TVR, poważne lub mniejsze krwawienia: 4,7% w przypadku ASA vs. 4,7% w przypadku DAPT (różnica 0,0%; 95% CI -2,5–2,5%; p = 0,84, p <sub>równoważności</sub> < 0,001) (rok po implantacji stentu)	Poważne krwawienia wg skali TIMI: 0,2% w przypadku ASA vs. 0,6% w przypadku DAPT, różnica -0,4% (95% CI -0,9–0,2; p = 0,18)
OPTIMIZE (2013) [188]	3119 (32%)	3 vs. 12	PCI	E-ZES (100%)	Zgon, MI, udar mózgu, poważne krwawienia: 6% w przypadku ASA vs. 5,8% w przypadku DAPT (HR 1,03; 95% CI 0,77–1,38). Wartość p w teście log-rank = 0,84; p <sub>równoważności</sub> = 0,002) (rok po implantacji stentu)	Poważne krwawienia wg skali TIMI: 0,6% w przypadku ASA vs. 0,9% w przypadku DAPT (HR 0,71, 95% CI 0,32–1,60; p = 0,41)
EXCELLENT (2012) [189]	1443 (52%)	6 vs. 12	PCI	Randomizacja 1:1; EES (75%) vs. SES (25%)	Ponowna rewaskularyzacja docelowego naczynia 4,8% w przypadku ASA i 4,3% w grupie poddanej DAPT (HR 1,14; 95% CI 0,70–1,86, p = 0,60; bezwzględna różnica ryzyka 0,5% pkt.; górny limit testu 1-stronnego 95% CI 2,4%; p < 0,001 dla równoważności (rok po implantacji stentu)	Poważne krwawienia wg skali TIMI: 0,3% w przypadku ASA vs. 0,6% w przypadku DAPT (HR 0,50; 95% CI 0,09–2,73; p = 0,42)
PRODIGY (2012) [190]	1970 (75%)	6 vs. 24	Miesiąc po PCI	Randomizacja 1:1:1:1; BMS (25%) vs. E-ZES (25%) vs. PES (25%) vs. EES (25%)	Zgon, MI, udar mózgu: 10% w przypadku ASA vs. 10,1% w przypadku DAPT (HR 0,98; 95% CI 0,74–1,29; p = 0,91) (2 lata po implantacji stentu)	Typ 5, 3 lub 2 wg klasyfikacji BARC: 3,5% w przypadku ASA vs. 7,4% w przypadku DAPT (HR 0,46; 95% CI 0,31–0,69, p < 0,001)
SECURITY (2014) [191]	1399 (38%)	6 vs. 24	NR	E-ZES (41%), EES (20%), inne (33%)	Zgon z przyczyn sercowych, MI, udar mózgu, potwierdzona lub prawdopodobna zakrzepica w stencie albo typ 3 lub 5 krwawienia wg BARC w ciągu 12 mies.: 4,5% vs. 3,7% w przypadku ASA vs. DAPT (różnica ryzyka 0,8%; 95% CI -2,4–1,7%, p = 0,469; P <sub>równoważności</sub> < 0,05) (rok po implantacji stentu)	Typ 3 lub 5 wg skali BARC: 0,6% w przypadku ASA vs. 1,1% w przypadku DAPT (różnica ryzyka -0,5%; 95% CI -1,4–0,4%; p = 0,283)
ISAR-SAFE (2015) [192]	4000 (40%)	6 vs. 12	6 mies. po PCI	PES (2%), SES (8%), EES (48%), ZES (15%), BES (8%), BMS (0,3%)	Zgon, MI, zakrzepica w stencie, udar mózgu i poważne krwawienia wg skali TIMI w ciągu 9 mies. od randomizacji: 1,5% w przypadku ASA vs. 1,6% w przypadku DAPT (HR 0,91; 95% CI 0,55–1,50; p = 0,70, p <sub>równoważności</sub> < 0,001) (2 lata po implantacji stentu)	Poważne krwawienia wg skali TIMI: 0,2% w przypadku ASA vs. 0,3% w przypadku DAPT (HR 0,80; 95% CI 0,21–2,98; p = 0,74)

→

**Dodatkowa Tabela 9. (cd.)** Główne cechy opublikowanych badań randomizowanych służących ocenie różnych okresów trwania podwójnego (doustnego) leczenia przeciwpłytkowego (DAPT) po przebyciu początkowej przeszłkowej interwencji wieńcowej (PCI)

Badanie (rok)	n (% ACS)	Czas trwania DAPT (miesiące)	Czas randomizacji	Rodzaj stentu	Pierwotny punkt końcowy	Incydenty krwotoczne
ITALIC/ITALIC + (2015) [193]	1850 (23%)	6 vs. 24	PCI	EES (100%)	Zgon, MI, pilna TVR, udar mózgu i poważne krwawienia: 1,6% w przypadku ASA vs. 1,5% w przypadku DAPT (różnica ryzyka 0,11; 95% CI -1,04–1,26; p = 0,85; $P_{\text{równoważności}} = 0,0002$ ) (2 lata po implantacji stentu)	Mniejsze krwawienia: 0,4% w przypadku DAPT vs. 0,5% w przypadku ASA (HR 1,247; 95% CI 0,335–4,643; p = 0,74)
DES LATE (2014) [194]	5045 (61%)	12 vs. 24	12 mies. po PCI	SES (44%), PES (20%), ZES (19%), EES (11%), inne (6%)	Zgon z przyczyn CV, MI lub udar mózgu: 2,4% w przypadku ASA vs. 2,6% w przypadku DAPT (HR 0,94; 95% CI 0,66–1,35; p = 0,75) (2 lata po implantacji stentu)	Poważne krwawienia w skali TIMI: 1,1% w przypadku ASA vs. 1,4% w przypadku DAPT (HR 0,71; 95% CI 0,42–1,20; p = 0,20)
ARTIC-INTERRUPTION (2014) [195]	1259 (30%)	12 vs. 24	12 mies. po PCI	DES I generacji 4,3%	Zgon, MI, zakrzepica w stencie, udar mózgu lub pilna rewaskularyzacja: 4% w przypadku DAPT vs. 4% w przypadku monoterapii ASA (HR 1,17; 95% CI 0,68–2,03; p = 0,58) (2 lata po implantacji stentu)	Poważne krwawienia wg skali STEEPLE: 1% w przypadku DAPT vs. < 0,5% w przypadku ASA (HR 0,15; 95% CI 0,02–1,20; p = 0,07)
DAPT (2014) [184]	9961 (43%)	12 vs. 30	12 mies. po PCI	PES 26%, SES 11%, EES 47%, ZES 12%	Zgon, MI lub udar mózgu 4,3% w przypadku DAPT vs. 5,9% w przypadku ASA (HR 0,71; 95% CI 0,59–0,85; p < 0,001) (33 mies. po implantacji stentu)	Umiarkowane lub poważne krwawienia wg skali GUSTO 2,5% w przypadku DAPT vs. 1,6% w przypadku ASA (HR 1,61; 95% CI 1,21–2,16; p = 0,001)

ACS — ostry zespół wieńcowy; ASA — kwas acetylosalicylowy; BARC — *Bleeding Academic Research Consortium*; BES — stent uwalniający biolimus; BMS — stent metalowy; CI — przedział ufności; CV — sercowo-naczyniowy; EES — stent uwalniający ewerolimus; GUSTO — *global utilization of streptokinase and t-PA for occluded arteries*; HR — hazard względny; MI — zawał serca; n — liczba pacjentów; NR — niezgłaszane; PES — stent uwalniający paklitaksel; SES — stent uwalniający sirolimus; STEEPLE — *Safety and Efficacy of Enoxaparin in PCI patients, an International Randomized Evaluation*; TIMI — *Thrombolysis In Myocardial Infarction*; TVR — ponowna rewaskularyzacja leczzonego naczynia; ZES — stent uwalniający zotarolimus

[206]. W badaniu *Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events* (TRA 2P-TIMI 50), obejmującym 26 449 pacjentów po przebyciu MI, udaru mózgu lub z chorobą tętnic obwodowych, zaobserwowano, że randomizacja do przyjmowania worapaksaru wiązała się z nieznaczną redukcją śmiertelności CV, liczby MI i udarów mózgu w okresie 3 lat [leczeni worapaksarem 9,3% vs. przyjmujący placebo 10,5%; HR 0,87 (95% CI 0,80–0,94), p < 0,001] [207]. Podawanie badanego leku wiązało się również ze zwiększeniem odsetka krwotoków wewnątrzczaszkowych, a bezwzględny wzrost częstości istotnych klinicznie krwawień wg skali TIMI [leczeni worapaksarem 15,8% vs. przyjmujący placebo 11,1%; HR 1,46 (95% CI 1,36–1,57); p < 0,001] był większy niż bezwzględna redukcja liczby zdarzeń niedo-

krwiennych. W podgrupie 17 779 pacjentów po przebyciu MI częstość występowania pierwotnego punktu końcowego w czasie 3 lat wynosiła 8,1% w przypadku worapaksaru w porównaniu z 9,7% w przypadku placebo [HR 0,80 (95% CI 0,72–0,89); p < 0,0001]. Istotne klinicznie krwawienie wg skali TIMI wystąpiło u odpowiednio 15,1% i 10,4% pacjentów [HR 1,49 (95% CI 1,36–1,63); p < 0,0001]. Lek zatwierdziły FDA i EMA do stosowania w celu ograniczenia liczby zdarzeń niedokrwiennych u pacjentów z wywiadem MI. Korzyści ze stosowania worapaksaru w połączeniu z ASA i klopidoogrem są jednak niewielkie i powinny być skonfrontowane z podwyższonym ryzykiem wystąpienia krwawień, w tym wewnątrzczaszkowych. Lek jest przeciwwskazany u pacjentów z wywiadem choroby naczyń mózgowych.

## 5.5. POSTĘPOWANIE W OSTRYCH KRWAWIENIACH

### 5.5.1. Ogólne postępowanie objawowe

Zalecenia dotyczące resuscytacji pacjentów we wczesnym okresie wstrząsu krwotocznego lub z aktywnym krwawieniem ewoluowały przez lata [253]. W odniesieniu do czynnego krwawienia postępowanie zmieniało się od tradycyjnego podejścia z szybkim podawaniem płynów w celu normalizacji ciśnienia tętniczego do akceptowania ciśnienia niższego niż normalne (tj. celowej hipotensji). Zalety tej strategii obejmują ograniczenie epizodów krwawienia, szybszą hemostazę i w większym stopniu — zachowanie własnych mechanizmów krzepnięcia [253]. Do wad należą opóźnienie reperfuzji niedokrwionej tkanki i przedłużony stan wstrząsu. Wciąż nie znaleziono odpowiedzi na pytania o bezpieczny okres celowej hipotensji i stosunek ryzyka do korzyści u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem, takich jak osoby z pierwotnymi zaburzeniami sercowymi lub naczyniowymi, którzy są bardziej podatni na uszkodzenie niedokrwienne związane z hipotensją [253].

### 5.5.2. Krwawienie w trakcie stosowania leków przeciwplatek

Obecnie nie ma antidotum na doustne leki przeciwplatekowe. Dlatego opcje terapeutyczne u pacjentów z aktywnym krwawieniem w trakcie leczenia przeciwplatekowego są ograniczone. Mimo że wielokrotnie stosowano przetoczenia płytek krwi w tej sytuacji, to jedynie w kilku badaniach oceniano skuteczność takiego postępowania [254, 255]. Co więcej, jak dotąd nie prowadzono badań, które dotyczyłyby chorych z CAD. Po przetoczeniu 2–5 jednostek koncentratu płytek krwi można przywrócić agregację płytek zahamowanych przez ASA. Trudniej natomiast przywrócić funkcję płytek zależną od ADP [256]. U pacjentów leczonych prasugrelem lub kłopidogrelem przetoczenia płytek mogą być skuteczne w przywracaniu funkcji płytek 4–6 h po podaniu ostatniej dawki leku [257]. U pacjentów leczonych tikagrelorlem klirens leku może trwać  $\geq 24$  h, co opóźnia przywrócenie zdolności hemostazy u osób poddawanych transfuzji.

### 5.5.3. Krwawienie w trakcie stosowania antagonistów witaminy K

Przeciwwkrzepliwy efekt VKA wymaga ograniczenia syntezy trombiny (czynnik II), którą cechuje względnie długi okres półtrwania (w przybliżeniu 60–72 h), w porównaniu z okresem półtrwania wynoszącym 6–24 h w przypadku innych czynników zależnych od witaminy K. W trakcie leczenia warfaryną konieczne jest upływanie ok. 2,5 dnia (po odstawieniu leku — przyp. red.), by INR z poziomu między 6,0 i 10,0 zmniejszył się do 4,0 [258]. Acenokumarol wykazuje krótki okres półtrwania, a czas potrzebny do efektywnego obniżenia INR może wynosić mniej niż 1 dzień u większości pacjentów. Dłuższy okres półtrwania fenpropionu w porów-

naniu z warfaryną będzie skutkowało znacznie powolniejszym spadkiem INR [259, 260]. Okres półtrwania fluindionu i warfaryny jest podobny, dlatego należy się spodziewać podobnego tempa zmniejszenia wartości INR.

Ryzyko krwawień znacząco wzrasta, gdy INR przekracza 4,5. W czterech RCT porównano witaminę K1 z placebo u pacjentów z INR w zakresie 4,5–10, u których nie stwierdzono aktywnego krwawienia [260–263]. U pacjentów otrzymujących witaminę K1 obserwowano gwałtowniejszy spadek wartości INR, nie stwierdzono jednak korzyści pod względem klinicznie istotnych zdarzeń, obejmujących poważne krwawienia lub epizody zakrzepowo-zatorowe. Podawanie witaminy K1 można rozważyć w przypadku braku aktywnego krwawienia u pacjentów z INR  $> 10$ , ze względu na wysokie ryzyko krwawienia. W przypadku poważnego lub zagrażającego życiu aktywnego krwawienia w trakcie przyjmowania VKA należy rozważyć połączenie witaminy K1 z preparatem szybko znoszącym działanie leków przeciwkrzepliwych (tj. koncentrat zespołu protrombiny, świeżo mrożone osocze lub rekombinowany aktywowany czynnik VII). Świeżo mrożone osocze pozostaje najczęściej stosowanym produktem krwiozastępczym stosowanym w celu pilnego odwrócenia działania antykoagulacyjnego pochodnych kumaryny [264]. Nieaktywowany koncentrat zespołu protrombiny jest prawdopodobnie bardziej skuteczny niż osocze w korygowaniu wartości INR, nie wymaga wykonania próby zgodności, błyskawicznie ulega inaktywacji, nie powoduje ryzyka przeciążenia objętościowego i może być podany w czasie 15–30 min [265]. Koncentrat zespołu czynników protrombiny może powodować niższe ryzyko zakrzepowe niż rekombinowany aktywowany czynnik VII. Drugi z wyżej wymienionych leków powinien być stosowany tylko w przypadku braku koncentratu zespołu protrombiny [265]. Należy dodatkowo podać witaminę K1 w połączeniu z preparatem szybko odwracającym działanie leków przeciwkrzepliwych. Witaminę K1 należy podawać w powolnym wlewie *i.v.* w dawce 5–10 mg, ze względu na szybszy początek działania w porównaniu z postacią doustną leku [265]. W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia reakcji anafilaktycznych witaminę tę należy rozpuścić w  $\geq 50$  ml płynu *i.v.* i podawać w pompie we wlewie przez  $\geq 20$  min.

### 5.5.4. Krwawienie w trakcie stosowania doustnych antykoagulantów niebędących antagonistami witaminy K

Obecnie nie ma swoistego antidotum dla NOAC, a także brakuje szybkich (rutynowych) pomiarów ilościowych umożliwiających ocenę ich właściwości przeciwkrzepliwych. Po zaprzestaniu stosowania NOAC poprawy hemostazy należy oczekiwać w czasie 12–24 h. U pacjentów z upośledzoną funkcją nerek należy się spodziewać dłuższego okresu eliminacji leku, zwłaszcza w przypadku stosowania dabigatranu. U pacjentów z aktywnym, zagrażającym życiu krwawie-

niem związanym z przyjmowaniem dabigatranu, zwłaszcza w przypadku upośledzonej funkcji nerek, należy utrzymać odpowiednią diurezę i można rozważyć dializę, jakkolwiek określenie znaczenia dializy w tym wskazaniu klinicznym pozostaje wyzwaniem i doświadczenia są ograniczone [266]. Krwotok domózgowy lub krwawienie obejmujące narząd krytyczny, taki jak np. oko, wymaga podjęcia natychmiastowych działań w celu neutralizacji efektu przeciwwkrzepliwego NOAC. W takiej sytuacji należy stosować koncentrat zespołu protrombiny lub aktywowany koncentrat zespołu protrombiny (tj. w połączeniu z aktywowanym czynnikiem VII) [267]. Na podstawie wyników badań dotyczących koncentratu zespołu protrombiny w modelach przedklinicznych i u zdrowych ochotników proponowana dawka początkowa wynosi 25 jE./kg mc., z powtarzaniem dawkowania w przypadku wskazań klinicznych. W razie dostępności można rozważyć podawanie aktywowanego koncentratu zespołu protrombiny (50 jE./kg mc., z maksymalną dawką 200 jE./kg mc./d.). Mimo że w informacji na temat leków w przypadku niektórych NOAC wspomniano o stosowaniu świeżo mrożonego osocza w celu wspomaganie kontroli krwawienia, to wydaje się mało prawdopodobne, aby to postępowanie miało przeciwdziałające efektem leku przeciwwkrzepliwego [265]. Osocze należy podawać jedynie w przypadku poważnych lub zagrażających życiu krwawień z dodatkową koagulopatią z rozcieńczenia. Zarówno witamina K1, jak i protamina nie odgrywają roli w postępowaniu w przypadku krwawień związanych z NOAC. Zaproponowano stosowanie rekombinowanego czynnika Xa jako antidotum dla inhibitorów czynnika Xa. Inne związki są obecnie na wczesnym etapie opracowywania [268].

### 5.5.5. Krwawienie niezwiązane z dostępem naczyniowym

Krwawienia niezwiązane z dostępem naczyniowym u pacjentów z ACS poddawanych PCI stanowią w przybliżeniu 40–60% wszystkich krwawień [269–272]. Zbiorcza analiza danych pochodzących z badań *Randomized Evaluation of PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events 2 (REPLACE-2)*, *ACUITY* i *HORIZONS-AMI*, obejmująca 17 393 pacjentów poddawanych PCI, wykazała, że HR w przypadku rocznej śmiertelności z powodu krwawień niezwiązanych z dostępem naczyniowym był w przybliżeniu 2-krotnie wyższy w porównaniu z krwawieniami związanymi z dostępem [odpowiednio: HR 3,94 (95% CI 3,07–5,15);  $p < 0,001$  vs. HR 1,82 (95% CI 1,17–2,83);  $p = 0,008$ ] [269, 270]. Na podstawie danych z badania *PLATO* zaobserwowano, że najczęstszą lokalizacją krwawień niezwiązanych z miejscem wkłucia stanowiły w malejącej kolejności: przewód pokarmowy, nos, układ moczowy, tkanka podskórna i ośrodkowy układ nerwowy. Lokalizacje te stanowiły łącznie 3/4 wszystkich krwawień niezwiązanych z dostępem naczyniowym [272].

Powikłania krwotoczne niezwiązane z miejscem wkłucia wykazują istotny związek z całkowitą śmiertelnością lub ze

złożonym punktem w postaci zgonu lub MI i są skojarzone z wyższym ryzykiem zgonu niż zdarzenia związane z miejscem wkłucia.

### 5.5.6. Krwawienie związane z przezskórną interwencją wieńcową

Zależnie od charakterystyki leczonej populacji, jak również od przyjętej definicji dotyczącej klasyfikacji krwawień, zgłaszana częstość występowania okołoproceduralnych powikłań krwotocznych waha się między 1,3% i 12,4% [148, 164, 202, 221, 223, 273]. Spośród różnych definicji stosowanych do klasyfikacji ciężkości powikłań krwotocznych zrównoważone połączenie parametrów laboratoryjnych i klinicznych uwzględniają kryteria BARC. Ponadto skala BARC oferuje szczegółowy, uporządkowany system ilościowej oceny ciężkości zdarzeń krwotocznych, która silnie koreluje z ryzykiem zgonu [274, 275]. Zbiorcza analiza 7 RCT, obejmująca 14 180 pacjentów (zarówno ze stabilną CAD, jak i NSTEMI-ACS), wykazała, że krwawienia okołoproceduralne wiązały się z 5-krotnym wzrostem śmiertelności 30-dniowej [276, 277]. Krwawienie było najsilniejszym czynnikiem predykcyjnym wczesnej śmiertelności, natomiast zwiększone ryzyko późnej śmiertelności w większości przypadków wiązało się z czynnikami ryzyka CV zgromadzonymi u pacjentów z powikłaniami krwotocznymi [276]. Inaczej niż w przypadku okołoproceduralnych MI krwawienia okołoproceduralne zwiększają ryzyko zgonu i zdarzeń niedokrwienych nawet w okresie  $> 3$  lat po PCI u pacjentów z NSTEMI [273, 276].

Obserwacje te, wraz z identyfikacją różnych, niemodyfikowalnych, niezależnych czynników predykcyjnych krwawień okołoproceduralnych, takich jak płeć żeńska, zaawansowany wiek, niewydolność nerek lub krwawienie w wywiadzie, sugerują, że poważne krwawienia okołoproceduralne mogą być wyznacznikiem pacjentów obciążonych wyższym ryzykiem zgonu, a nie tylko czynnikiem wywołującym niekorzystne zdarzenia [273, 278, 279]. Powikłania związane z dostępem naczyniowym stanowią 40–60% krwawień okołoproceduralnych [269, 280, 281]. W zbiorczej analizie pacjentów z 7 RCT zaobserwowano, że roczna śmiertelność u pacjentów z krwawieniami związanymi z miejscem wkłucia była istotnie większa niż u pacjentów bez wyżej wymienionych krwawień [odpowiednio 4,5% i 2,5%; OR 2,03 (95% CI 1,49–2,77)] [281]. Modyfikacje schematu okołoproceduralnego dawkowania leków przeciwzakrzepowych były skuteczne w ograniczaniu krwawień okołoproceduralnych [223, 282]. U pacjentów z ACS wykazano, że dostęp przez tętnicę promieniową w celu wykonania koronarografii i PCI był lepszy niż udowy. W dużym badaniu *MATRIX-RCT* udowodniono zarówno istotną redukcję liczby poważnych krwawień, jak i śmiertelności całkowitej u pacjentów przypisanych do grupy, w której stosowano dostęp promieniowy, w porównaniu z udowym (*patrz punkt 5.6.5.2.*) [251]. W randomizowanym badaniu *Instrumental Sealing of ARterial puncture site — CLOSURE device versus manual*

*compression* (ISAR-CLOSURE), obejmującym 4524 pacjentów poddanych diagnostycznej koronarografii, częstość powikłań związanych z dostępem naczyniowym, obejmujących krwawienia, wynosiła 6,9% w przypadku zastosowania zestawów do zamykania miejsca nakłucia i 7,9% w przypadku ręcznego ucisku. Poza istotnie krótszym czasem osiągnięcia hemostazy nie stwierdzono korzyści z zastosowania naczyniowych zestawów do zamykania miejsca nakłucia tętnicy [283]. Nawet w przypadku zintensyfikowanego leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów z ACS zastosowanie naczyniowych zestawów do zamykania miejsca nakłucia nie wiązało się z ograniczeniem powikłań krwotocznych [280]. Dlatego nie można zalecać rutynowego stosowania naczyniowych zestawów do zamykania miejsca nakłucia w celu ograniczenia krwawienia okołoproceduralnego. W tabeli 12 (punkt 5.4.1. w głównym dokumencie) przedstawiono strategię stosowaną w celu redukcji liczby powikłań krwotocznych związanych z PCI.

### 5.5.7. Krwawienie związane z pomostowaniem aortalno-wieńcowym

Zgłaszane odsetki krwawień podczas CABG u pacjentów z NSTEMI-ACS wahają się od 64% do 80% zależnie od stosowanej definicji i czasu, który upłynął między zaprzestaniem DAPT a operacją [284, 285]. Incydenty krwotoczne, jak również przetoczenia krwi podczas CABG są związane ze zwiększoną chorobowością i śmiertelnością [286, 287]. Zidentyfikowano szereg czynników ryzyka krwawień związanych z CABG, obejmujących leczenie przeciwzakrzepowe, niedokrwistość przedoperacyjną, płeć żeńską, wiek, małą powierzchnię ciała, dysfunkcję nerek lub wątroby, pilne lub nagłe procedury, operacje rewizyjne i dziedziczną lub nabytą dysfunkcję płytek krwi [288, 289]. W punktach 5.6.6.1. i 5.6.6.2. szczegółowo omówiono kwestie związane z czasem zaprzestania DAPT u pacjentów z NSTEMI-ACS poddawanych CABG. W ciężkich krwawieniach związanych z CABG u pacjentów poddanych DAPT należy stosować koncentrat płytek krwi. Rekombinowany czynnik VIIa powinien być podawany jedynie w ramach terapii ratunkowej pacjentom z niekontrolowanymi krwawieniami, u których inne korygowalne przyczyny usunięto (np. hipotermia, niedobory czynników krzepnięcia, niedobór fibrynogenu), w związku z obawami dotyczącymi zwiększonego ryzyka zakrzepicy pomostu [290]. Zaleca się kilka strategii minimalizowania ryzyka krwawienia u pacjentów poddawanych CABG (CABG bez użycia krążenia pozaustrojowego — *off pump* CABG, podawanie leków antyfibrynolitycznych, hemokoncentrację, minimalizowanie aparatury do krążenia pozaustrojowego i śródoperacyjne odzyskiwanie krwi), jednak tylko kilka z nich oceniano u pacjentów z NSTEMI-ACS. W dużym RCT ( $n = 4752$ , z których 39% poddano pilnemu CABG w ACS) zastosowanie *off-pump* CABG wiązało się z ograniczeniem przetoczeń produktów krwi i reoperacji z powodu powikłań krwotocznych, w porównaniu z operacjami z użyciem krążenia pozaustrojowego.

Natomiast zastosowanie *off-pump* CABG wiązało się z wyższym ryzykiem ponownych rewaskularyzacji i obojętnym wpływem na śmiertelność [291].

### 5.5.8. Przetoczenie preparatów krwi

Przetoczenia krwinek czerwonych wykonuje się u nawet do 10% pacjentów z ACS [292]. W retrospektywnym badaniu kohortowym, obejmującym 2 258 711 wizyt pacjentów w ramach rejestru *CathPCI* (włączającego wszystkich pacjentów poddawanych PCI), całkowity odsetek przetoczeń wyniósł 2,14% [293]. U kobiet, osób w podeszłym wieku, jak również pacjentów z wyjściową niedokrwistością, cukrzycą, zaawansowaną dysfunkcją nerek, MI w wywiadzie, wywiadem niewydolności serca i wielonaczyniową CAD prawdopodobieństwo przetoczenia krwi jest wyższe [292–294]. Niezależnie od powikłań krwotocznych konieczność przetoczenia krwi wiąże się w przybliżeniu z 4-krotnym wzrostem wczesnej śmiertelności i 3-krotnym wzrostem liczby zgonów lub MI u pacjentów z ACS [292–294]. Zwiększenie reaktywności płytek krwi po przetoczeniach krwi może się przyczyniać do wzrostu liczby zdarzeń niedokrwiniowych [295].

Punkt odcięcia w zakresie niskiego stężenia hemoglobiny, który wiąże się z koniecznością transfuzji, nie został wystandaryzowany i różni się zależnie od szpitala [293, 296–298]. W większości badań służących ocenie różnych protokołów przetoczeń liberalną strategię przetoczeń krwi zdefiniowano jako każde przetoczenie krwinek czerwonych przy stężeniu hemoglobiny  $< 9,0$  g/dl. Restrykcyjną strategię przetoczeń zdefiniowano jako każdą transfuzję przy wartości hemoglobiny  $< 7,0$  g/dl [296–299]. W metaanalizie 10 badań obejmujących 203 665 pacjentów (9 badań obserwacyjnych i 1 RCT z udziałem 45 pacjentów) z ACS (zarówno STEMI, jak i NSTEMI-ACS) zaobserwowano, że przetoczenie krwi lub liberalna strategia przetoczeń wiązały się ze zwiększoną śmiertelnością ogólną [18,2% vs. 10,2%; RR 2,91 (95% CI 2,46–3,44);  $p < 0,001$ ] w porównaniu z chorymi niepoddanymi transfuzji lub u których zastosowano restrykcyjną strategię przetoczeń [298]. Transfuzje lub liberalna strategia przetoczeń wiązały się z istotnie wyższym ryzykiem zgonu w okresie 30 dni tylko w przypadku hematokrytu  $> 25\%$  [293, 298]. Obserwacje z badania CRUSADE obejmującego 44 242 pacjentów z NSTEMI-ACS wykazały, że przetoczenia krwi wśród pacjentów z hematokrytem  $\leq 24\%$  wiązały się z trendem w kierunku zmniejszenia śmiertelności wewnątrzszpitalnej w porównaniu z brakiem transfuzji w tej grupie chorych [11,8% vs. 15,0%; skorygowany OR 0,68 (95% CI 0,45–1,02)]. Przetoczenia krwi u pacjentów z hematokrytem między 25% i 30% miały neutralny wpływ na śmiertelność. U pacjentów z hematokrytem  $> 30\%$  obserwowano istotny wzrost śmiertelności po wykonaniu transfuzji [300]. Metaanaliza 31, w większości nieprzeprowadzonych metodą ślepej próby, RCT obejmujących łącznie 9813 chorych (jedynie niewielka grupa z NSTEMI-ACS) nie wykazała istotnych różnic



w zakresie pierwotnego punktu końcowego w przypadku liberalnej strategii przetoczeń krwi w porównaniu z restrykcyjną [301]. Najbardziej aktualne RCT przeprowadzono u 2007 chorych, w większości przypadków u pacjentów w stanie stabilnym, po operacji kardiochirurgicznej [302]. W badaniu nie dowiedziano istotnych różnic między liberalną i restrykcyjną strategią transfuzji w odniesieniu do pierwotnego punktu końcowego w postaci 90-dniowej chorobowości. Ponadto zaobserwowano, że drugorzędowy punkt końcowy, w postaci śmiertelności ogólnej, był istotnie wyższy w grupie poddanej strategii restrykcyjnej. Ze względu na niespójne wyniki badań i brak wystarczająco mocnych RCT dotyczących NSTEMI-ACS zastosowanie strategii restrykcyjnej można rozważyć u pacjentów z niedokrwistością. Nie oceniono wpływu podawania leków stymulujących erytropoezę na wyniki leczenia ACS u pacjentów z niedokrwistością. Zgromadzone dane dotyczące stosowania wyżej wymienionych związków u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca w sposób przekonujący świadczą o braku korzystnego wpływu na śmiertelność. Ponadto leki te mogą być szkodliwe ze względu na wzrost ryzyka incydentów zakrzepowo-zatorowych i nadciśnienia tętniczego [297].

## 5.6. KORONAROGRAFIA I REWASKULARYZACJA

### 5.6.4. Leczenie zachowawcze

#### 5.6.4.2. U pacjentów z prawidłowym obrazem koronarograficznym

**Kardiomiopatia takotsubo**, zwana również balotowaniem koniuszka, jest kardiomiopatią związaną ze stresem, o nieustalonym pochodzeniu, która charakteryzuje się bólem w klatce piersiowej, podwyższonym stężeniem enzymów sercowych, prawidłowym obrazem koronarograficznym i ostrą, przejściową dysfunkcją LV (częściej dotyczą koniuszka), co przypomina MI. Mimo że zwykle odcinkowe zaburzenia kurczliwości nie odpowiadają obszarowi unaczynienia poszczególnych tętnic, to w koronarografii należy wykluczyć obecność CAD. Odnotowana częstość tej kardiomiopatii wynosi 2% wśród pacjentów z ACS, jednak odsetek ten może być niedoszacowany [338, 339]. U kobiet po menopauzie z podejrzeniem ACS zaobserwowana częstość występowania kardiomiopatii takotsubo wyniosła 5,9% [340]. U 3/4 pacjentów z kardiomiopatią takotsubo stężenie amin katecholowych jest wyższe. Postuluje się istnienie dysfunkcji naczyniowej prowadzącej do skurczu w obrębie mikrokrążenia jako mechanizmu powstawania tej kardiomiopatii [341]. Nie ma zgodności zarówno co do kryteriów rozpoznawania, jak i leczenia [342].

**Zmiany zakrzepowo-zatorowe** w obrębie tętnic wieńcowych są odpowiedzialne za rzadkie przypadki NSTEMI-ACS przy prawidłowym lub bliskim prawidłowemu obrazie koronarograficznym. Różnicowanie zmian zakrzepowo-zatorowych z zakrzepowymi powikłaniami miażdżycy w tętnicach wieńcowych w koronarografii jest w wielu przypadkach trudne, jeśli nie niemożliwe. Przyczyny leżące u podłoża zmian mogą obejmować

choroby systemowe prowadzące do zakrzepicy tętniczej i zatorowości wieńcowej (zwłaszcza związanej z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków), jak również zatorowość systemową związaną m.in. z drożnym otworem owalnym.

**Skurcz tętnicy wieńcowej** jest często nierozpoznaną przyczyną bólu w klatce piersiowej i niewywołaną wysiłkiem fizycznym lub stresem emocjonalnym. Ogniskowy skurcz tętnic wieńcowych powodujący ich zamknięcie prowadzi do przemieszczającego uniesienia odcinka ST, natomiast rozlany subtotalny skurcz, podobnie jak skurcz w obrębie mikrokrążenia, wiąże się z obniżeniem odcinka ST i spoczynkową dławicą [343]. Skurcz może występować w miejscach z minimalnymi lub istotnymi ogniskowymi zwężeniami tętnic wieńcowych. Pacjenci są zwykle młodszy i często należą do grupy intensywnie palącej tytoń. Na ogół występują nasilone objawy i mogą im towarzyszyć omdlenia lub wzrost wartości troponin. Napady są zwykle częstsze w godzinach nocnych. Skurcz może występować spontanicznie lub być sprowokowany acetylocholiną, działaniem zimna lub hiperwentylacją. Wykazano, że preparaty antagonistów wapnia podawane w monoterapii lub w skojarzeniu z azotanami są skuteczne w prewencji skurczu tętnic wieńcowych [127]. Chorobę tę szczegółowo omówiono w wytycznych ESC z 2013 roku dotyczących postępowania w stabilnej CAD [63].

**Choroba mikrokrążenia wieńcowego** jest zespołem charakteryzującym się typowymi dolegliwościami dławicowymi wywoływanymi wysiłkiem, obniżeniem odcinka ST sugerującym niedokrwienie obszaru podwsięrdziowego w trakcie próby wysiłkowej i obecnością angiograficznych zmian w tętnicach wieńcowych niepowodujących istotnych zwężeń. Spoczynkowa dławica ze wzrostem stężenia troponin lub bez niego może występować z powodu ciężkiego i przedłużającego się skurczu w obrębie mikrokrążenia [344]. Ból w klatce piersiowej może się pojawiać coraz częściej lub ulec nasileniu z upływem czasu lub może występować w spoczynku, z typowymi cechami niestabilnej dławicy. Patofizjologia tego zespołu jest wciąż w dużej mierze słabo poznana, chociaż opisywano zaburzenia zależnego od śródbłonna rozszerzenia tętnic, zmniejszoną produkcję tlenu azotu i zwiększoną wrażliwość na stymulację współczulną. Coraz więcej dowodów przemawia za tym, że pacjentów z dławicą związaną z chorobą mikrokrążenia cechuje zwiększona odpowiedź na ból. Najważniejszym aspektem terapii jest uspokojenie i łagodzenie objawów. Wykazano skuteczność azotanów, beta-adrenolityków i antagonistów wapnia. Chorobę tę szczegółowo omówiono w wytycznych ESC z 2013 roku dotyczących postępowania w stabilnej CAD [63].

### 5.6.6. Pomostowanie aortalno-wieńcowe

#### 5.6.6.1. Czas przeprowadzenia operacji i zaprzestania stosowania leków przeciwzakrzepowych

Przeprowadzenie wczesnej rewaskularyzacji miokardium w ostrym MI skutkuje zmniejszeniem martwicy mięśnia sercowego, obrzęku miokardium i zjawiska *no-reflow*. Ze względu

na nieuniknione opóźnienie związane z CABG i niekorzystne działanie krążenia pozaustrojowego i zatrzymania krążenia spowodowanego kardioplegią PCI jest metodą z wyboru u pacjentów z NSTEMI-ACS wymagających pilnej rewaskularyzacji mięśnia sercowego (tj. w przypadku czynnego niedokrwienia, niestabilności hemodynamicznej, obrzęku płuc lub nawracających komorowych zaburzeń rytmu serca). W tym przypadku CABG wykonuje się tylko u pacjentów, u których PCI jest nieskuteczna lub niemożliwa do przeprowadzenia. Z powodu braku danych z badań randomizowanych należy indywidualnie określać optymalne ramy czasowe do wykonania niepilnego CABG u ustabilizowanych chorych z NSTEMI-ACS. Należy oszacować ryzyko zdarzeń niedokrwiniowych w okresie oczekiwania na operację (być może także związane z suboptymalną terapią przeciwplatekową) względem ryzyka zwiększonego krwawienia okołoperacyjnego związanego z inhibitorami płytek krwi, jak i niekorzystnego efektu krążenia pozaustrojowego oraz kardioplegicznego zatrzymania krążenia na niedokrwione miokardium. Pacjenci obciążeni wysokim ryzykiem nawrotu zdarzeń niedokrwiniowych (tj. chorzy z krytyczną anatomią tętnic wieńcowych lub nawracającym niedokrwieniem) powinni być operowani tak szybko, jak to możliwe, bez czekania na pełne przywrócenie funkcji płytek w następstwie zaprzestania DAPT. U wszystkich innych pacjentów CABG wydaje się najbardziej korzystne w sytuacji, gdy operację wykonuje się po kilku dniach stabilizacji za pomocą farmakoterapii i zaprzestaniu DAPT.

W przeglądzie kalifornijskich danych wypisowych porównano pacjentów z MI poddanych wczesnemu CABG (< 3 dni, n = 4676) z poddanymi odroczonego CABG (≥ 3 dni, n = 4800) [362]. Pacjentów wcześniej leczonych za pomocą CABG charakteryzowała większa śmiertelność niż chorych poddanych odroczonego CABG [nieskorygowana śmiertelność: 5,6% vs. 3,8%; skorygowana metodą *propensity* OR 1,40 (95% CI 1,12–1,74); p < 0,001], z najwyższą śmiertelnością w grupie pacjentów operowanych w dniu rozpoznania MI (8,2%). Nie dokonano jednak rozróżnienia między NSTEMI i STEMI, a u chorych z grupy wyższego ryzyka prawdopodobieństwo otrzymania szybszego leczenia było większe. W przeciwieństwie do tego w badaniu retrospektywnym pacjentów z NSTEMI-ACS (n = 1454) poddawanych CABG nie wykazano żadnych istotnych związków między odsetkiem 30-dniowej śmiertelności a czasem do operacji [363]. Z analizy tej wykluczono jednak chorych poddawanych CABG w ciągu 2 dni od przyjęcia do szpitala. W badaniu *Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get with the Guidelines* (ACTION Registry-GWTG) oceniano czas interwencji chirurgicznej w NSTEMI-ACS [364]. Pacjenci zostali podzieleni na operowanych wcześniej (≤ 48 h od przyjęcia, n = 825) i późno (> 48 h, n = 1822) po przyjęciu z powodu NSTEMI-ACS. Mimo wyższego profilu ryzyka u pacjentów operowanych w terminie późniejszym nie stwierdzono istotnych różnic między grupami pod względem

śmiertelności wewnątrzszpitalnej (3,6% wczesne vs. 3,8% odroczone; p = 0,56) lub złożonego punktu końcowego w postaci zgonu, MI, zastoinowej niewydolności serca lub wstrząsu kardiogenego (12,6% wczesne vs. 12,4% odroczone, p = 0,42).

U pacjentów bez cech nawracającego lub czynnego niedokrwienia CABG należy odroczyć o 5 dni po zaprzestaniu stosowania tikagreloru lub kłopidogrelu i 7 dni po zaprzestaniu stosowania prasugrelu (patrz punkt 5.6.6.1.). Podawanie ASA powinno się kontynuować do czasu operacji, poza pacjentami obciążonymi istotnie podwyższonym ryzykiem krwawienia (np. ponowne CABG lub złożone procedury łączone) lub pacjentami odmawiającymi przetoczeń krwi. U tych chorych słuszne może być odstawienie ASA 3–5 dni przed operacją. U pacjentów z NSTEMI-ACS, którzy są stabilni, lecz ryzyko zdarzeń niedokrwiniowych przy braku DAPT jest u nich istotnie podwyższone (np. po niedawnej implantacji DES), mogą być poddani leczeniu pomostowemu za pomocą drobnocząsteczkowych inhibitorów GP IIb/IIIa (tj. eptifibatidu lub tirofibanu) po zaprzestaniu stosowania inhibitorów P2Y<sub>12</sub>. Należy jednak pamiętać, że strategię tę przebadano głównie w prewencji zakrzepicy w stencie związanej z operacjami niekardiologicznymi [181]. Alternatywnie można zastosować leczenie pomostowe kangrelorem. Kwas acetylosalicylowy (75–100 mg/d.) należy ponownie włączyć w ciągu 6 h po CABG u wszystkich pacjentów lub można go zastąpić kłopidogrelem (dawka nasycająca 300 mg i następnie 75 mg/d.) w przypadku nietolerancji ASA [182]. U pacjentów z niedawno implantowanym DES należy rozważyć ponownie włączenie inhibitorów P2Y<sub>12</sub> kiedy tylko uzyska się kontrolę krwawienia po operacji.

Podsumowując, u pacjentów z NSTEMI-ACS w niestabilnym stanie z aktywnym niedokrwieniem lub niestabilnych hemodynamicznie ze wskazaniami do CABG należy przeprowadzić operację ratunkową bez względu na leczenie przeciwplatekowe. Pilna operacja (zwykle w kolejnym dniu) powinna być zarezerwowana dla pacjentów w stanie stabilnym z krytyczną anatomią lub cechami wysokiego ryzyka. Wszyscy pozostali pacjenci w stabilnym stanie wymagający CABG powinni być poddani planowej operacji po odczekaniu stosownego czasu od zaprzestania DAPT.

### 5.6.6.3. Aspekty techniczne i wyniki leczenia

U wszystkich pacjentów z NSTEMI-ACS należy ocenić status antykoagulacji. Ocena ta powinna obejmować informacje na temat czasu przyjęcia i dawki ostatnio podawanych leków przeciwzakrzepowych. Postępowanie okołoperacyjne u ustabilizowanych pacjentów z NSTEMI-ACS jest podobne do postępowania u chorych ze stabilną CAD poddawanych elektrywnemu CABG. Pacjenci z NSTEMI-ACS poddawani ratunkowemu CABG mogą wymagać zmian w postępowaniu chirurgicznym ze względu na podwyższone ryzyko niedokrwienia mięśnia sercowego i powikłań krwotocznych.

Pacjenci powinni być uważnie monitorowani podczas wprowadzania w stan znieczulenia z powodu ryzyka niestabilności hemodynamicznej. Pacjenci niestabilni hemodynamicznie mogą wymagać podłączenia do krążenia pozaustrojowego przed pozyskaniem pomostu naczyniowego. Należy u nich przeprowadzić rewaskularyzację miokardium zaopatrywanego przez tętnicę odpowiedzialną za niedokrwienie tak szybko, jak to możliwe. Leczenie operacyjne na bijącym sercu z użyciem krążenia pozaustrojowego lub bez niego wiąże się z szybszą reperfuzyją zmiany odpowiedzialnej za niedokrwienie i może być preferowane u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka [373]. U pacjentów niestabilnych hemodynamicznie pozyskiwanie pomostów naczyniowych, które jest czasochłonne (np. obustronne grafy z tętnic piersiowych wewnętrznych), nie jest zalecane. U pacjentów wymagających podawania leków wazopresyjnych nie zaleca się stosowania pomostów z tętnicy promieniowej ze względu na ryzyko jej skurczu w okresie okołoperacyjnym. Ryzyko nadmierne krwawienia można zminimalizować, stosując *off-pump* CABG, ze względu na zmniejszone zapotrzebowanie na heparynę, jednak niestabilność hemodynamiczna niekiedy uniemożliwia zastosowanie tej opcji. Inne działania na rzecz ograniczenia powikłań krwotocznych obejmują stosowanie zminimalizowanych zestawów do krążenia pozaustrojowego w celu ograniczenia hemodylucji, techniki odzyskiwania krwi i transfuzję płytek krwi.

Zabieg CABG bez użycia krążenia pozaustrojowego może być wykonany u stabilnych hemodynamicznie pacjentów z NSTEMI-ACS, jednak korzyści z takiego postępowania w tej grupie chorych nie są w pełni określone. W jednym z badań w obrębie projektu AQUIITY porównano wyniki leczenia chorych z ACS umiarkowanego lub wysokiego ryzyka, którzy zostali poddani konwencjonalnemu CABG (n = 1154), z chorymi, u których wykonano CABG bez użycia krążenia pozaustrojowego (n = 221) [374]. Pacjentów po operacji bez krążenia pozaustrojowego charakteryzowała niższa częstość krwawień i okołoperacyjnych MI, lecz wyższy odsetek wczesnych, ponownych interwencji wieńcowych. W okresie roku od operacji obserwowano podobną częstość poważnej chorobowości i śmiertelności, z wyjątkiem niższego odsetka NSTEMI w grupie operowanych bez krążenia pozaustrojowego. Metaanaliza 8 badań (obejmująca 1 RCT), w której porównano *off-pump* CABG (n = 817) z konwencjonalnym CABG (n = 2184), nie wykazała wyraźnych korzyści z wykonywania operacji bez krążenia pozaustrojowego u pacjentów z NSTEMI-ACS [375]. Operacje *off-pump* wiązały się z wyższym ryzykiem niepełnej rewaskularyzacji w porównaniu z konwencjonalnym CABG. Nie stwierdzono różnic między grupami w zakresie krótko- i średnioterminowej śmiertelności.

U pacjentów z utrzymującym się niedokrwieniem mimo maksymalizacji farmakoterapii i u chorych z mechanicznymi powikłaniami MI (tj. ubytek w przegrodzie międzykomorowej lub niedomykalność zastawki mitralnej z powodu pęknięcia

mięśnia brodawkowatego) można przed operacją zastosować kontrapulsację wewnątrzortną. U pacjentów wymagających znaczącego wsparcia inotropowego należy również rozważyć zastosowanie kontrapulsacji wewnątrzortnej w trakcie operacji lub po jej przeprowadzeniu. Należy indywidualizować postępowanie u pacjentów, którzy nie mogą być skutecznie odłączeni od krążenia pozaustrojowego. Podłączenie pozaustrojowego przezbłonowego utlenowania krwi może pozwolić na ocenę stanu neurologicznego u pacjentów, którzy wcześniej wymagali resuscytacji krążeniowo-oddechowej, i może być przydatne w określeniu zasadności implantacji urządzenia do mechanicznego wspomaganie LV i/lub transplantacji serca.

Precyzyjne oszacowanie okołoproceduralnej chorobowości i śmiertelności jest trudne, gdyż w większości serii chirurgicznych ACS nie różnicowano NSTEMI-ACS i STEMI. W retrospektywnym wieloośrodkowym badaniu obejmującym 6260 pacjentów (nie podano, jaki był odsetek chorych z NSTEMI-ACS) poddawanych pilnemu lub nagłemu CABG obserwowana śmiertelność okołoperacyjna wynosiła 3,2% [376]. W jednoośrodkowym badaniu metodą *propensity-matched* porównano pacjentów poddawanych pilnemu CABG z powodu NSTEMI-ACS z poddawanych elektrywnemu CABG w stabilnej CAD (n = 342 dla każdej z grup). U pacjentów z NSTEMI-ACS stwierdzono wyższą śmiertelność wewnątrzszpitalną (skorygowana śmiertelność 2,6% vs. 0,3%; p = 0,026) [361].

## 5.7. ODMIENNOŚCI DOTYCZĄCE PŁCI

W porównaniu z mężczyznami u kobiet z NSTEMI-ACS prawdopodobieństwo skierowania na diagnostykę kardiologiczną i koronarografię jest nawet do 30% mniejsze [391–393]. Tę obserwację może tłumaczyć kilka czynników. Po pierwsze, kobiety z NSTEMI-ACS są starsze i częściej mają choroby towarzyszące, takie jak otyłość, przewlekła choroba nerek, choroba naczyniowo-mózgowa i cukrzyca [23, 392, 394, 395]. Po drugie, u kobiet częściej występują duszność, zmęczenie lub dyskomfort w obrębie szyi i szczęki, a rzadziej — typowy ból dławicowy [23, 24, 393]. Ponadto kobiety są postrzegane przez lekarzy jako pacjenci z grupy niższego ryzyka [396]. Co więcej, w przypadku NSTEMI-ACS wartości troponin sercowych rzadziej są podwyższone, a EKG częściej jest niediagnostyczne niż u mężczyzn [397–400]. Czynniki te mogą prowadzić do preferencyjnego kierowania kobiet z podejrzeniem NSTEMI-ACS do szpitali bez możliwości wykonania koronarografii, co przyczynia się do zwiększenia opóźnienia rozpoznania i leczenia [401].

Obecnie nie ma przekonujących danych dotyczących istnienia zależnych od płci różnic w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa aktualnie dostępnych leków przeciwwązkopowych. Kobiety odnoszą w przybliżeniu taką samą korzyść z wczesnej strategii inwazyjnej jak mężczyźni [323, 395]. W porównaniu z mężczyznami kobiety z NSTEMI-ACS, zwłaszcza te w wieku < 60 lat, charakteryzuje 2-krotnie wyższe ryzyko zgonu wewnątrzszpitalnego, które następnie stopniowo

ulega zmniejszeniu, prowadząc do identycznych nieskorygowanych wyników leczenia u obu płci po roku [324, 402–404]. W analizie rejestru obejmującego 46 455 kolejno przyjmowanych pacjentów z NSTEMI-ACS (32% kobiet) potwierdzono porównywalne wyniki leczenia po roku. Nie stwierdzono różnic w zakresie śmiertelności w surowych analizach ani po skorygowaniu dla metody *propensity-score* i leków zalecanych przy wypisaniu ze szpitala [395]. Ponadto w badaniu MATRIX wykazano podobną korzyść u kobiet i u mężczyzn z zastosowania dostępu promieniowego w porównaniu z udowym [251]. Wydaje się, że kobiety po implantacji BMS lub DES wykazują niższe ryzyko restenozy niż mężczyźni [405]. Dane z różnych rejestrów ACS, takich jak CRUSADE i inicjatywy GWTG (*Get With the Guidelines*) w Stanach Zjednoczonych i MINAP z Wielkiej Brytanii, sugerują, że wczesne zagrożenie u kobiet jest związane z rzadszym stosowaniem opieki opartej na faktach [403, 406, 407]. Dlatego należy promować wprowadzanie zaleceń u kobiet z NSTEMI-ACS i kształtować świadomość równości płci w zakresie ryzyka CV.

## 5.8. SZCZEGÓLNE POPULACJE I SYTUACJE

### 5.8.1. Osoby w podeszłym wieku i z zespołem kruchaści

Pacjenci w podeszłym wieku stanowią coraz większą grupę w populacji chorych z NSTEMI-ACS. Mimo że powszechnie jako granicę do zdefiniowania tej grupy stosuje się kryterium wieku 65 lat, to zaproponowano przyjęcie wyższych punktów odcięcia, tj. 75 lat lub nawet 80 lat [408, 409]. W europejskich rejestrach chorych z NSTEMI-ACS odsetek pacjentów w wieku > 75 lat wynosił 27–34% [408, 410], jednak pacjenci ci nie byli wystarczająco reprezentowani w RCT (tj. 13% w badaniu TRITON-TIMI 38 i 15% w badaniu PLATO) [148, 153]. Ponadto, ze względu na selekcję w wyborze chorych, pacjenci w podeszłym wieku, których włączono do RCT, mogą nie stanowić reprezentatywnej grupy dla populacji leczonej w codziennej praktyce klinicznej [409]. Obraz kliniczny NSTEMI-ACS jest częściej atypowy u pacjentów w podeszłym wieku w porównaniu z młodszymi chorymi. Wśród nietypowych objawów dominuje duszność, a omdlenia, złe samopoczucie i splątanie są rzadziej obserwowane [411]. W EKG rzadziej stwierdza się odchylenia odcinka ST u pacjentów w podeszłym wieku niż u osób młodszych [410]. Wysokoczułe testy troponin sercowych doskonale sprawdzają się w rozpoznawaniu wczesnego MI u osób starszych. Swoistość tego testu jest jednak niższa niż u chorych młodszych, a podwyższone stężenie troponin częściej jest związane z innymi chorobami niż ACS [412]. Wiek jest głównym czynnikiem predykcyjnym śmiertelności wewnątrzszpitalnej i po 6-miesiącach u pacjentów z NSTEMI-ACS [410, 413]. W kontekście rewaskularyzacji u osób w podeszłym wieku — zarówno w przypadku PCI, jak i CABG — częściej występują powikłania związane z procedurami, w tym MI, niewydolność serca, udar mózgu, niewydolność nerek i krwawienia [410, 414].

Pacjenci w podeszłym wieku mają mniejszą szansę na leczenie zgodne z zasadami medycyny opartej na faktach i rzadziej są poddawani strategii inwazyjnej niż młodszy chorzy. W rejestrze GRACE koronarografię wykonano u 67% pacjentów < 70. roku życia w porównaniu z 33% pacjentów > 80. roku życia [415]. W australijskim narodowym rejestrze ACS diagnostyczną koronarografię wykonano u 70% chorych < 75. roku życia w porównaniu z 49% pacjentów > 75. roku życia [416]. W badaniu CRUSADE rewaskularyzację wieńcową przeprowadzono u 40,1% pacjentów w wieku 75–89 lat w porównaniu z 12,6% osób w wieku ≥ 90 lat [414]. W badaniu *Euroheart ACS* (n = 10 253) odsetek PCI w trakcie pierwszej hospitalizacji z powodu ACS ulegał stopniowemu zmniejszeniu z 71% w przypadku mężczyzn < 55. roku życia do 61% w przypadku osób w wieku 75–84 lat [410].

Mimo niższego odsetka rewaskularyzacji u osób w podeszłym wieku wydaje się, że korzystne działanie takiego postępowania utrzymuje się w tej grupie pacjentów, co sugerują wyniki analizy podgrup w badaniu *Treat angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 18* (TACTICS-TIMI 18) [417]. Zgodnie z tą obserwacją analiza metodą *propensity* w niemieckim rejestrze ACS wskazuje, że wśród pacjentów ≥ 75. roku życia strategia inwazyjna zmniejszała śmiertelność wewnątrzszpitalną [6,0% vs. 12,5%; skorygowany OR 0,55 (95% CI 0,35–0,86); p < 0,001] i częstość MI niezakończonym zgonem [9,6% vs. 17,3%; skorygowany OR 0,51 (95% CI 0,35–0,75); p < 0,001], jak również roczną śmiertelność [OR 0,56 (95% CI 0,38–0,81)] [408]. Dostępne dane dotyczące wpływu wczesnej strategii inwazyjnej u osób w podeszłym wieku pochodzą głównie z analizy podgrup w obrębie rejestrów lub RCT. We włoskim badaniu osób w podeszłym wieku z ACS randomizacji poddano 313 pacjentów ≥ 75. roku życia hospitalizowanych z powodu ACS do rutynowej strategii inwazyjnej z koronarografią, i w przypadku wskazań — rewaskularyzacją w ciągu 72 h, lub do początkowej strategii zachowawczej (koronarografia jedynie w przypadku nawracającego niedokrwienia) [418]. Częstość występowania pierwotnego punktu końcowego, obejmującego zgon, MI, udar mózgu, nawracające hospitalizacje z powodu CV lub poważne krwawienie w ciągu roku, nie różnił się istotnie między grupami leczonymi inwazyjnie i zachowawczo [27,9% vs. 34,6%; HR 0,87 (95% CI 0,49–1,56)]. Na podstawie tych wyników nie można jednak wykluczyć istotnych klinicznie różnic między grupami.

Jedną z przyczyn suboptymalnego podawania leków zgodnie z medycyną opartą na faktach może być to, że u osób w podeszłym wieku częściej mogą występować przeciwwskazania do stosowania leków. W analizie 90-letnich chorych z NSTEMI-ACS u 10–15% pacjentów stwierdzono przeciwwskazania do stosowania ASA, beta-adrenolityków i statyn, a odsetek ten wzrastał do 20% w przypadku inhibi-

torów ACE [414]. Mimo to dane z rejestru sugerują, że stosowanie się do zalecanych schematów terapii, nawet u osób w bardzo podeszłym wieku, w ciągu 24 h od przyjęcia do szpitala z powodu NSTEMI-ACS powoduje zmniejszenie śmiertelności wewnątrzszpitalnej (11,1% vs. 18,9% w odniesieniu do wieku > 90 lat i 6,0% vs. 14,7% w odniesieniu do wieku 75–89 lat w przypadku stosowania vs. niestosowania się do zaleceń;  $p < 0,001$ ) [414]. Obserwowano korzyści mimo zwiększonego ryzyka działań niepożądanych wynikających z farmakoterapii i, w szczególności, podwyższonego ryzyka krwawień związanych z leczeniem przeciwzakrzepowym u osób w podeszłym wieku [414, 419]. Co ważne, wybór leku przeciwzakrzepowego i dawkowanie powinny być precyzyjnie dostosowane do funkcji nerek, a także należy uwzględnić szczególne przeciwwskazania. Decyzje dotyczące postępowania u poszczególnych pacjentów powinny być podejmowane na podstawie oceny ryzyka niedokrwienia i krwawień, przewidywanej długości życia, chorób współistniejących, jakości życia, wartości i preferencji chorego oraz szacowanego ryzyka i korzyści związanych z rewaskularyzacją [409].

Poza wiekiem biologicznym w ramach oceny pacjentów z NSTEMI-ACS należy uwzględnić zaburzenia poznawcze i czynnościowe, niesamodzielność fizyczną i zespół kruchości. Ocena ta jest podobna do przeprowadzanej u chorych kwalifikowanych do przezcewnikowej implantacji zastawki aortalnej [420]. Zidentyfikowano zespół kruchości jako silny, niezależny czynnik predykcyjny wewnątrzszpitalnej i 30-dniowej śmiertelności u pacjentów w podeszłym wieku z NSTEMI-ACS [421].

### 5.8.2. Cukrzyca

W Europie NSTEMI-ACS dotyczy 20–30% pacjentów z rozpoznaną cukrzycą, natomiast u podobnego odsetka chorych może występować nierozpoznana cukrzyca lub upośledzona tolerancja glukozy [422–425]. W przypadku NSTEMI-ACS chorzy na cukrzycę są starsi, częściej występują u nich rozpoznana choroba CV, nadciśnienie tętnicze i niewydolność nerek oraz cechuje ich wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia nietypowych objawów [411, 426]. Chorzy na cukrzycę są w trakcie hospitalizacji bardziej podatni na wystąpienie powikłań związanych z ACS, takich jak niewydolność serca, udar mózgu, ponowny zawał serca, niewydolność nerek i krwawienia [106, 426]. Na podstawie zbiorczej analizy obejmującej 15 459 pacjentów z NSTEMI-ACS wykazano, że cukrzyca jest niezależnie związana z podwyższonym ryzykiem 30-dniowej [2,1% vs. 1,1%; OR 1,78 (95% CI 1,24–2,56);  $p < 0,001$ ] i rocznej śmiertelności [7,2% vs. 3,1%; skorygowany HR 1,65 (95% CI 1,30–2,10);  $p < 0,001$ ] [427]. W porównaniu z innymi pacjentami u chorych na cukrzycę odpowiedź przeciwplatekowa na konwencjonalne schematy dawkowania kłopotogrelu i ASA jest osłabiona i uzyskują oni mniej korzystne wyniki leczenia po PCI i CABG [428, 429].

W przypadku ACS zarówno chorych z nierozpoznaną wcześniej cukrzycą, jak i osoby z nowo stwierdzoną nietole-

rancją glukozy charakteryzuje zwiększona 30-dniowa śmiertelność w porównaniu z osobami bez cukrzycy [422, 430]. Zakres kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą i NSTEMI-ACS budzi kontrowersje, gdyż coraz częściej zauważa się szkodliwy wpływ hipoglikemii na wyniki CV [431]. Zgodnie z wytycznymi ESC/*European Association for the Study of Diabetes* należy rozważyć leczenie obniżające glikemię u pacjentów z NSTEMI-ACS z istotną hiperglikemią [stężenie glukozy > 10 mmol/l (> 180–200 mg/dl)], a docelowe wartości glikemii należy dostosować do chorób współistniejących w celu uniknięcia ciężkiej hipoglikemii [ $< 5$  mmol/l ( $< 90$  mg/dl)] [432–434]. Ogólnie należy przyjąć, że im bardziej zaawansowana choroba CV, starszy wiek, dłuższy czas trwania cukrzycy i im więcej chorób współistniejących, tym mniej rygorystyczna kontrola stężenia glukozy powinna być zastosowana w ostrej fazie choroby i w okresie dalszej obserwacji.

Jak dotąd, nie określono optymalnej metody rewaskularyzacji u pacjentów z cukrzycą i wielonaczyniową chorobą wieńcową z objawami NSTEMI-ACS, gdyż nie powstało RCT, w którym porównano by różne strategie leczenia w tym wskazaniu. Najlepsze dostępne dane pochodzą z badań służących porównaniu PCI i CABG u pacjentów z wielonaczyniową CAD i stabilnymi objawami [379, 435, 436]. Wybór metody rewaskularyzacji u danego chorego na cukrzycę powinien być dokonywany na podstawie wielu parametrów, uwzględniających: obraz kliniczny (np. czynne niedokrwienie lub niestabilność hemodynamiczną/elektryczną), obraz angiograficzny i zaawansowanie CAD, dostępność zmian dla PCI, przydatność dystalnych segmentów do wszycia pomostów, wielkość obszaru niedokrwienia, funkcję LV i choroby współistniejące. Wreszcie przy podejmowaniu decyzji należy uwzględnić skalę ryzyka stosowane w celu oceny stopnia złożoności zmian w tętnicach wieńcowych (tj. SYNTAX), jak również przewidywanej śmiertelności operacyjnej [np. ocenionej w skali EuroSCORE II i skali STS (*Society of Thoracic Surgeons*)] [437]. Wszyscy pacjenci z cukrzycą i złożoną wielonaczyniową CAD powinni być konsultowani w obrębie kardiologii [380]. Wybór CABG powinno się rozpatrywać bardziej zdecydowanie u chorych na cukrzycę w porównaniu z osobami bez cukrzycy. U pacjentów z grupy niskiego ryzyka operacyjnego i z wielonaczyniową CAD preferowane powinno być CABG wobec PCI, zwłaszcza gdy występuje złożona CAD [379, 435, 436]. U pacjentów z cukrzycą z czynnym niedokrwieniem lub niestabilnych hemodynamicznie wskazane jest wykonanie pilnej koronarografii, a najlepszą metodą rewaskularyzacji należy wybierać na podstawie indywidualnej oceny danego chorego po dyskusji w obrębie kardiologii i mając na uwadze zwiększone ryzyko zabiegu kardiochirurgicznego w warunkach toczącego się niedokrwienia. Stenty DES pozwoliły na znaczne zmniejszenie konieczności ponownej rewaskularyzacji u chorych na cukrzycę i są zalecane jako opcja pierwszego wyboru [240, 241].

W ramach leczenia przeciwzakrzepowego chorzy na cukrzycę powinni otrzymywać te same leki i identyczne daw-

kowanie jak osoby bez cukrzycy. W badaniach TRITON-TIMI 38 i PLATO wykazano, że nowsze inhibitory P2Y<sub>12</sub> — prasugrel i tikagrelor — są lepsze niż kłopidogrel u pacjentów z cukrzycą i ACS [438, 439]. Wykazano, że inhibitory GP IIb/IIIa powodowały zmniejszenie śmiertelności u pacjentów z cukrzycą i NSTEMI-ACS w erze przed kłopidogrelem, ale ich znaczenie w kontekście stosowanej obecnie DAPT musi być lepiej poznane [440]. Monitorowanie nefropatii wywołanej kontrastem po PCI jest szczególnie istotne u pacjentów z cukrzycą po PCI (patrz punkt 5.8.3.). Brakuje wystarczających danych, które uzasadniałyby stosowanie często spotykanej praktyki odstawiania metforminy 24–48 h przed koronarografią lub PCI u wszystkich pacjentów, ponieważ ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej jest pomijane. Należy uważnie monitorować funkcję nerek po PCI u wszystkich pacjentów leczonych metforminą. Jeśli nastąpi pogorszenie funkcji nerek u pacjentów przyjmujących metforminę poddawanych koronarografii/PCI, zaleca się wstrzymanie leczenia na 48 h lub do czasu powrotu wydolności nerek do wyjściowego poziomu.

### 5.8.3. Przewlekła choroba nerek

U wszystkich pacjentów z NSTEMI-ACS zaleca się ocenę funkcji nerek przy użyciu eGFR, ze szczególną uwagą względem osób w podeszłym wieku, kobiet i pacjentów z niską masą ciała. Choć pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (CKD) charakteryzuje gorsze rokowanie w NSTEMI-ACS niż osoby z prawidłową funkcją nerek, to rzadziej są oni poddawani leczeniu zgodnemu z medycyną opartą na faktach, obejmującemu leki przeciwzakrzepowe i wczesną strategię inwazyjną [446, 447]. Rozpoznanie NSTEMI-ACS u pacjentów z CKD może być trudniejsze ze względu na często obserwowane, łagodnie podwyższone stężenie troponin sercowych i nieprawidłowości w EKG (np. związane z zaburzeniami elektrolitowymi lub nadciśnieniową chorobą serca). Dlatego nowe zmiany w EKG należy różnicować z wcześniej obecnymi nieprawidłowościami i powinno się ustalać bezwzględne zmiany w wartościach troponin sercowych (tj. wzrost i/lub obniżenie) w celu rozróżnienia MI od chorób związanych z przewlekłym uszkodzeniem kardiomiocytów.

W większości przypadków wzrost stężenia troponin sercowych nie powinien być w pierwszej kolejności przypisywany zaburzeniom klirensu kreatyniny i kwalifikowany jako niegodny uwagi, gdyż patologie w obrębie serca, takie jak przewlekła CAD lub nadciśnieniowa choroba serca, wydają się najważniejszymi czynnikami przyczyniającymi się do wzrostu stężenia troponiny w tym przypadku [41]. Jedynie u pacjentów z ciężką dysfunkcją nerek (np. eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) wzrost wartości troponiny można uznać wyłącznie za efekt zaburzonego klirensu nerkowego. Wysokoczułe testy troponin zachowują wysoką dokładność diagnostyczną i w rezultacie są przydatne klinicznie u pacjentów z dysfunkcją nerek. U pacjentów z upośledzoną funkcją nerek i wyjściowo podwyższonym stężeniem troponin sercowych (≥ 99. percentyla) najczęstszym

rozpoznanem będzie ostry MI (zakres 45–80% zależnie od zastosowanego testu) [59].

Jak dotąd, nie przeprowadzono prospektywnej analizy wpływu strategii inwazyjnej lub leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów z NSTEMI-ACS z niewydolnością nerek. W rejestrze SWEDEHEART, obejmującym 23 262 pacjentów z NSTEMI, oceniano zastosowanie i wpływ strategii inwazyjnej w ciągu 14 dni od przyjęcia. W badaniu tym zaobserwowano zależność wskazującą, że im bardziej była zaburzona funkcja nerek, tym niższy odsetek chorych poddawano strategii inwazyjnej — eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 62%; eGFR 60–89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 55%; eGFR 30–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 36%; eGFR 15–29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 14%; i eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub dializoterapia, 15% (p < 0,001) [448]. Model regresji Coxa z korekcją *propensity score* dla prawdopodobieństwa leczenia inwazyjnego i leków zalecanych przy wypisaniu zastosowano w celu oceny związku między wczesną rewaskularyzacją a roczną śmiertelnością w odniesieniu do różnych stadiów choroby nerek. Po skorygowaniu całkowita roczna śmiertelność była o 36% niższa [HR 0,64 (95% CI 0,56–0,73); p < 0,001] w przypadku zastosowania strategii inwazyjnej. Korzyści ulegały zmniejszeniu wraz ze wzrostem nasilenia zaburzeń funkcji nerek. Nie stwierdzono wpływu strategii inwazyjnej na śmiertelność u chorych z eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i u osób poddawanych dializoterapii [HR 1,61 (95% CI 0,84–3,09); p = 0,15]. U pacjentów poddawanych koronarografii zaleca się nawodnienie roztworem soli fizjologicznej (tj. 12 h przed i 24 h po procedurze), jak również zwrócenie uwagi na zmniejszenie obciążenia kontrastem (< 4 ml kontrastu/kg mc. i < 3,7 razy wartość eGFR w ml) [380].

Należy rozważyć dokonywać wyboru i dawkowania leków przeciwzakrzepowych w CKD. W przypadku większości antykoagulantów zwykle konieczne będzie dostosowanie dawkowania w niewydolności nerek; takiej konieczności nie ma w przypadku stosowania doustnych leków przeciwkrwotocznych [449]. Dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności stosowania inhibitorów P2Y<sub>12</sub> u pacjentów z CKD w 5. stadium (tj. eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) są niewystarczające. Dlatego w tych warunkach klinicznych należy ograniczyć stosowanie inhibitorów P2Y<sub>12</sub> do wybranych wskazań wysokiego ryzyka (tj. zapobieganie zakrzepicy w stancie), z przeprowadzeniem uważnej analizy ryzyka krwawienia. W takiej sytuacji jest więcej doświadczeń w aspekcie bezpieczeństwa leczenia ze stosowaniem kłopidogrelu niż tikagreloru lub prasugrelu.

Liczne środki przeciwzakrzepowe są dostępne do użytku pozajelitowego, w tym: eptifibatid, tirofiban, bivalirudyna, enoksaparyna i fondaparinux. Leki te w różnym stopniu wymagają dostosowania dawkowania do funkcji nerek (tab. 8, 10 i 11 w głównym dokumencie i punkt 5.8.3.1.). W przypadku abcximabu dostosowanie dawkowania nie jest wymagane. Ze względu na podwyższone potencjalne ryzyko powikłań krwotocznych u pacjentów z CKD w 4. stadium (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) należy rozważyć stosowanie

abciximabu u pacjentów z CKD jedynie po ostrożnej ocenie ryzyka i korzyści. Należy również rozważyć zmniejszenie dawek NOAC u pacjentów z CKD.

### 5.8.3.1. Dostosowanie dawek leków przeciwzakrzepowych

U pacjentów z CKD w 3. lub 4. stadium (eGFR 15–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) klirens eptifibatidu jest zmniejszony o 50%, a stężenie leku w osoczu w stanie równowagi ulega w przybliżeniu podwojeniu. Dlatego należy zmniejszyć dawkę podtrzymującą eptifibatidu z 2,0 do 1,0 µg/kg mc./min u pacjentów z eGFR < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Eptifibatid jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkim zaburzeniem funkcji nerek (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> — przyp. red.). U pacjentów z CKD w 4. stadium (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) należy zredukować prędkość wlewu tirofibanu z 0,1 do 0,05 µg/kg mc./min. U pacjentów z CKD w 4. lub 5. stadium (eGFR < 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nie jest wymagana zmiana dawkowania UFH. W przeciwieństwie do UFH — enoksaparyna jest eliminowana głównie przez szlak nerkowy. W rezultacie zaleca się wydłużenie odstępu czasowego między dawkami utrzymującymi enoksaparyny (1,0 mg/kg mc.) z 12 h do 24 h u pacjentów z CKD w 4. stadium (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. W przypadku fondaparinuxu nie jest wymagane zmniejszanie dawki u pacjentów z CKD w 2. lub 3. stadium (GFR 30–89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), przy czym należy unikać tego leku u osób z eGFR < 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Dawka wlewu biwalirudyny może wymagać redukcji u pacjentów z zaawansowaną CKD. Powinno się rozważyć zmniejszenie dawki biwalirudyny z 1,75 do 1,0 lub 0,25 mg/kg mc./h odpowiednio w 4. lub 5. stadium CKD. Długotrwała antykoagulacja warfaryną wymaga uważnego dawkowania i częstszych kontroli INR u pacjentów z CKD [450].

W odniesieniu do NOAC zaleca się ocenę funkcji nerek przed rozpoczęciem terapii dabigatranem i jej regularne sprawdzanie u pacjentów > 75. roku życia lub z eGFR < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Biorąc pod uwagę głównie nerkową eliminację dabigatranu, co prowadzi do akumulacji leku i potencjalnie wiąże się z większą liczbą powikłań krwotocznych, to teoretycznie pacjenci z CKD mogliby odnosić korzyść z zastosowania leku w mniejszej dawce. Należy unikać jednoczesnego podawania dabigatranu i inhibitorów GP IIb/IIIa u pacjentów z CKD w 4. stadium [451]. U chorych z eGFR < 50 ml/min/1,75 m<sup>2</sup> jest wymagana modyfikacja dawkowania rivaroksabanu z 20 do 15 mg raz/dobę, a leku nie zaleca się pacjentom z CKD w 5. stadium [452]. Pacjenci z ciężkim zaburzeniem funkcji nerek (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) lub ≥ 2 spośród wymienionych: stężenie kreatyniny w osoczu ≥ 133 µmol/l (1,5 mg/dl), wiek ≥ 80 lat lub masa ciała ≤ 60 kg, powinni otrzymywać apiksaban w mniejszej dawce 2,5 mg 2 razy/dobę. U pacjentów z CKD w 5. stadium lub poddawanych dializoterapii nie powinno się stosować apiksabanu.

### 5.8.4. Dysfunkcja lewej komory i niewydolność serca

Niewydolność serca jest jednym z najczęściej występujących i najbardziej śmiertelnych powikłań NSTEMI-ACS, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku, choć częstość jej występowania może się zmniejszać [84, 467]. Zarówno obniżona LVEF, jak i klinicznie rozpoznana niewydolność serca są niezależnymi czynnikami predykcjami śmiertelności i innych, poważnych niepożądanych zdarzeń sercowych w NSTEMI-ACS. Najczęstszą przyczyną niewydolności serca z obniżoną LVEF jest CAD. Ponadto wzrasta liczba hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Dlatego przypuszcza się, że liczba chorych z wcześniej rozpoznaną dysfunkcją LV/niewydolnością serca, którzy są przyjmowani z powodu NSTEMI-ACS, będzie wzrastać [468]. W kontekście NSTEMI-ACS niewydolność serca występująca zarówno przy przyjęciu, jak i w trakcie hospitalizacji wiąże się z gorszym rokowaniem [84]. Rozpoznanie NSTEMI-ACS bywa wyzwaniem u pacjentów z niewydolnością serca, gdyż jawna ostra dekomensacja krążenia sama może być powodem dyskomfortu w klatce piersiowej, a podwyższenie wartości troponin stwierdza się często nawet w przypadku braku CAD z istotnymi zwężeniami tętnic wieńcowych. Ponadto zapis EKG u pacjentów z niewydolnością serca może się okazać niemożliwy do interpretacji (blok odnogi pęczka Hisa lub rytm wystymulowany). Dlatego koronarografia może być niekiedy konieczna w celu ustalenia rozpoznania NSTEMI-ACS. Podstawami strategii rewaskularyzacji powinny być anatomia tętnic wieńcowych, funkcja LV, choroby współistniejące i oszacowane ryzyko operacyjne wg konsensusu kardiogrupy i w oparciu o aktualne wytyczne [380]. Przed cewnikowaniem serca należy wykonać badanie echokardiograficzne w celu uzyskania informacji na temat LVEF, odcinkowych zaburzeń kurczliwości, towarzyszącej wady zastawkowej i obciążenia objętościowego. U pacjentów z obniżoną LVEF ryzyko jakiegokolwiek rewaskularyzacji w obrębie tętnic wieńcowych jest podwyższone. Jest ono zwiększone również z powodu często współwystępującej dysfunkcji nerek. Mimo tego nie powinno się powstrzymywać od inwazyjnej oceny u tych pacjentów. W przypadku braku aktywnego niedokrwienia lub niestabilności hemodynamicznej nakazujących wykonanie pilnej koronarografii należy uważnie i indywidualnie ustalać czas przeprowadzenia diagnostyki inwazyjnej.

W zakresie szczegółowego postępowania w ostrej niewydolności serca autorzy odsyłają Czytelnika do odpowiednich wytycznych [469]. W badaniu *Intra-Aortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock II* (IABP-Shock II) przeprowadzonym u pacjentów z ostrym MI i wstrząsem kardiogenym po wykonanej rewaskularyzacji lub przed zaplanowanym takim zabiegiem i bez mechanicznych powikłań lub czasu trwania > 12 h wykazano, że kotrapulsacja nie powodowała zmniejszenia 30-dniowej ani 12-miesięcznej śmiertelności w porównaniu ze standardowym leczeniem. Należy rozważyć zastosowanie tego

urządzenia u pacjentów z mechanicznymi powikłaniami MI [470]. U wybranych pacjentów bez przeciwwskazań do przeszczepienia serca można rozważyć przezskórne mechaniczne wspomaganie LV jako leczenie pomostowe do przeszczepienia serca. U chorych niekwalifikujących się do transplantacji serca można rozważyć przezskórne mechaniczne wspomaganie jako leczenie pomostowe w oczekiwaniu na poprawę funkcji serca lub w celu długotrwałego wsparcia LV (terapia docelowa) [471–473]. W wytycznych ESC/*European Association for Cardio-Thoracic Surgery* z 2014 roku można znaleźć więcej informacji na temat urządzeń wspomagających pracę LV [380].

Pacjenci z NSTEMI-ACS i niewydolnością serca rzadziej są leczeni zgodnie z zasadami medycyny opartej na faktach niż chorzy bez niewydolności serca, z uwzględnieniem beta-adrenolityków, inhibitorów ACE lub ARB, koronarografii i rewaskularyzacji [84, 467]. Zalecenia zaczerpnięte z badań nad chorymi po MI mogą być zastosowane u pacjentów z NSTEMI-ACS i niewydolnością serca i są zawartem odpowiednich wytycznych [469]. W badaniu *Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure* (PARADIGM-HF) porównano LCZ696, składający się z inhibitora endogennej peptydazy (NEP) — sakubitrylu i antagonisty receptora dla angiotensyny — walsartanu, z inhibitorem ACE — enalaprylem. Do badania włączono 8442 pacjentów z niewydolnością serca w II–IV klasie wg NYHA i z LVEF  $\leq$  40% [474]. Wśród nich, odpowiednio, 60% i 43% chorowało na kardiomiopatię niedokrwinną i przeżyło wcześniej MI. Pierwotny punkt końcowy, tj. zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca, był istotnie zmniejszony o 20% w grupie otrzymującej LCZ696 [21,8% vs. 26,5%; HR 0,80 (95% CI 0,73–0,87);  $p < 0,001$ ] [474]. Te bardzo obiecujące wyniki badań wymagają niezależnego potwierdzenia u pacjentów po przebyciu NSTEMI-ACS w celu sformułowania zaleceń dotyczących stosowania LCZ696 zamiast inhibitora ACE lub ARB u chorych z NSTEMI-ACS z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością serca i LVEF  $\leq$  40%.

### 5.8.5. Migotanie przedsionków

Migotanie przedsionków w formie utrwalonej lub napadowej jest częste u pacjentów z NSTEMI-ACS. Rzadko może ono wynikać z niedokrwienia, natomiast najczęstszymi czynnikami wyzwalającymi migotanie przedsionków w tej sytuacji klinicznej są wzrost ciśnienia napętniania LV i przeciążenie przedsionka. Do rozwoju tej arytmii dochodzi u 2–21% pacjentów z NSTEMI-ACS. W celu uzyskania szczegółowych informacji autorzy odsyłają Czytelnika do aktualnych wytycznych dotyczących niewydolności serca i migotania przedsionków [469, 493]. Migotanie przedsionków zwiększa ryzyko nasilenia niedokrwienia, rozwoju niewydolności serca i powikłań zakrzepowo-zatorowych. Migotanie przedsionków wklajające ACS wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością wewnątrzszpitalną i odległą [493, 494]. Zależnie od czasu

trwania migotania przedsionków, częstości rytmu serca, stanu hemodynamicznego i czynnościowego pacjenta są wymagane różne działania terapeutyczne — od kontroli częstości rytmu serca do pilnej kardiowersji elektrycznej.

Szczególne wyzwanie diagnostyczne wynika z faktu, że u pacjentów z migotaniem przedsionków z szybką częstością rytmu komór mogą występować podwyższone stężenie troponin sercowych, jak również dyskomfort w klatce piersiowej [495]. W dużym badaniu dotyczącym migotania przedsionków stwierdzono, że u 9,2% pacjentów stężenie troponiny I oznaczonej wysokoczułymi testami było podwyższone ( $> 99$ . percentyla). Odsetek ten może być wyższy w przypadku migotania przedsionków o nagłym początku [495, 496]. Dynamika zmian stężenia troponin sercowych u pacjentów z migotaniem przedsionków i szybką częstością rytmu komór może przypominać MI typu 1. W przypadku wystąpienia bardzo podwyższonego stężenia troponin prawdopodobieństwo MI typu 1 jest wysokie, co usprawiedliwia wykonanie koronarografii. W większości przypadków migotania przedsionków z podwyższonym stężeniem troponin należy jednak najpierw rozważyć diagnostykę w kierunku niedokrwienia. Postępowanie dotyczące antykoagulacji i leczenia przeciwpłytkowego przedstawiono szczegółowo w punkcie 5.4 w tekście głównym.

### 5.8.6. Niedokrwistość

Niedokrwistość jest często obserwowana u pacjentów hospitalizowanych z powodu ACS, a jej częstość występowania waha się między 6,4% i 45% [499]. Utrzymująca się lub pogłębiająca się niedokrwistość u pacjentów z ACS silnie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu, ponownego MI i poważnych krwawień [500]. Nie ma pewności, czy sama niedokrwistość jest czynnikiem wskazującym na gorsze rokowanie czy też jest markerem chorób współistniejących, takich jak niewydolność nerek, niedożywienie, krwawienie z przewodu pokarmowego wywołane lekami, lub nowotory złośliwe. W przypadku ACS niezwykle ważne jest zidentyfikowanie przyczyny niedokrwistości, a zwłaszcza utajonych krwawień, ze względu na konieczność podawania leków przeciwzakrzepowych. Należy ostrożnie rozważyć wskazania do koronarografii, wybór miejsca dostępu (preferowany dostęp przez tętnicę promieniową), jak również konieczność rewaskularyzacji w celu uniknięcia dalszej utraty krwi [501, 502]. Przy wyborze leków przeciwzakrzepowych należy ostrożnie ocenić ryzyko niedokrwienne i krwotoczne, preferując stosowanie leków o krótkim czasie półtrwania lub odwracalnym działaniu. W przypadku niedokrwistości związanej z niepoddającą się leczeniu przyczyną należy ograniczyć stosowanie DES ze względu na konieczność przedłużonego leczenia DAPT. W punkcie 5.5.8. omówiono zagadnienie przetoczeń krwi.

### 5.8.7. Małopłytkowość

Małopłytkowość jest niezależnym czynnikiem predykcynym złego rokowania obejmującego zgon, poważ-



ne krwawienia i zagrażające życiu stany prozakrzepowe [503–506]. Istotną małopłytkowość zdefiniowano jako liczbę płytek  $< 100\ 000/\mu\text{l}$  lub względne obniżenie liczby płytek  $> 50\%$  w stosunku do wartości wyjściowych. Do możliwych przyczyn należą hemodylucja i artefakty związane z oznaczeniem *in vitro*, zwiększone zużycie/sekwestracja/destrukcja płytek lub obniżona produkcja płytek [507]. Próbkę krwi należy oznaczać bez kwasu etylenodiaminotetraoctowego, gdyż może on prowadzić do łączenia się płytek i wystąpienia małopłytkowości rzekomej [507, 508].

### 5.8.7.1. Małopłytkowość związana ze stosowaniem inhibitorów GP IIb/IIIa

W zbiorczej analizie pacjentów poddawanych PCI obserwowano łagodną małopłytkowość (zdefiniowaną jako liczba płytek  $50\ 000\text{--}100\ 000/\mu\text{l}$ ) u 4,2% pacjentów przyjmujących abciximab w porównaniu z 2,0% chorych otrzymujących placebo [OR 2,13 (95% CI 1,52–3,04);  $p < 0,001$ ]. Ciężka małopłytkowość (zdefiniowana jako liczba płytek  $20\ 000\text{--}50\ 000/\mu\text{l}$ ) wystąpiła u 1,0% (abciximab) w porównaniu z 0,4% (placebo) [OR 2,48 (95% CI 1,18–5,85);  $p < 0,01$ ] [509]. W metaanalizie 23 RCT wystąpił 51-procentowy proporcjonalny wzrost częstości jakiegokolwiek małopłytkowości w przypadku leczenia torfibanem w porównaniu z placebo [OR 1,51 (95% CI 1,06–2,16);  $p = 0,02$ ] [510]. W 1 dużym RCT nie stwierdzono częstszego występowania małopłytkowości  $< 100\ 000/\mu\text{l}$  w przypadku stosowania eptifibatidu w porównaniu z placebo (4,9% vs. 4,9%;  $p = 0,98$ ) [503], lecz serie przypadków wskazują na możliwy związek między tym lekiem a trombocytopenią [511, 512]. W bezpośrednim porównaniu abciximabu z tirofibanem obserwowano małopłytkowość u odpowiednio 2,4% i 0,5% pacjentów ( $p < 0,001$ ) [504]. W kolejnej metaanalizie 9 RCT częstość występowania małopłytkowości wynosiła 0,3% (tirofiban) w porównaniu z 2,4% (abciximab) [OR 0,28 (95% CI 0,08–0,94),  $p = 0,04$ ] [510].

U pacjentów otrzymujących inhibitory GP IIb/IIIa należy oznaczyć liczbę płytek po 8–12 h od pierwszego podania leku lub w przypadku wystąpienia krwawienia i ponownie po 24 h. Przy podawaniu abciximabu właściwe jest dodatkowe oznaczenie liczby płytek w ciągu 4 h od pierwszego podania leku. Należy zaprzestać stosowania wlewu inhibitorów GP IIb/IIIa, jeśli liczba płytek obniży się  $< 100\ 000/\mu\text{l}$  lub  $> 50\%$  w stosunku do wartości wyjściowej. W sytuacji czynnego krwawienia związanego z istotną małopłytkowością zaleca się przetoczenie płytek. Transfuzja może być nieskuteczna, jeśli wciąż krążą we krwi odwracalne inhibitory płytek (eptifibatid lub tirofiban) ( $t_{1/2}$  ok. 2 h w przypadku obu leków) [507]. Przy liczbie płytek  $< 5000\text{--}10\ 000/\mu\text{l}$  można rozważyć ich profilaktyczne przetoczenie [513]. U pacjentów z poważnym czynnym krwawieniem można rozważyć suplementację fibrynogenu za pomocą świeżo mrożonego osocza lub krioprecypitatu. Do dodatkowych działań podejmowanych w przypadku znaczącej małopłytkowości

zalicza się podawanie immunoglobulin *i.v.* i kortykosteroidów [511]. Należy objąć poradnictwem pacjentów z wywiadem małopłytkowości po podaniu inhibitora GP IIb/IIIa w celu uniknięcia ich narażenia na lek w przyszłości.

### 5.8.7.2. Małopłytkowość wywołana heparyną

W przeciwieństwie do nieimmunologicznej łagodnej małopłytkowości (tj. liczba płytek  $> 100\ 000/\mu\text{l}$ ), która pojawia się w ciągu 48–72 h od początku leczenia u 10–20% pacjentów leczonych UFH i która zwykle ustępuje bez powikłań mimo kontynuowania terapii UFH, immunologiczna HIT jest potencjalnie śmiertelnym zaburzeniem prozakrzepowym występującym u 0,5–3% pacjentów otrzymujących wyżej wymieniony lek [505]. HIT należy podejrzewać, gdy liczba płytek obniża się do wartości  $< 100\ 000/\mu\text{l}$  (jednak zwykle nie  $< 10\ 000\text{--}20\ 000/\mu\text{l}$ ) [508, 512, 514]. HIT typowo występuje 5–10 dni od pierwszego podania dawki UFH lub szybciej — w ciągu godzin po następnym zastosowaniu leczenia w czasie 100 dni od rozpoznania [515]. W przypadku braku przeciwciał indukowanych heparyną ponowne narażenie na działanie UFH niekoniecznie musi powodować nawrót objawów [515]. Mechanizmem leżącym u podłoża HIT są przeciwciała IgG przeciwko kompleksowi heparyna–czynnik płytkowy 4, które powodują nasiloną aktywację płytek, uwolnienie mikrocząstek prozakrzepowych i zwiększone ryzyko potencjalnie śmiertelnej zakrzepicy żyłnej i tętniczej (ok. 50% nieleczonych pacjentów) [514]. W przypadku podejrzenia HIT należy natychmiast zaprzestać stosowania UFH, LMWH lub innych pochodnych heparyn (z przepłukiwaniem, powlekanyymi cewnikami włącznie). Ponadto należy wdrożyć alternatywne leczenie przeciwtrombinowe antykoagulantami niebędącymi pochodnymi heparyn. Argatroban — dożylny, bezpośredni inhibitor trombiny — został zaakceptowany do stosowania w tym wskazaniu. Danaparoid podawany dożylnie zaaprobowano do stosowania w Europie, Kanadzie, Japonii i Australii. Fondaparinux i bivalirudyna są potencjalnie przydatne, lecz nie zostały zatwierdzone do leczenia HIT. Przetoczenie płytek może nasilać proces, biorąc pod uwagę leżącą u podstaw zaburzeń aktywację płytek.

### 5.8.8. Pacjenci wymagający długotrwałego leczenia przeciwbólowego lub przeciwzapalnego

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NSAID), obejmujące selektywne inhibitory cyklooksygenazy 2 (COX-2) (koksyby, tj. celekoksyb i etorikoksyb w Europie), są często stosowane w objawowym leczeniu zaburzeń kostno-stawowych, włącznie z zapaleniem kości i stawów. Wszystkie leki z grupy NSAID to inhibitory COX-2 ze zmiennym hamowaniem COX-1 zależnie od selektywności indywidualnego izoenzymu COX [516]. Oprócz toksyczności żołądkowo-jelitowej (przede wszystkim uwarunkowanej hamowaniem COX-1) NSAID wywołują również wspólne, niekorzystne efekty CV zależne od COX-2 [517]. Efekty te obejmują: 1) zwiększenie

ciśnienia tętniczego i zaburzenie efektu działania leków hipotensyjnych; 2) zwiększenie ryzyka poważnych zdarzeń CV, głównie spowodowanego podwojeniem ryzyka MI i 3) zwiększenie ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca [518]. Efekty 1) i 3) są wspólne dla wszystkich NSAID, natomiast na podstawie przekonujących danych ustalono, że zwiększone ryzyko zdarzeń wieńcowych dotyczy koksylów, diklofenaku i ibuprofenu, lecz nie dużych dawek naproksenu [518]. Rozmiar podwyższonego ryzyka jest proporcjonalny do wyjściowego ryzyka pacjenta i wydaje się związany z dobową dawką inhibitora COX-2. Zwiększone ryzyko występuje wcześniej, co zasugerowano na podstawie krótkoterminowych badań dotyczących leczenia koksylami wśród pacjentów poddawanych CABG. Działanie to nie ulega osłabieniu w przypadku dodatkowego stosowania ASA [517]. Na podstawie tych obserwacji EMA uznała, że koksyl, diklofenak i ibuprofen w dużych dawkach są przeciwwskazane u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem CV. Należy ostrożnie stosować inne NSAID, z naproksenem włącznie, u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, gdyż leki te cechuje prawdopodobnie taki sam, wspólny mechanizm działań niepożądanych. Zarówno ibuprofen, jak i naproksen mogą zaburzać efekt przeciwplatekcyjny małej dawki ASA [517].

### 5.8.9. Operacje pozasercowe

Optymalna ocena CV i postępowanie u pacjentów poddawanych operacjom niekardiologicznym jest przedmiotem ostatnich wytycznych. W punkcie 5.2.6. głównego dokumentu omówiono kwestię zaprzestania leczenia przeciwplatekowego u chorych ze stentami w tętnicach wieńcowych [179]. Okołooperacyjny NSTEMI-ACS może wystąpić u 5–11% pacjentów [519, 520]. Zawał serca typu 1 (tj. związany z przyczyną wieńcową, taką jak pęknięcie blaszki lub zakrzepica) odpowiada za niewielką część przypadków wzrostu warto-

ści troponin w okresie pooperacyjnym. Główną przyczyną pooperacyjnej martwicy mięśnia sercowego jest MI typu 2 (tj. wtórny do zaburzeń w dostarczaniu i zapotrzebowaniu na tlen) [519]. Większość pacjentów z okołooperacyjnym MI nie ma objawów niedokrwienia. Wydaje się, że rokowanie w przebiegu zdarzeń z objawami i bez objawów jest równie niekorzystne. Dlatego należy rozważyć rutynowe monitorowanie stężenia troponin po operacji u pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka [519, 520]. Wewnątrzszpitalna śmiertelność związana z okołooperacyjnym MI waha się od 12% do 25% [519]. W badaniu *PeriOperative IScemic Evaluation* (POISE) 30-dniowa śmiertelność wyniosła 11,6% u pacjentów z okołooperacyjnym MI w porównaniu z 2,2% u pacjentów bez MI [519]. W przypadku braku przeciwwskazań związanych z patologią wymagającą operacji lub z samą operacją pacjenci z NSTEMI-ACS po operacji niekardiologicznej powinni być poddani standardowej terapii w połączeniu z leczeniem swoistym dla danej etiologii (np. wyrównanie niedokrwistości, hipowolemii, leczenie infekcji). Ze względu na fakt, że ograniczenia dotyczące leczenia przeciwplatekowego i antykoagulacji mogą wynikać z operacji lub z choroby podstawowej, leczenie przeciwzakrzepowe powinno być indywidualizowane w porozumieniu z zespołem chirurgicznym i na podstawie oceny ryzyka i korzyści. U pacjentów z NSTEMI, u których ryzyko krwawienia związane z leczeniem przeciwzakrzepowym może przewyższać korzyści, farmakoterapia składa się z beta-adrenolityków i azotanów. U pacjentów z niestabilnością hemodynamiczną o przypuszczalnej wieńcowej etiologii wskazane jest pilne wykonanie koronarografii. Koronarografia może być przydatna nawet u pacjentów z (przebiegowymi) przeciwwskazaniami do leczenia przeciwplatekowego lub antykoagulacji w celu oszacowania ryzyka niedokrwienia i ustalenia optymalnego czasu, a także sposobu rewaskularyzacji.

Tekst „Wytycznych ESC dotyczących postępowania w ostrych zespołach wieńcowych bez przetrwałego uniesienia odcinka ST w 2015 roku” uzyskał akredytację Europejskiej Rady ds. Akredytacji w Kardiologii (EBAC, *European Board for Accreditation in Cardiology*) jako materiał programu kształcenia ustawicznego (podyplomowego) w medycynie (CME, *Continuing Medical Education*). Europejska Rada ds. Akredytacji w Kardiologii działa zgodnie ze standardami jakości Europejskiej Rady Akredytacyjnej ds. Kształcenia Ustawicznego w Medycynie (EACCME, *European Accreditation Council for Continuing Medical Education*), będącej instytucją Europejskiej Unii Lekarzy Specjalistów (UEMS, *European Union of Medical Specialists*). Zgodnie z wytycznymi EBAC/EACCME wszyscy autorzy uczestniczący w tym programie ujawnili potencjalne konflikty interesów, które mogłyby wpłynąć na ich nastawienie do niniejszej publikacji. Komitet Organizacyjny (*Organizing Committee*) jest odpowiedzialny za to, aby wszystkie potencjalne konflikty interesów odnoszące się do programu zostały ujawnione uczestnikom przed podjęciem działań w ramach programu CME.

Pytania sprawdzające do tego artykułu, które umożliwiają uzyskanie punktów programu CME, są dostępne na stronach internetowych czasopisma *European Heart Journal* (<http://www.oxforde-learning.com/eurheartj>) oraz ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>).

### Piśmiennictwo

1. Steg PG, James SK, Atar D et al. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*, 2012; 33: 2569–2619.
2. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2012; 33: 2551–2567.
3. Roe MT, Harrington RA, Prosper DM et al. Clinical and therapeutic profile of patients presenting with acute coronary syndromes who do not have significant coronary artery disease. The Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy (PURSUIT) trial investigators. *Circulation*, 2000; 102: 1101–1106.
4. Reynolds HR, Srichai MB, Iqbal SN et al. Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease. *Circulation*, 2011; 124: 1414–1425.
5. Larsen AI, Galbraith PD, Ghali WA et al. Characteristics and outcomes of patients with acute myocardial infarction and angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol*, 2005; 95: 261–263.
6. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J*, 2012; 33: 2252–2257.

7. Braunwald E, Morrow DA. Unstable angina: is it time for a requiem? *Circulation*, 2013; 127: 2452–2457.
8. Mueller C. Biomarkers and acute coronary syndromes: an update. *Eur Heart J*, 2014; 35: 552–556.
9. Reichlin T, Twerenbold R, Maushart C et al. Risk stratification in patients with unstable angina using absolute serial changes of 3 high-sensitive troponin assays. *Am Heart J*, 2013; 165: 371–378, e373.
10. Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M et al. Introduction of high-sensitivity troponin assays: impact on myocardial infarction incidence and prognosis. *Am J Med*, 2012; 125: 1205–1213, e1201.
11. Morrow DA, Cannon CP, Rifai N et al. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial. *JAMA*, 2001; 286: 2405–2412.
12. Bugiardini R, Manfrini O, De Ferrari GM. Unanswered questions for management of acute coronary syndrome: risk stratification of patients with minimal disease or normal findings on coronary angiography. *Arch Intern Med*, 2006; 166: 1391–1395.
13. Wallentin L, Lindholm D, Sieghart A et al. Biomarkers in relation to the effects of ticagrelor in comparison with clopidogrel in non-ST-elevation acute coronary syndrome patients managed with or without in-hospital revascularization: a substudy from the Prospective Randomized Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation*, 2014; 129: 293–303.
14. Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *N Engl J Med*, 2013; 368: 2004–2013.
15. Badimon L, Padro T, Vilahur G. Atherosclerosis, platelets and thrombosis in acute ischaemic heart disease. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2012; 1: 60–74.
16. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med*, 2007; 357: 2482–2494.
17. McManus DD, Gore J, Yarzelski J et al. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med*, 2011; 124: 40–47.
18. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA*, 1999; 281: 707–713.
19. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V et al. The Second Euro Heart Survey on Acute Coronary Syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean basin in 2004. *Eur Heart J*, 2006; 27: 2285–2293.
20. Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL et al. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J*, 2005; 26: 18–26.
21. Campeau L. Letter: grading of angina pectoris. *Circulation*, 1976; 54: 522–523.
22. Canto JG, Fincher C, Kiefe CI et al. Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol*, 2002; 90: 248–253.
23. Mackay MH, Ratner PA, Johnson JL et al. Gender differences in symptoms of myocardial ischaemia. *Eur Heart J*, 2011; 32: 3107–3114.
24. Rubini Gimenez M, Reiter M, Twerenbold R et al. Sex-specific chest pain characteristics in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med*, 2014; 174: 241–249.
25. Persson A, Hartford M, Herlitz J et al. Long-term prognostic value of mitral regurgitation in acute coronary syndromes. *Heart*, 2010; 96: 1803–1808.
26. Grani C, Senn O, Bischof M et al. Diagnostic performance of reproducible chest wall tenderness to rule out acute coronary syndrome in acute chest pain: a prospective diagnostic study. *BMJ Open*, 2015; 5: e007442.
27. Devon HA, Rosenfeld A, Steffen AD, Daya M. Sensitivity, specificity, and sex differences in symptoms reported on the 13-item acute coronary syndrome checklist. *J Am Heart Assoc*, 2014; 3: e000586.
28. Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC et al. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram > 10 minutes after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE initiative). *Am J Cardiol*, 2006; 97: 437–442.
29. Okamoto K, Takano M, Sakai S et al. Elevated troponin T levels and lesion characteristics in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Circulation*, 2004; 109: 465–470.
30. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med*, 2009; 361: 858–867.
31. Keller T, Zeller T, Peetz D et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2009; 361: 868–877.
32. Keller T, Zeller T, Ojeda F et al. Serial changes in highly sensitive troponin I assay and early diagnosis of myocardial infarction. *JAMA*, 2011; 306: 2684–2693.
33. Giannitsis E, Becker M, Kurz K et al. High-sensitivity cardiac troponin T for early prediction of evolving non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with suspected acute coronary syndrome and negative troponin results on admission. *Clin Chem*, 2010; 56: 642–650.
34. Haaf P, Drexler B, Reichlin T et al. High-sensitivity cardiac troponin in the distinction of acute myocardial infarction from acute cardiac noncoronary artery disease. *Circulation*, 2012; 126: 31–40.
35. Apple FS. A new season for cardiac troponin assays: it's time to keep a scorecard. *Clin Chem*, 2009; 55: 1303–1306.
36. Rubini Gimenez M, Hoeller R, Reichlin T et al. Rapid rule out of acute myocardial infarction using undetectable levels of high-sensitivity cardiac troponin. *Int J Cardiol*, 2013; 168: 3896–3901.
37. Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, Katus H. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *Eur Heart J*, 2011; 32: 404–411.
38. Goodacre SW, Bradburn M, Cross E et al. The Randomised Assessment of Treatment Using Panel Assay of Cardiac Markers (RAT-PAC) trial: a randomised controlled trial of point-of-care cardiac markers in the emergency department. *Heart*, 2011; 97: 190–196.
39. Reichlin T, Schindler C, Drexler B et al. One-hour rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T. *Arch Intern Med*, 2012; 172: 1211–1218.
40. Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R et al. Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation*, 2011; 124: 136–145.
41. Irfan A, Twerenbold R, Reiter M et al. Determinants of high-sensitivity troponin T among patients with a noncardiac cause of chest pain. *Am J Med*, 2012; 125: 491–498, e491.
42. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*, 2014; 35: 3033–3069, 3069a–3069k.
43. Erbel R, Aboyans V, Boileau C et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2014; 35: 2873–2926.
44. Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C et al. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54: 60–68.
45. Keller T, Tzikas S, Zeller T et al. Copeptin improves early diagnosis of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 2096–2106.
46. Raskovalova T, Twerenbold R, Collinson PO et al. Diagnostic accuracy of combined cardiac troponin and copeptin assessment for early rule-out of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2014; 3: 18–27.
47. Lipinski MJ, Escarcega RO, D'Ascenzo F et al. A systematic review and collaborative meta-analysis to determine the incremental value of copeptin for rapid rule-out of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 2014; 113: 1581–1591.
48. Mockel M, Searle J, Hamm C et al. Early discharge using single cardiac troponin and copeptin testing in patients with suspected acute coronary syndrome (ACS): a randomized, controlled clinical process study. *Eur Heart J*, 2015; 36: 369–376.
49. Maisel A, Mueller C, Neath SX et al. Copeptin helps in the early detection of patients with acute myocardial infarction: primary results of the CHOPIN trial (Copeptin Helps in the early detection Of Patients with acute myocardial INfarction). *J Am Coll Cardiol*, 2013; 62: 150–160.
50. Balmelli C, Meune C, Twerenbold R et al. Comparison of the performances of cardiac troponins, including sensitive assays, and copeptin in the diagnostic of acute myocardial infarction and long-term prognosis between women and men. *Am Heart J*, 2013; 166: 30–37.

51. Body R, Carley S, McDowell G et al. Rapid exclusion of acute myocardial infarction in patients with undetectable troponin using a high-sensitivity assay. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 58: 1332–1339.
52. Bandstein N, Ljung R, Johansson M, Holzmann MJ. Undetectable high-sensitivity cardiac troponin T level in the emergency department and risk of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2014; 63: 2569–2578.
53. Zhelev Z, Hyde C, Youngman E et al. Diagnostic accuracy of single baseline measurement of Elecsys troponin T high-sensitive assay for diagnosis of acute myocardial infarction in emergency department: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2015; 350: h15.
54. Reichlin T, Twerenbold R, Wildi K et al. Prospective validation of a 1-hour algorithm to rule-out and rule-in acute myocardial infarction using a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *CMAJ*, 2015; 187: E243–E252.
55. Rubini Gimenez M, Twerenbold R, Jaeger C et al. One-hour rule-in and rule-out of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin I. *Am J Med*, 2015; 128: 861–870. e4.
56. Than M, Cullen L, Reid CM et al. A 2-h diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms in the Asia-Pacific region (ASPECT): a prospective observational validation study. *Lancet*, 2011; 377: 1077–1084.
57. Than M, Cullen L, Aldous S et al. 2-hour accelerated diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms using contemporary troponins as the only biomarker: the ADAPT trial. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 59: 2091–2098.
58. Cullen L, Mueller C, Parsonage WA et al. Validation of high-sensitivity troponin I in a 2-hour diagnostic strategy to assess 30-day outcomes in emergency department patients with possible acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 62: 1242–1249.
59. Twerenbold R, Wildi K, Jaeger C et al. Optimal cutoff levels of more sensitive cardiac troponin assays for the early diagnosis of myocardial infarction in patients with renal dysfunction. *Circulation*, 2015; 131: 2041–2050.
60. Tong KL, Kaul S, Wang XQ et al. Myocardial contrast echocardiography versus thrombolysis in myocardial infarction score in patients presenting to the emergency department with chest pain and a non-diagnostic electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 46: 920–927.
61. Grenne B, Eek C, Sjolvi B et al. Acute coronary occlusion in non-ST-elevation acute coronary syndrome: outcome and early identification by strain echocardiography. *Heart*, 2010; 96: 1550–1556.
62. Lancellotti P, Price S, Edvardsen T et al. The use of echocardiography in acute cardiovascular care: recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2015; 4: 3–5.
63. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the Management of Stable Coronary Artery Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2013; 34: 2949–3003.
64. Shah BN, Balaji G, Alhajiri A et al. Incremental diagnostic and prognostic value of contemporary stress echocardiography in a chest pain unit: mortality and morbidity outcomes from a real-world setting. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2013; 6: 202–209.
65. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A et al. Stress echocardiography expert consensus statement — executive summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur Heart J*, 2009; 30: 278–289.
66. Gaibazzi N, Reverberi C, Badano L. Usefulness of contrast stress-echocardiography or exercise-electrocardiography to predict long-term acute coronary syndromes in patients presenting with chest pain without electrocardiographic abnormalities or 12-hour troponin elevation. *Am J Cardiol*, 2011; 107: 161–167.
67. Gaibazzi N, Squeri A, Reverberi C et al. Contrast stress-echocardiography predicts cardiac events in patients with suspected acute coronary syndrome but nondiagnostic electrocardiogram and normal 12-hour troponin. *J Am Soc Echocardiogr*, 2011; 24: 1333–1341.
68. Ingkanisorn WP, Kwong RY, Bohme NS et al. Prognosis of negative adenosine stress magnetic resonance in patients presenting to an emergency department with chest pain. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 47: 1427–1432.
69. Kwong RY, Schussheim AE, Rehrhaj S et al. Detecting acute coronary syndrome in the emergency department with cardiac magnetic resonance imaging. *Circulation* 2003;107: 531–537.
70. Cury RC, Shash K, Nagurney JT et al. Cardiac magnetic resonance with T2-weighted imaging improves detection of patients with acute coronary syndrome in the emergency department. *Circulation*, 2008; 118: 837–844.
71. Lockie T, Nagel E, Redwood S, Plein S. Use of cardiovascular magnetic resonance imaging in acute coronary syndromes. *Circulation*, 2009; 119: 1671–1681.
72. Udelson JE, Beshansky JR, Ballin DS et al. Myocardial perfusion imaging for evaluation and triage of patients with suspected acute cardiac ischemia: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2002; 288: 2693–2700.
73. Lim SH, Anantharaman V, Sundram F et al. Stress myocardial perfusion imaging for the evaluation and triage of chest pain in the emergency department: a randomized controlled trial. *J Nucl Cardiol*, 2013; 20: 1002–1012.
74. Nabi F, Chang SM, Xu J et al. Assessing risk in acute chest pain: the value of stress myocardial perfusion imaging in patients admitted through the emergency department. *J Nucl Cardiol*, 2012; 19: 233–243.
75. Samad Z, Hakeem A, Mahmood SS et al. A meta-analysis and systematic review of computed tomography angiography as a diagnostic triage tool for patients with chest pain presenting to the emergency department. *J Nucl Cardiol*, 2012; 19: 364–376.
76. Goldstein JA, Gallagher MJ, O'Neill WW et al. A randomized controlled trial of multi-slice coronary computed tomography for evaluation of acute chest pain. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 49: 863–871.
77. Goldstein JA, Chinnaiyan KM, Abidov A et al. The CT-STAT (coronary computed tomographic angiography for systematic triage of acute chest pain patients to treatment) trial. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 58: 1414–1422.
78. Hoffmann U, Truong QA, Schoenfeld DA et al. Coronary CT angiography versus standard evaluation in acute chest pain. *N Engl J Med*, 2012; 367: 299–308.
79. Litt HI, Gatsonis C, Snyder B et al. CT angiography for safe discharge of patients with possible acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2012; 366: 1393–1403.
80. Hulten E, Pickett C, Bittencourt MS et al. Outcomes after coronary computed tomography angiography in the emergency department: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 61: 880–892.
81. Ayaram D, Bellolio MF, Murad MH et al. Triple rule-out computed tomographic angiography for chest pain: a diagnostic systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med*, 2013; 20: 861–871.
82. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*, 2000; 284: 835–842.
83. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med*, 2003; 163: 2345–2353.
84. 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.
85. Kaul P, Fu Y, Chang WC et al. Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes: insights from PARAGON-A applied to GUSTO-IIB. PARAGON-A and GUSTO IIB Investigators. Platelet IIB/IIIA antagonism for the reduction of acute global organization network. *J Am Coll Cardiol*, 2001; 38: 64–71.
86. Mueller C, Neumann FJ, Perach W et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in patients with unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction treated with very early revascularization. *Am J Med*, 2004; 117: 145–150.
87. Holmvang L, Clemmensen P, Lindahl B et al. Quantitative analysis of the admission electrocardiogram identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit the most from early invasive treatment. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 41: 905–915.
88. Tan NS, Goodman SG, Yan RT et al. Comparative prognostic value of T-wave inversion and ST-segment depression on the admission electrocardiogram in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J*, 2013; 166: 290–297.
89. Rubini Gimenez M, Twerenbold R, Reichlin T et al. Direct comparison of high-sensitivity-cardiac troponin I vs. T for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2014; 35: 2303–2311.

90. Haaf P, Reichlin T, Twerenbold R et al. Risk stratification in patients with acute chest pain using three high-sensitivity cardiac troponin assays. *Eur Heart J*, 2014; 35: 365–375.
91. Thygesen K, Mair J, Mueller C et al. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: a position statement from the study group on biomarkers in cardiology of the ESC working group on acute cardiac care. *Eur Heart J*, 2012; 33: 2001–2006.
92. Aragam KG, Tamhane UU, Kline-Rogers E et al. Does simplicity compromise accuracy in ACS risk prediction? A retrospective analysis of the TIMI and GRACE risk scores. *PLoS One*, 2009; 4: e7947.
93. de Araujo Goncalves P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J*, 2005; 26: 865–872.
94. Fox KA, Fitzgerald G, Puymirat E et al. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *BMJ Open*, 2014; 4: e004425.
95. Fox KA, Anderson FA Jr, Dabbous OH et al. Intervention in acute coronary syndromes: do patients undergo intervention on the basis of their risk characteristics? The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Heart*, 2007; 93: 177–182.
96. Bawamia B, Mehran R, Qiu W, Kunadian V. Risk scores in acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention: a review. *Am Heart J*, 2013; 165: 441–450.
97. Scirica BM. Acute coronary syndrome: emerging tools for diagnosis and risk assessment. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 1403–1415.
98. Chang WC, Boersma E, Granger CB et al. Dynamic prognostication in non-ST-elevation acute coronary syndromes: insights from GUSTO-III and PURSUIT. *Am Heart J*, 2004; 148: 62–71.
99. Rahimi K, Watzlawek S, Thiele H et al. Incidence, time course, and predictors of early malignant ventricular arrhythmias after non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with early invasive treatment. *Eur Heart J*, 2006; 27: 1706–1711.
100. Piccini JP, White JA, Mehta RH et al. Sustained ventricular tachycardia and ventricular fibrillation complicating non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation*, 2012; 126: 41–49.
101. Drew BJ, Califf RM, Funk M et al. Practice standards for electrocardiographic monitoring in hospital settings: an American Heart Association scientific statement from the councils on cardiovascular nursing, clinical cardiology, and cardiovascular disease in the young; endorsed by the International Society of Computerized Electrocardiology and the American Association of Critical-Care Nurses. *Circulation*, 2004; 110: 2721–2746.
102. Dressler R, Dryer MM, Coletti C et al. Altering overuse of cardiac telemetry in non-intensive care unit settings by hardwiring the use of American Heart Association guidelines. *JAMA Intern Med*, 2014; 174: 1852–1854.
103. Fox KA, Anderson FA Jr, Goodman SG et al. Time course of events in acute coronary syndromes: implications for clinical practice from the grace registry. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2008; 5: 580–589.
104. Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E et al. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 2556–2566.
105. Steg PG, Huber K, Andreotti F et al. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the working group on thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2011; 32: 1854–1864.
106. Subherwal S, Bach RG, Chen AY et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) bleeding score. *Circulation*, 2009; 119: 1873–1882.
107. Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, Lear P et al. Comparing the predictive validity of three contemporary bleeding risk scores in acute coronary syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2012; 1: 222–231.
108. Weber M, Bazzino O, Navarro Estrada JL et al. Improved diagnostic and prognostic performance of a new high-sensitive troponin T assay in patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J*, 2011; 162: 81–88.
109. Akkerhuis KM, Klootwijk PA, Lindeboom W et al. Recurrent ischaemia during continuous multilead ST-segment monitoring identifies patients with acute coronary syndromes at high risk of adverse cardiac events; meta-analysis of three studies involving 995 patients. *Eur Heart J*, 2001; 22: 1997–2006.
110. Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C et al. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med*, 1997; 337: 1648–1653.
111. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 1996; 335: 1342–1349.
112. Scirica BM, Morrow DA, Budaj A et al. Ischemia detected on continuous electrocardiography after acute coronary syndrome: observations from the MERLIN-TIMI 36 (metabolic efficiency with ranolazine for less ischemia in non-ST-elevation acute coronary syndrome-thrombolysis in myocardial infarction 36) trial. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 53: 1411–1421.
113. Nyman I, Wallentin L, Areskog M et al. Risk stratification by early exercise testing after an episode of unstable coronary artery disease. The RISC study group. *Int J Cardiol*, 1993; 39: 131–142.
114. Amsterdam EA, Kirk JD, Diercks DB et al. Immediate exercise testing to evaluate low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 40: 251–256.
115. Stub D, Smith K, Bernard S et al. Air versus oxygen in ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation*, 2015; 131: 2143–2150.
116. Borzak S, Cannon CP, Kraft PL et al. Effects of prior aspirin and anti-ischemic therapy on outcome of patients with unstable angina. TIMI 7 Investigators. Thrombin inhibition in myocardial ischemia. *Am J Cardiol*, 1998; 81: 678–681.
117. Schwartz BG, Kloner RA. Drug interactions with phosphodiesterase-5 inhibitors used for the treatment of erectile dysfunction or pulmonary hypertension. *Circulation*, 2010; 122: 88–95.
118. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. I. Treatments following myocardial infarction. *JAMA*, 1988; 260: 2088–2093.
119. Chatterjee S, Chaudhuri D, Vedanthan R et al. Early intravenous beta-blockers in patients with acute coronary syndrome — a meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol*, 2013; 168: 915–921.
120. Kontos MC, Diercks DB, Ho PM et al. Treatment and outcomes in patients with myocardial infarction treated with acute beta-blocker therapy: results from the American College of Cardiology's NCDRW. *Am Heart J*, 2011; 161: 864–870.
121. Theroux P, Taeymans Y, Morissette D et al. A randomized study comparing propranolol and diltiazem in the treatment of unstable angina. *J Am Coll Cardiol*, 1985; 5: 717–722.
122. Parodi O, Simonetti I, Michelassi C et al. Comparison of verapamil and propranolol therapy for angina pectoris at rest: a randomized, multiple-crossover, controlled trial in the coronary care unit. *Am J Cardiol*, 1986; 57: 899–906.
123. Lubsen J, Tijssen JG. Efficacy of nifedipine and metoprolol in the early treatment of unstable angina in the coronary care unit: findings from the Holland Interuniversity Nifedipine/Metoprolol Trial (HINT). *Am J Cardiol*, 1987; 60: 18A–25A.
124. Hansen JF. Treatment with verapamil after an acute myocardial infarction. Review of the Danish Studies on Verapamil in Myocardial Infarction (DAVIT I and II). *Drugs*, 1991; 42 (suppl. 2): 43–53.
125. Morrow DA, Scirica BM, Karwowska-Prokopczuk E et al. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA*, 2007; 297: 1775–1783.
126. Miller CD, Roe MT, Mulgund J et al. Impact of acute beta-blocker therapy for patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Med*, 2007; 120: 685–692.
127. Yasue H, Takizawa A, Nagao M et al. Long-term prognosis for patients with variant angina and influential factors. *Circulation*, 1988; 78: 1–9.
128. Patrono C, Andreotti F, Arnesen H et al. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *Eur Heart J*, 2011; 32: 2922–2932.
129. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. The RISC group. *Lancet*, 1990; 336: 827–830.
130. Lewis HD Jr, Davis JW, Archibald DG et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration cooperative study. *N Engl J Med*, 1983; 309: 396–403.

131. Theroux P, Ouimet H, McCans J et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med*, 1988; 319: 1105–1111.
132. Cairns JA, Gent M, Singer J et al. Aspirin, sulfapyrazone, or both in unstable angina. Results of a Canadian multicenter trial. *N Engl J Med*, 1985; 313: 1369–1375.
133. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*, 2002; 324: 71–86.
134. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2010; 363: 930–942.
135. Savi P, Labouret C, Delesque N et al. P2Y<sub>12</sub>, a new platelet ADP receptor, target of clopidogrel. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001; 283: 379–383.
136. Savi P, Herbert JM. Clopidogrel and ticlopidine: P2Y<sub>12</sub> adenosine diphosphate-receptor antagonists for the prevention of atherothrombosis. *Semin Thromb Hemost*, 2005; 31: 174–183.
137. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*, 2001; 345: 494–502.
138. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*, 2001; 358: 527–533.
139. Parodi G, Marcucci R, Valenti R et al. High residual platelet reactivity after clopidogrel loading and long-term cardiovascular events among patients with acute coronary syndromes undergoing PCI. *JAMA*, 2011; 306: 1215–1223.
140. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*, 2004; 109: 3171–3175.
141. Hochholzer W, Trenk D, Bestehorn HP et al. Impact of the degree of peri-interventional platelet inhibition after loading with clopidogrel on early clinical outcome of elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 48: 1742–1750.
142. Sibbing D, Braun S, Morath T et al. Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 53: 849–856.
143. Aradi D, Storey RF, Komocsi A et al. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*, 2014; 35: 209–215.
144. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med*, 2009; 360: 363–375.
145. Collet JP, Hulot JS, Pena A et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet*, 2009; 373: 309–317.
146. Gurbel PA, Tantry US, Shuldiner AR, Kereiakes DJ. Genotyping: one piece of the puzzle to personalize antiplatelet therapy. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 56: 112–116.
147. Cayla G, Hulot JS, O'Connor SA et al. Clinical, angiographic, and genetic factors associated with early coronary stent thrombosis. *JAMA*, 2011; 306: 1765–1774.
148. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2007; 357: 2001–2015.
149. De Servi S, Goedicke J, Schirmer A, Widimsky P. Clinical outcomes for prasugrel versus clopidogrel in patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: an analysis from the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2014; 3: 363–372.
150. Pena A, Collet JP, Hulot JS et al. Can we override clopidogrel resistance? *Circulation*, 2009; 119: 2854–2857.
151. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomized trial. *Lancet*, 2008; 371: 1353–1363.
152. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K et al. Randomized double-blind assessment of the onset and offset of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the Onset/Offset study. *Circulation*, 2009; 120: 2577–2585.
153. Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2009; 361: 1045–1057.
154. Lindholm D, Varenhorst C, Cannon CP et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial. *Eur Heart J*, 2014; 35: 2083–2093.
155. Steg PG, Harrington RA, Emanuelsson H et al. Stent thrombosis with ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the prospective, randomized PLATO trial. *Circulation*, 2013; 128: 1055–1065.
156. Storey RF, Becker RC, Harrington RA et al. Characterization of dyspnoea in PLATO study patients treated with ticagrelor or clopidogrel and its association with clinical outcomes. *Eur Heart J*, 2011; 32: 2945–2953.
157. Storey RF, Oldroyd KG, Wilcox RG. Open multicentre study of the P2Y<sub>12</sub> receptor antagonist AR-C69931MX assessing safety, tolerability and activity in patients with acute coronary syndromes. *Thromb Haemostasis*, 2001; 85: 401–407.
158. Harrington RA, Stone GW, McNulty S et al. Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. *N Engl J Med*, 2009; 361: 2318–2329.
159. Bhatt DL, Linncoff AM, Gibson CM et al. Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. *N Engl J Med*, 2009; 361: 2330–2341.
160. Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW et al. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. *N Engl J Med*, 2013; 368: 1303–1313.
161. Steg PG, Bhatt DL, Hamm CW et al. Effect of cangrelor on periprocedural outcomes in percutaneous coronary interventions: a pooled analysis of patient-level data. *Lancet*, 2013; 382: 1981–1992.
162. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S et al. ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2011; 32: 2999–3054.
163. Bellemain-Appaix A, Brieger D, Beygui F et al. New P2Y<sub>12</sub> inhibitors versus clopidogrel in percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 56: 1542–1551.
164. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D et al. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2013; 369: 999–1010.
165. Collet JP, Silvain J, Bellemain-Appaix A, Montalescot G. Pretreatment with P2Y<sub>12</sub> inhibitors in non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome: an outdated and harmful strategy. *Circulation*, 2014; 130: 1904–1914.
166. Valgimigli M. Pretreatment with P2Y<sub>12</sub> inhibitors in non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome is clinically justified. *Circulation*, 2014; 130: 1891–1903.
167. Stone GW, Witzencbichler B, Weisz G et al. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study. *Lancet*, 2013; 382: 614–623.
168. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS et al. Standard vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA*, 2011; 305: 1097–1105.
169. Trenk D, Stone GW, Gawaz M et al. A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) study. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 59: 2159–2164.
170. Collet JP, Cuisset T, Range G et al. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med*, 2012; 367: 2100–2109.
171. Mega JL, Close SL, Wiviott SD et al. Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis. *Lancet*, 2010; 376: 1312–1319.

172. Trenk D, Hochholzer W, Fromm MF et al. Cytochrome P450 2C19 681G.A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 51: 1925–1934.
173. Mega JL, Close SL, Wiviott SD et al. Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes. *Circulation*, 2009; 119: 2553–2560.
174. Roberts JD, Wells GA, Le May MR et al. Point-of-care genetic testing for personalisation of antiplatelet treatment (RAPID GENE): a prospective, randomised, proof-of-concept trial. *Lancet*, 2012; 379: 1705–1711.
175. Agewall S, Cattaneo M, Collet JP et al. Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy. *Eur Heart J*, 2013; 34: 1708–1713, 1713a–1713b.
176. Ho PM, Spertus JA, Masoudi FA et al. Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. *Arch Intern Med*, 2006; 166: 1842–1847.
177. Mehran R, Baber U, Steg PG et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet*, 2013; 382: 1714–1722.
178. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation*, 2007; 115: 813–818.
179. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A et al. 2014 ESC/ESA guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. *Eur Heart J*, 2014; 35: 2383–2431.
180. Dunning J, Versteegh M, Fabri A et al. Guideline on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2008; 34: 73–92.
181. Savonitto S, D'Urbano M, Caracciolo M et al. Urgent surgery in patients with a recently implanted coronary drug-eluting stent: a phase II study of 'bridging' antiplatelet therapy with tirofiban during temporary withdrawal of clopidogrel. *Br J Anaesth*, 2010; 104: 285–291.
182. Angiolillo DJ, Firstenberg MS, Price MJ et al. Bridging antiplatelet therapy with cangrelor in patients undergoing cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2012; 307: 265–274.
183. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2002; 288: 2411–2420.
184. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*, 2014; 371: 2155–2166.
185. Navarese EP, Andreotti F, Schulz V et al. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug eluting stents: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, 2015; 350: h1618.
186. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2015; 372: 1791–1800.
187. Kim BK, Hong MK, Shin DH et al. A new strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy: the RESET trial (real safety and efficacy of 3-month dual antiplatelet therapy following endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). *J Am Coll Cardiol*, 2012; 60: 1340–1348.
188. Feres F, Costa RA, Abizaid A et al. Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. *JAMA*, 2013; 310: 2510–2522.
189. Gwon HC, Hahn JY, Park KW et al. Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the efficacy of xience/promus versus cypher to reduce late loss after stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. *Circulation*, 2012; 125: 505–513.
190. Valgimigli M, Campo G, Monti M et al. Short versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation*, 2012; 125: 2015–2026.
191. Colombo A, Chieffo A, Frasher A et al. Second-generation drug-eluting stent implantation followed by 6- versus 12-month dual antiplatelet therapy: the SECURITY randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol*, 2014; 64: 2086–2097.
192. Schulz-Schupke S, Byrne RA, ten Berg JM et al. ISAR-SAFE: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 vs. 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting. *Eur Heart J*, 2015; 36: 1252–1263.
193. Gilard M, Barragan P, Noryani AA et al. 6- versus 24-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents in patients nonresistant to aspirin: the randomized, multicenter ITALIC trial. *J Am Coll Cardiol*, 2015; 65: 777–786.
194. Lee CW, Ahn JM, Park DW et al. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a randomized, controlled trial. *Circulation*, 2014; 129: 304–312.
195. Collet JP, Silvain J, Barthelemy O et al. Dual-antiplatelet treatment beyond 1 year after drug-eluting stent implantation (ARCTIC-INTERRUPTION): a randomised trial. *Lancet*, 2014; 384: 1577–1585.
196. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition in acute coronary syndromes. Gradient of benefit related to the revascularization strategy. *Eur Heart J*, 2002; 23: 1441–1448.
197. O'Donoghue M, Antman EM, Braunwald E et al. The efficacy and safety of prasugrel with and without a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous intervention: a TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38) analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54: 678–685.
198. Stone GW, Bertrand ME, Moses JW et al. Routine upstream initiation vs deferred selective use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: the ACUTY timing trial. *JAMA*, 2007; 297: 591–602.
199. Giugliano RP, White JA, Bode C et al. Early versus delayed, provisional eptifibatid in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2009; 360: 2176–2190.
200. Wang TY, White JA, Tricoci P et al. Upstream clopidogrel use and the efficacy and safety of early eptifibatid treatment in patients with acute coronary syndrome: an analysis from the early glycoprotein IIb/IIIa inhibition in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (early ACS) trial. *Circulation*, 2011; 123: 722–730.
201. Judge HM, Buckland RJ, Holgate CE, Storey RF. Glycoprotein IIb/IIIa and P2Y<sub>12</sub> receptor antagonists yield additive inhibition of platelet aggregation, granule secretion, soluble CD40 l release and procoagulant responses. *Platelets*, 2005; 16: 398–407.
202. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ et al. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISARREACT 2 randomized trial. *JAMA*, 2006; 295: 1531–1538.
203. Jolly SS, Faxon DP, Fox KA et al. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes treated with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors or thienopyridines: results from the OASIS 5 (Fifth Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes) trial. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54: 468–476.
204. White HD, Chew DP, Hoekstra JW et al. Safety and efficacy of switching from either unfractionated heparin or enoxaparin to bivalirudin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an invasive strategy: results from the ACUTY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 51: 1734–1741.
205. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2006; 355: 2203–2216.
206. Tricoci P, Huang Z, Held C et al. Thrombin-receptor antagonist vorapaxar in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2012; 366: 20–33.
207. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP et al. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*, 2012; 366: 1404–1413.
208. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2010; 363: 1909–1917.
209. Moukarbel GV, Bhatt DL. Antiplatelet therapy and proton pump inhibition: clinician update. *Circulation*, 2012; 125: 375–380.
210. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K et al. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet*, 2000; 355: 1936–1942.

211. Silvain J, Beygui F, Barthelemy O et al. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2012; 344: e553.
212. Lee MS, Wali AU, Menon V et al. The determinants of activated partial thromboplastin time, relation of activated partial thromboplastin time to clinical outcomes, and optimal dosing regimens for heparin treated patients with acute coronary syndromes: a review of GUSTO-IIb. *J Thromb Thrombolysis*, 2002; 14: 91–101.
213. Hassan WM, Flaker GC, Feutz C et al. Improved anticoagulation with a weight-adjusted heparin nomogram in patients with acute coronary syndromes: a randomized trial. *J Thromb Thrombolysis*, 1995; 2: 245–249.
214. Collet JP, Montalescot G, Lison L et al. Percutaneous coronary intervention after subcutaneous enoxaparin pretreatment in patients with unstable angina pectoris. *Circulation*, 2001; 103: 658–663.
215. Martin JL, Fry ET, Sanderink GJ et al. Reliable anticoagulation with enoxaparin in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the pharmacokinetics of enoxaparin in PCI (PEPCI) study. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2004; 61: 163–170.
216. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM et al. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA*, 2004; 292: 45–54.
217. Murphy SA, Gibson CM, Morrow DA et al. Efficacy and safety of the low-molecular weight heparin enoxaparin compared with unfractionated heparin across the acute coronary syndrome spectrum: a meta-analysis. *Eur Heart J*, 2007; 28: 2077–2086.
218. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2006; 354: 1464–1476.
219. Steg PG, Jolly SS, Mehta SR et al. Low-dose vs standard-dose unfractionated heparin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes treated with fondaparinux: the FUTURE/OASIS-8 randomized trial. *JAMA*, 2010; 304: 1339–1349.
220. Szummer K, Oldgren J, Lindhagen L et al. Association between the use of fondaparinux vs low-molecular-weight heparin and clinical outcomes in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA*, 2015; 313: 707–716.
221. Stone GW, White HD, Ohman EM et al. Bivalirudin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY (ACUITY) trial. *Lancet*, 2007; 369: 907–919.
222. Stone GW, Ware JH, Bertrand ME et al. Antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndromes undergoing early invasive management: one-year results from the ACUITY trial. *JAMA*, 2007; 298: 2497–2506.
223. Kastrati A, Neumann FJ, Schulz S et al. Abciximab and heparin versus bivalirudin for non-ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2011; 365: 1980–1989.
224. Kastrati A, Neumann FJ, Mehilli J et al. Bivalirudin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*, 2008; 359: 688–696.
225. Alexander JH, Lopes RD, James S et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*, 2011; 365: 699–708.
226. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*, 2012; 366: 9–19.
227. Oler A, Whooley MA, Oler J, Grady D. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis. *JAMA*, 1996; 276: 811–815.
228. Simoons ML, Bobbink IW, Boland J et al. A dose-finding study of fondaparinux in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the pentasaccharide in unstable angina (PENTUA) study. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 43: 2183–2190.
229. Mehta SR, Steg PG, Granger CB et al. Randomized, blinded trial comparing fondaparinux with unfractionated heparin in patients undergoing contemporary percutaneous coronary intervention: Arxtra Study in Percutaneous coronary Intervention: a Randomized Evaluation (ASPIRE) pilot trial. *Circulation*, 2005; 111: 1390–1397.
230. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V et al. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. *JAMA*, 2004; 292: 89–96.
231. Brener SJ, Moliterno DJ, Lincoff AM et al. Relationship between activated clotting time and ischemic or hemorrhagic complications: analysis of 4 recent randomized clinical trials of percutaneous coronary intervention. *Circulation*, 2004; 110: 994–998.
232. Gilard M, Blanchard D, Helft G et al. Antiplatelet therapy in patients with anticoagulants undergoing percutaneous coronary stenting (from STENTING and oral antiCOagulants [STENTICO]). *Am J Cardiol*, 2009; 104: 338–342.
233. Ruiz-Nodar JM, Marin F, Hurtado JA et al. Anticoagulant and antiplatelet therapy use in 426 patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and stent implantation implications for bleeding risk and prognosis. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 51: 818–825.
234. Lip GY, Windecker S, Huber K et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology working group on thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J*, 2014; 35: 3155–3179.
235. Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Forster K et al. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. *Eur Heart J*, 2014; 35: 1888–1896.
236. Dewilde WJ, Janssen PW, Kelder JC et al. Uninterrupted oral anticoagulation versus bridging in patients with long-term oral anticoagulation during percutaneous coronary intervention: subgroup analysis from the WOEST trial. *EuroIntervention*, 2015 Mar 5; 10(11). pii: 20140202-08. doi:10.4244/EIJY14M06\_07. [Epub ahead of print].
237. Kiviniemi T, Karjalainen P, Pietila M et al. Comparison of additional versus no additional heparin during therapeutic oral anticoagulation in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*, 2012; 110: 30–35.
238. Hansen ML, Sorensen R, Clausen MT et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med*, 2010; 170: 1433–1441.
239. Faxon DP, Eikelboom JW, Berger PB et al. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting: a North American perspective: executive summary. *Circ Cardiovasc Interv*, 2011; 4: 522–534.
240. Stettler C, Allemann S, Wandel S et al. Drug eluting and bare metal stents in people with and without diabetes: collaborative network meta-analysis. *BMJ*, 2008; 337: a1331.
241. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M et al. Outcomes with various drug eluting or bare metal stents in patients with diabetes mellitus: mixed treatment comparison analysis of 22,844 patient years of follow-up from randomised trials. *BMJ*, 2012; 345: e5170.
242. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M et al. Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117 762 patient-years of follow-up from randomized trials. *Circulation*, 2012; 125: 2873–2891.
243. Kereiakes DJ, Yeh RW, Massaro JM et al. Antiplatelet therapy duration following bare metal or drug-eluting coronary stents: the dual antiplatelet therapy randomized clinical trial. *JAMA*, 2015; 313: 1113–1121.
244. Hawn MT, Graham LA, Richman JS et al. Risk of major adverse cardiac events following noncardiac surgery in patients with coronary stents. *JAMA*, 2013; 310: 1462–1472.
245. Valgimigli M, Patialiakas A, Thury A et al. Zotarolimus-eluting versus bare-metal stents in uncertain drug-eluting stent candidates. *J Am Coll Cardiol*, 2015; 65: 805–815.
246. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy



- and undergoing percutaneous coronary intervention: an openlabel, randomised, controlled trial. *Lancet*, 2013; 381: 1107–1115.
247. Fiedler KA, Maeng M, Mehilli J et al. Duration of triple therapy in patients requiring oral anticoagulation after drug-eluting stent implantation: the ISAR-TRIPLE trial. *J Am Coll Cardiol*, 2015; 65: 1619–1629.
  248. Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH et al. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. *Circulation*, 2012; 126: 1185–1193.
  249. Lamberts M, Gislason GH, Olesen JB et al. Oral anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarction and coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 62: 981–989.
  250. Sie P, Samama CM, Godier A et al. Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: thrombin or factor-Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on Perioperative Haemostasis and the French Study Group on Thrombosis and Haemostasis. *Arch Cardiovasc Dis*, 2011; 104: 669–676.
  251. Valgimigli M, Gagnor A, Calabro P et al. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *Lancet*, 2015; 385: 2465–2476.
  252. Bangalore S, Toklu B, Amoroso N et al. Bare metal stents, durable polymer drug eluting stents, and biodegradable polymer drug eluting stents for coronary artery disease: mixed treatment comparison meta-analysis. *BMJ*, 2013; 347: f6625.
  253. Dutton RP. Haemostatic resuscitation. *Br J Anaesth*, 2012; 109 (suppl. 1): i39–i46.
  254. Di Minno G, Silver MJ, Murphy S. Monitoring the entry of new platelets into the circulation after ingestion of aspirin. *Blood*, 1983; 61: 1081–1085.
  255. Vilahur G, Choi BG, Zafar MU et al. Normalization of platelet reactivity in clopidogrel-treated subjects. *J Thromb Haemost*, 2007; 5: 82–90.
  256. Hansson EC, Shams Hakimi C, Astrom-Olsson K et al. Effects of ex vivo platelet supplementation on platelet aggregability in blood samples from patients treated with acetylsalicylic acid, clopidogrel, or ticagrelor. *Br J Anaesth*, 2014; 112: 570–575.
  257. Zafar MU, Santos-Gallego C, Vorchheimer DA et al. Platelet function normalization after a prasugrel loading-dose: time-dependent effect of platelet supplementation. *J Thromb Haemost*, 2013; 11: 100–106.
  258. Patel RJ, Witt DM, Saseen JJ et al. Randomized, placebo-controlled trial of oral phytonadione for excessive anticoagulation. *Pharmacotherapy*, 2000; 20: 1159–1166.
  259. Fondevila CG, Grosso SH, Santarelli MT, Pinto MD. Reversal of excessive oral anticoagulation with a low oral dose of vitamin K1 compared with acenocoumarin discontinuation. A prospective, randomized, open study. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2001; 12: 9–16.
  260. Ageno W, Crowther M, Steidl L et al. Low dose oral vitamin K to reverse acenocoumarol-induced coagulopathy: a randomized controlled trial. *Thromb Haemost*, 2002; 88: 48–51.
  261. Ageno W, Garcia D, Silingardi M et al. A randomized trial comparing 1 mg of oral vitamin K with no treatment in the management of warfarin-associated coagulopathy in patients with mechanical heart valves. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 46: 732–733.
  262. Crowther MA, Ageno W, Garcia D et al. Oral vitamin K versus placebo to correct excessive anticoagulation in patients receiving warfarin: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2009; 150: 293–300.
  263. Crowther MA, Julian J, McCarty D et al. Treatment of warfarin-associated coagulopathy with oral vitamin K: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2000; 356: 1551–1553.
  264. Ageno W, Garcia D, Aguilar MI et al. Prevention and treatment of bleeding complications in patients receiving vitamin K antagonists, part 2: treatment. *Am J Hematol*, 2009; 84: 584–588.
  265. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A et al. Oral anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9<sup>th</sup> ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2012; 141: e44S–88S.
  266. Liesenfeld KH, Staab A, Hartter S et al. Pharmacometric characterization of dabigatran hemodialysis. *Clin Pharmacokinet*, 2013; 52: 453–462.
  267. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijkens MK et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation*, 2011; 124: 1573–1579.
  268. Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med*, 2013; 19: 446–451.
  269. Verheugt FW, Steinhubl SR, Hamon M et al. Incidence, prognostic impact, and influence of antithrombotic therapy on access and nonaccess site bleeding in percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv*, 2011; 4: 191–197.
  270. Ndrepepa G, Schulz S, Neumann FJ et al. Bleeding after percutaneous coronary intervention in women and men matched for age, body mass index, and type of antithrombotic therapy. *Am Heart J*, 2013; 166: 534–540.
  271. Vranckx P, Campo G, Anselmi M et al. Does the site of bleeding matter? A stratified analysis on location of TIMI-graded bleedings and their impact on 12-month outcome in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *EuroIntervention*, 2012; 8: 71–78.
  272. Becker RC, Bassand JP, Budaj A et al. Bleeding complications with the P2Y12 receptor antagonists clopidogrel and ticagrelor in the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J*, 2011; 32: 2933–2944.
  273. Lopes RD, Subherwal S, Holmes DN et al. The association of in-hospital major bleeding with short-, intermediate-, and long-term mortality among older patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2012; 33: 2044–2053.
  274. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the bleeding academic research consortium. *Circulation*, 2011; 123: 2736–2747.
  275. Ndrepepa G, Schuster T, Hadamitzky M et al. Validation of the bleeding academic research consortium definition of bleeding in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Circulation*, 2012; 125: 1424–1431.
  276. Ndrepepa G, Guerra E, Schulz S et al. Weight of the bleeding impact on early and late mortality after percutaneous coronary intervention. *J Thromb Thrombolysis*, 2015; 39: 35–42.
  277. Baber U, Kovacic J, Kini AS et al. How serious a problem is bleeding in patients with acute coronary syndromes? *Curr Cardiol Rep*, 2011; 13: 312–319.
  278. Ndrepepa G, Berger PB, Mehilli J et al. Periprocedural bleeding and 1-year outcome after percutaneous coronary interventions: appropriateness of including bleeding as a component of a quadruple end point. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 51: 690–697.
  279. Moscucci M, Fox KA, Cannon CP et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J*, 2003; 24: 1815–1823.
  280. Leibundgut G, Pache J, Schulz S et al. Collagen plug vascular closure devices and reduced risk of bleeding with bivalirudin versus heparin plus abciximab in patients undergoing percutaneous coronary intervention for non ST-segment elevation myocardial infarction. *J Interv Cardiol*, 2013 26: 623–629.
  281. Ndrepepa G, Neumann FJ, Richardt G et al. Prognostic value of access and non-access sites bleeding after percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv*, 2013; 6: 354–361.
  282. Marso SP, Amin AP, House JA et al. Association between use of bleeding avoidance strategies and risk of periprocedural bleeding among patients undergoing percutaneous coronary intervention. *JAMA*, 2010; 303: 2156–2164.
  283. Schulz-Schupke S, Helde S, Gewalt S et al. Comparison of vascular closure devices vs manual compression after femoral artery puncture: the ISAR-CLOSURE randomized clinical trial. *JAMA*, 2014; 312: 1981–1987.
  284. Shi J, Ji H, Ren F et al. Protective effects of tranexamic acid on clopidogrel before coronary artery bypass grafting: a multicenter randomized trial. *JAMA Surg*, 2013; 148: 538–547.
  285. Held C, Asenblad N, Bassand JP et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (PLATElet inhibition and patient Outcomes) trial. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 57: 672–684.
  286. Mehta RH, Sheng S, O'Brien SM et al. Reoperation for bleeding in patients undergoing coronary artery bypass surgery: incidence,

- risk factors, time trends, and outcomes. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2009; 2: 583–590.
287. Paone G, Likosky DS, Brewer R et al. Transfusion of 1 and 2 units of red blood cells is associated with increased morbidity and mortality. *Ann Thorac Surg*, 2014; 97: 87–93; discussion 93–84.
  288. Ferraris VA, Saha SP, Oestreich JH et al. 2012 update to the Society of Thoracic Surgeons guideline on use of antiplatelet drugs in patients having cardiac and noncardiac operations. *Ann Thorac Surg*, 2012; 94: 1761–1781.
  289. Vivacqua A, Koch CG, Yousuf AM et al. Morbidity of bleeding after cardiac surgery: is it blood transfusion, reoperation for bleeding, or both? *Ann Thorac Surg*, 2011; 91: 1780–1790.
  290. Hardy JF, Belisle S, Van der Linden P. Efficacy and safety of activated recombinant factor VII in cardiac surgical patients. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2009; 22: 95–99.
  291. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D et al. Off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting at 30 days. *N Engl J Med*, 2012; 366: 1489–1497.
  292. Rao SV, Jollis JG, Harrington RA et al. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA*, 2004; 292: 1555–1562.
  293. Sherwood MW, Wang Y, Curtis JP et al. Patterns and outcomes of red blood cell transfusion in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *JAMA*, 2014; 311: 836–843.
  294. Nikolsky E, Mehran R, Sadeghi HM et al. Prognostic impact of blood transfusion after primary angioplasty for acute myocardial infarction: analysis from the CADILLAC (Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications) trial. *JACC Cardiovasc Interv*, 2009; 2: 624–632.
  295. Silvain J, Abtan J, Kerneis M et al. Impact of red blood cell transfusion on platelet aggregation and inflammatory response in anemic coronary and noncoronary patients: the TRANSFUSION-2 study (impact of transfusion of red blood cell on platelet activation and aggregation studied with flow cytometry use and light transmission aggregometry). *J Am Coll Cardiol*, 2014; 63: 1289–1296.
  296. Carson JL, Carless PA, Hebert PC. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012; 4: CD002042.
  297. Kansagara D, Dyer E, Englander H et al. Treatment of anemia in patients with heart disease: a systematic review. *Ann Intern Med*, 2013; 159: 746–757.
  298. Chatterjee S, Wetterslev J, Sharma A et al. Association of blood transfusion with increased mortality in myocardial infarction: meta-analysis and diversity-adjusted study sequential analysis. *JAMA Intern Med*, 2013; 173: 132–139.
  299. Cooper HA, Rao SV, Greenberg MD et al. Conservative versus liberal red cell transfusion in acute myocardial infarction (the CRIT randomized pilot study). *Am J Cardiol*, 2011; 108: 1108–1111.
  300. Alexander KP, Chen AY, Wang TY et al. Transfusion practice and outcomes in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J*, 2008; 155: 1047–1053.
  301. Holst LB, Petersen MW, Haase N et al. Restrictive versus liberal transfusion strategy for red blood cell transfusion: systematic review of randomized trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ*, 2015; 350: h1354.
  302. Murphy GJ, Pike K, Rogers CA et al. Liberal or restrictive transfusion after cardiac surgery. *N Engl J Med*, 2015; 372: 997–1008.
  303. Mehta SR, Granger CB, Boden WE et al. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2009; 360: 2165–2175.
  304. Thiele H, Rach J, Klein N et al. Optimal timing of invasive angiography in stable non-ST-elevation myocardial infarction: the Leipzig immediate versus early and late Percutaneous coronary intervention trial in NSTEMI (LIPSIAN-STEMI trial). *Eur Heart J*, 2012; 33: 2035–2043.
  305. Ndrepepa G, Mehilli J, Schulz S et al. Patterns of presentation and outcomes of patients with acute coronary syndromes. *Cardiology*, 2009; 113: 198–206.
  306. Kerensky RA, Wade M, Deedwania P et al. Revisiting the culprit lesion in non-Q-wave myocardial infarction. Results from the VANQWISH trial angiographic core laboratory. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 39: 1456–1463.
  307. Ambrose JA, Winters SL, Stern A et al. Angiographic morphology and the pathogenesis of unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol*, 1985; 5: 609–616.
  308. Goldstein JA, Demetriou D, Grines CL et al. Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2000; 343: 915–922.
  309. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012; 32: 2045–2051.
  310. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 47: C13–C18.
  311. Vergallo R, Ren X, Yonetsu T et al. Pancoronary plaque vulnerability in patients with acute coronary syndrome and ruptured culprit plaque: a 3-vessel optical coherence tomography study. *Am Heart J*, 2014; 167: 59–67.
  312. Chervu PK, Finn AV, Gardner C et al. Frequency and distribution of thin-cap fibroatheroma and ruptured plaques in human coronary arteries: a pathologic study. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 50: 940–949.
  313. Shishehbor MH, Lauer MS, Singh IM et al. In unstable angina or non-ST-segment acute coronary syndrome, should patients with multivessel coronary artery disease undergo multivessel or culprit-only stenting? *J Am Coll Cardiol*, 2007; 49: 849–854.
  314. Sgarbossa EB, Birnbaum Y, Parrillo JE. Electrocardiographic diagnosis of acute myocardial infarction: current concepts for the clinician. *Am Heart J*, 2001; 141: 507–517.
  315. Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T et al. Electrocardiographic features in patients with acute myocardial infarction associated with left main coronary artery occlusion. *Heart*, 2004; 90: 1059–1060.
  316. de Winter RJ, Verouden NJ, Wellens HJ, Wilde AA. A new ECG sign of proximal LAD occlusion. *N Engl J Med*, 2008; 359: 2071–2073.
  317. Tahvanainen M, Nikus KC, Holmvang L et al. Factors associated with failure to identify the culprit artery by the electrocardiogram in inferior ST-elevation myocardial infarction. *J Electrocardiol*, 2011; 44: 495–501.
  318. Tanaka A, Shimada K, Tearney GJ et al. Conformational change in coronary artery structure assessed by optical coherence tomography in patients with vasospastic angina. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 58: 1608–1613.
  319. Kato M, Dote K, Sasaki S et al. Presentations of acute coronary syndrome related to coronary lesion morphologies as assessed by intravascular ultrasound and optical coherence tomography. *Int J Cardiol*, 2013; 165: 506–511.
  320. Pijls NH, Tanaka N, Fearon WF. Functional assessment of coronary stenoses: can we live without it? *Eur Heart J*, 2013; 34: 1335–1344.
  321. Gersh BJ, Frye RL. Methods of coronary revascularization — things may not be as they seem. *N Engl J Med*, 2005; 352: 2235–2237.
  322. Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN et al. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 48: 1319–1325.
  323. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E et al. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA*, 2008; 300: 71–80.
  324. Fox KA, Clayton TC, Damman P et al. Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of individual patient data. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 2435–2445.
  325. Noc M, Fajadet J, Lassen JF et al. Invasive coronary treatment strategies for out-of-hospital cardiac arrest: a consensus statement from the European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)/Stent For Life (SFL) groups. *EuroIntervention*, 2014; 10: 31–37.
  326. Katritsis DG, Siontis GC, Kastrati A et al. Optimal timing of coronary angiography and potential intervention in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*, 2011; 32: 32–40.
  327. Navarese EP, Gurbel PA, Andreotti F et al. Optimal timing of coronary invasive strategy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*, 2013; 158: 261–270.
  328. Riezebos RK, Ronner E, Ter Bals E et al. Immediate versus deferred coronary angioplasty in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Heart*, 2009; 95: 807–812.

329. Montalescot G, Cayla G, Collet JP et al. Immediate vs delayed intervention for acute coronary syndromes: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2009; 302: 947–954.
330. Sorajja P, Gersh BJ, Cox DA et al. Impact of delay to angioplasty in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 1416–1424.
331. Amsterdam EA, Kirk JD, Bluemke DA et al. Testing of low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2010; 122: 1756–1776.
332. De Ferrari GM, Fox KA, White JA et al. Outcomes among non-ST-segment elevation acute coronary syndromes patients with no angiographically obstructive coronary artery disease: observations from 37,101 patients. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2014; 3: 37–45.
333. Solomon MD, Go AS, Shilane D et al. Comparative effectiveness of clopidogrel in medically managed patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2014; 63: 2249–2257.
334. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med*, 2012; 367: 1297–1309.
335. James SK, Roe MT, Cannon CP et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *BMJ*, 2011; 342: d3527.
336. Williams B, Menon M, Satran D et al. Patients with coronary artery disease not amenable to traditional revascularization: prevalence and 3-year mortality. *Cathet Cardiovasc Interv*, 2010; 75: 886–891.
337. Henry TD, Satran D, Hodges JS et al. Long-term survival in patients with refractory angina. *Eur Heart J*, 2013; 34: 2683–2688.
338. Dorfman TA, Iskandrian AE. Takotsubo cardiomyopathy: state-of-the-art review. *J Nucl Cardiol*, 2009; 16: 122–134.
339. Bellandi B, Salvadori C, Parodi G et al. Epidemiology of Tako-Tsubo cardiomyopathy: the Tuscany registry for Tako-Tsubo cardiomyopathy. *G Ital Cardiol (Rome)*, 2012; 13: 59–66.
340. Sy F, Basraon J, Zheng H et al. Frequency of takotsubo cardiomyopathy in postmenopausal women presenting with an acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*, 2013; 112: 479–482.
341. Jaguszewski M, Osipova J, Ghadri JR et al. A signature of circulating microRNAs differentiates takotsubo cardiomyopathy from acute myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2014; 35: 999–1006.
342. Madhavan M, Prasad A. Proposed Mayo Clinic criteria for the diagnosis of Tako-Tsubo cardiomyopathy and long-term prognosis. *Herz*, 2010; 35: 240–243.
343. Ong P, Athanasiadis A, Hill S et al. Coronary artery spasm as a frequent cause of acute coronary syndrome: the CASPAR (Coronary Artery Spasm in Patients with Acute coronary syndrome) study. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 52: 523–527.
344. Mohri M, Koyanagi M, Egashira K et al. Angina pectoris caused by coronary microvascular spasm. *Lancet*, 1998; 351: 1165–1169.
345. Raber L, Kelbaek H, Ostojic M et al. Effect of biolimus-eluting stents with biodegradable polymer vs bare-metal stents on cardiovascular events among patients with acute myocardial infarction: the COMFORTABLE AMI randomized trial. *JAMA*, 2012; 308: 777–787.
346. Sabate M, Cequier A, Iniguez A et al. Everolimus-eluting stent versus bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (examination): 1 year results of a randomised controlled trial. *Lancet*, 2012; 380: 1482–1490.
347. Valgimigli M, Tebaldi M, Borghesi M et al. Two year outcomes after first- or second-generation drug-eluting or bare-metal stent implantation in all-comer patients undergoing percutaneous coronary intervention: a pre-specified analysis from the PRODIGY study (prolonging dual antiplatelet treatment after grading stent-induced intimal hyperplasia study). *JACC Cardiovasc Interv*, 2014; 7: 20–28.
348. Lagerqvist B, Frobert O, Olivecrona GK et al. Outcomes 1 year after thrombus aspiration for myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2014; 371: 1111–1120.
349. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J et al. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet*, 2011; 377: 1409–1420.
350. Rao SV, Hess CN, Barham B et al. A registry-based randomized trial comparing radial and femoral approaches in women undergoing percutaneous coronary intervention: the SAFE-PCI for Women (Study of Access Site for Enhancement of PCI for Women) trial. *JACC Cardiovasc Interv*, 2014; 7: 857–867.
351. Hamon M, Pristipino C, Di Mario C et al. Consensus document on the radial approach in percutaneous cardiovascular interventions: position paper by the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions and working groups on Acute Cardiac Care and Thrombosis of the European Society of Cardiology. *EuroIntervention*, 2013; 8: 1242–1251.
352. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med*, 2001; 344: 1879–1887.
353. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA et al. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. Randomized intervention trial of unstable angina. *Lancet*, 2002; 360: 743–751.
354. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S et al. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. *Lancet*, 2000; 356: 9–16.
355. Farooq V, Serruys PW, Bourantas CV et al. Quantification of incomplete revascularization and its association with five-year mortality in the SYNergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery (SYNTAX) trial validation of the residual SYNTAX score. *Circulation*, 2013; 128: 141–151.
356. Genereux P, Palmerini T, Caixeta A et al. Quantification and impact of untreated coronary artery disease after percutaneous coronary intervention: the residual SYNTAX (SYnergy between PCI with TAXus and cardiac surgery) score. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 59: 2165–2174.
357. Curtis JP, Schreiner G, Wang Y et al. All-cause readmission and repeat revascularization after percutaneous coronary intervention in a cohort of Medicare patients. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54: 903–907.
358. Meadows ES, Bae JP, Zagar A et al. Rehospitalization following percutaneous coronary intervention for commercially insured patients with acute coronary syndrome: a retrospective analysis. *BMC Res Notes*, 2012; 5: 342.
359. Ranasinghe I, Alprandi-Costa B, Chow V et al. Risk stratification in the setting of non-ST elevation acute coronary syndromes 1999–2007. *Am J Cardiol*, 2011; 108: 617–624.
360. Martensson S, Gyrð-Hansen D, Prescott E et al. Trends in time to invasive examination and treatment from 2001 to 2009 in patients admitted first time with non-ST elevation myocardial infarction or unstable angina in Denmark. *BMJ Open*, 2014; 4: e004052.
361. Fukui T, Tabata M, Morita S, Takanashi S. Early and long-term outcomes of coronary artery bypass grafting in patients with acute coronary syndrome versus stable angina pectoris. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013; 145: 1577–1583, e1571.
362. Weiss ES, Chang DD, Joyce DL et al. Optimal timing of coronary artery bypass after acute myocardial infarction: a review of California discharge data. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2008; 135: 503–511, e501–503.
363. Deyell MW, Ghali WA, Ross DB, et al. Timing of nonemergent coronary artery bypass grafting and mortality after non-ST elevation acute coronary syndrome. *Am Heart J*, 2010; 159: 490–496.
364. Parikh SV, de Lemos JA, Jessen ME et al. Timing of in-hospital coronary artery bypass graft surgery for non-ST-segment elevation myocardial infarction patients results from the National Cardiovascular Data Registry ACTION Registry-GWTG (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get With The Guidelines). *JACC Cardiovasc Interv*, 2010; 3: 419–427.
365. Lim E, Ali Z, Ali A et al. Indirect comparison meta-analysis of aspirin therapy after coronary surgery. *BMJ*, 2003; 327: 1309.
366. GAVAGHAN TP, GEBSKI V, BARON DW. Immediate postoperative aspirin improves vein graft patency early and late after coronary artery bypass graft surgery. A placebo-controlled, randomized study. *Circulation*, 1991; 83: 1526–1533.

367. Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Agostoni P et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J*, 2006; 27: 2667–2674.
368. Sun JC, Whitlock R, Cheng J et al. The effect of pre-operative aspirin on bleeding, transfusion, myocardial infarction, and mortality in coronary artery bypass surgery: a systematic review of randomized and observational studies. *Eur Heart J*, 2008; 29: 1057–1071.
369. Deja MA, Kargul T, Domaradzki W et al. Effects of preoperative aspirin in coronary artery bypass grafting: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012; 144: 204–209.
370. Biancarì F, Airaksinen KE, Lip GY. Benefits and risks of using clopidogrel before coronary artery bypass surgery: systematic review and meta-analysis of randomized trials and observational studies. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012; 143: 665–675, e664.
371. Nijjer SS, Watson G, Athanasios T, Malik IS. Safety of clopidogrel being continued until the time of coronary artery bypass grafting in patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis of 34 studies. *Eur Heart J*, 2011; 32: 2970–2988.
372. Mahla E, Suarez TA, Bliden KP et al. Platelet function measurement-based strategy to reduce bleeding and waiting time in clopidogrel-treated patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: the timing based on platelet function strategy to reduce clopidogrel-associated bleeding related to CABG (TARGETCABG) study. *Circulation Cardiovasc Interv*, 2012; 5: 261–269.
373. Rastan AJ, Eckenstein JJ, Hentschel B et al. Emergency coronary artery bypass graft surgery for acute coronary syndrome: beating heart versus conventional cardioplegic cardiac arrest strategies. *Circulation*, 2006; 114: I477–485.
374. Ben-Gal Y, Moses JW, Mehran R et al. Surgical versus percutaneous revascularization for multivessel disease in patients with acute coronary syndromes: analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial. *JACC Cardiovasc Interv*, 2010; 3: 1059–1067.
375. Harling L, Moscarelli M, Kidher E et al. The effect of off-pump coronary artery bypass on mortality after acute coronary syndrome: a meta-analysis. *Int J Cardiol*, 2013; 169: 339–348.
376. Stamou SC, Hill PC, Haile E et al. Clinical outcomes of nonelective coronary revascularization with and without cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2006; 131: 28–33.
377. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM et al. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet*, 2009; 373: 1190–1197.
378. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet*, 2013; 381: 629–638.
379. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med*, 2012; 367: 2375–2384.
380. Windecker S, Kolh P, Alfonso F et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*, 2014; 35: 2541–2619.
381. Palmerini T, Genereux P, Caixeta A et al. Prognostic value of the SYNTAX score in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 57: 2389–2397.
382. Hasdai D, Harrington RA, Hochman JS et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade and outcome of cardiogenic shock complicating acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol*, 2000; 36: 685–692.
383. Holmes DR Jr., Berger PB, Hochman JS et al. Cardiogenic shock in patients with acute ischemic syndromes with and without ST-segment elevation. *Circulation*, 1999; 100: 2067–2073.
384. Hollenberg SM, Kavinsky CJ, Parrillo JE. Cardiogenic shock. *Ann Intern Med*, 1999; 131: 47–59.
385. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ et al. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med*, 2012; 367: 1287–1296.
386. Stefanini GG, Baber U, Windecker S et al. Safety and efficacy of drug-eluting stents in women: a patient-level pooled analysis of randomized trials. *Lancet*, 2013; 382: 1879–1888.
387. Kaiser C, Galatius S, Erne P et al. Drug-eluting versus bare-metal stents in large coronary arteries. *N Engl J Med*, 2010; 363: 2310–2319.
388. Greenhalgh J, Hockenhull J, Rao N et al. Drug-eluting stents versus bare metal stents for angina or acute coronary syndromes. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010; 5: CD004587.
389. Kirtane AJ, Gupta A, Iyengar S et al. Safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents: comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies. *Circulation*, 2009; 119: 3198–3206.
390. Moses JW, Mehran R, Nikolsky E et al. Outcomes with the paclitaxel-eluting stent in patients with acute coronary syndromes: analysis from the TAXUS-IV trial. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 45: 1165–1171.
391. Yan AT, Yan RT, Tan M et al. Management patterns in relation to risk stratification among patients with non-ST elevation acute coronary syndromes. *Arch Intern Med*, 2007; 167: 1009–1016.
392. Poon S, Goodman SG, Yan RT et al. Bridging the gender gap: insights from a contemporary analysis of sex-related differences in the treatment and outcomes of patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J*, 2012; 163: 66–73.
393. Canto JG, Rogers WJ, Goldberg RJ et al. Association of age and sex with myocardial infarction symptom presentation and in-hospital mortality. *JAMA*, 2012; 307: 813–822.
394. Mehilli J, Kastrati A, Dirschinger J et al. Sex-based analysis of outcome in patients with acute myocardial infarction treated predominantly with percutaneous coronary intervention. *JAMA*, 2002; 287: 210–215.
395. Alfredsson J, Lindback J, Wallentin L, Swahn E. Similar outcome with an invasive strategy in men and women with non-ST-elevation acute coronary syndromes: from the Swedish Web-system for Enhancement and Development of Evidencebased care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDHEART). *Eur Heart J*, 2011; 32: 3128–3136.
396. Chew DP, Juergens C, French J et al. An examination of clinical intuition in risk assessment among acute coronary syndromes patients: observations from a prospective multi-center international observational registry. *Int J Cardiol*, 2014; 171: 209–216.
397. Gore MO, Seliger SL, Defilippi CR et al. Age- and sex-dependent upper reference limits for the high-sensitivity cardiac troponin T assay. *J Am Coll Cardiol*, 2014; 63: 1441–1448.
398. Dey S, Flather MD, Devlin G et al. Sex-related differences in the presentation, treatment and outcomes among patients with acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart*, 2009; 95: 20–26.
399. Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD et al. Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes IIb Investigators. *N Engl J Med*, 1999; 341: 226–232.
400. Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA et al. Differential expression of cardiac biomarkers by gender in patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a TACTICS-TIMI 18 (Treat Angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 18) substudy. *Circulation*, 2004; 109: 580–586.
401. Terkelsen CJ, Sorensen JT, Maeng M et al. System delay and mortality among patients with STEMI treated with primary percutaneous coronary intervention. *JAMA*, 2010; 304: 763–771.
402. Alexander KP, Chen AY, Newby LK et al. Sex differences in major bleeding with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: results from the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) initiative. *Circulation*, 2006; 114: 1380–1387.
403. Jneid H, Fonarow GC, Cannon CP et al. Sex differences in medical care and early death after acute myocardial infarction. *Circulation*, 2008; 118: 2803–2810.
404. Vaccarino V, Parsons L, Peterson ED et al. Sex differences in mortality after acute myocardial infarction: changes from 1994 to 2006. *Arch Intern Med*, 2009; 169: 1767–1774.
405. Mehilli J, Kastrati A, Bollwein H et al. Gender and restenosis after coronary artery stenting. *Eur Heart J*, 2003; 24: 1523–1530.
406. Blomkalns AL, Chen AY, Hochman JS et al. Gender disparities in the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute

- coronary syndromes: large-scale observations from the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association guidelines) national quality improvement initiative. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 45: 832–837.
407. Gale CP, Cattle BA, Woolston A et al. Resolving inequalities in care? Reduced mortality in the elderly after acute coronary syndromes. The myocardial ischaemia national audit project 2003–2010. *Eur Heart J*, 2012; 33: 630–639.
  408. Bauer T, Koeth O, Junger C et al. Effect of an invasive strategy on in-hospital outcome in elderly patients with non-ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2007; 28: 2873–2878.
  409. Alexander KP, Newby LK, Cannon CP et al. Acute coronary care in the elderly, part I: non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation*, 2007; 115: 2549–2569.
  410. Rosengren A, Wallentin L, Simoons M et al. Age, clinical presentation, and outcome of acute coronary syndromes in the Euroheart acute coronary syndrome survey. *Eur Heart J*, 2006; 27: 789–795.
  411. Brieger D, Eagle KA, Goodman SG et al. Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the global registry of acute coronary events. *Chest*, 2004; 126: 461–469.
  412. Reiter M, Twerenbold R, Reichlin T et al. Early diagnosis of acute myocardial infarction in the elderly using more sensitive cardiac troponin assays. *Eur Heart J*, 2011; 32: 1379–1389.
  413. Fox KA, Eagle KA, Gore JM et al. The global registry of acute coronary events, 1999 to 2009 — GRACE. *Heart*, 2010; 96: 1095–1101.
  414. Skolnick AH, Alexander KP, Chen AY et al. Characteristics, management, and outcomes of 5,557 patients age  $\geq$  90 years with acute coronary syndromes: results from the CRUSADE initiative. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 49: 1790–1797.
  415. Devlin G, Gore JM, Elliott J et al. Management and 6-month outcomes in elderly and very elderly patients with high-risk non-ST-elevation acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J*, 2008; 29: 1275–1282.
  416. Malkin CJ, Prakash R, Chew DP. The impact of increased age on outcome from a strategy of early invasive management and revascularisation in patients with acute coronary syndromes: retrospective analysis study from the ACACIA registry. *BMJ Open*, 2012; 2: e000540.
  417. Bach RG, Cannon CP, Weintraub WS et al. The effect of routine, early invasive management on outcome for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med*, 2004; 141: 186–195.
  418. Savonitto S, Cavallini C, Petronio AS et al. Early aggressive versus initially conservative treatment in elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: a randomized controlled trial. *JACC Cardiovasc Interv*, 2012; 5: 906–916.
  419. Alexander KP, Chen AY, Roe MT et al. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA*, 2005; 294: 3108–3116.
  420. Afilalo J, Alexander KP, Mack MJ et al. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. *J Am Coll Cardiol*, 2014; 63: 747–62.
  421. Ekerstad N, Swahn E, Janzon M et al. Frailty is independently associated with short-term outcomes for elderly patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation*, 2011; 124: 2397–2404.
  422. Giraldez RR, Clare RM, Lopes RD et al. Prevalence and clinical outcomes of undiagnosed diabetes mellitus and prediabetes among patients with high-risk non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Am Heart J*, 2013; 165: 918–925, e912.
  423. Conaway DG, O'Keefe JH, Reid KJ, Spertus J. Frequency of undiagnosed diabetes mellitus in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*, 2005; 96: 363–365.
  424. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet*, 2002; 359: 2140–2144.
  425. Bartnik M, Ryden L, Malmberg K et al. Oral glucose tolerance test is needed for appropriate classification of glucose regulation in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Heart*, 2007; 93: 72–77.
  426. Dotevall A, Hasdai D, Wallentin L et al. Diabetes mellitus: clinical presentation and outcome in men and women with acute coronary syndromes. Data from the Euro Heart Survey ACS. *Diabet Med*, 2005; 22: 1542–1550.
  427. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH et al. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA*, 2007; 298: 765–775.
  428. Angiolillo DJ. Antiplatelet therapy in diabetes: efficacy and limitations of current treatment strategies and future directions. *Diabetes Care*, 2009; 32: 531–540.
  429. Ferreiro JL, Angiolillo DJ. Diabetes and antiplatelet therapy in acute coronary syndrome. *Circulation*, 2011; 123: 798–813.
  430. Bartnik M, Malmberg K, Norhammar A et al. Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2004; 25: 1990–1997.
  431. De Caterina R, Madonna R, Sourij H, Wascher T. Glycaemic control in acute coronary syndromes: prognostic value and therapeutic options. *Eur Heart J*, 2010; 31: 1557–1564.
  432. Svensson AM, McGuire DK, Abrahamsson P, Dellborg M. Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *Eur Heart J*, 2005; 26: 1255–1261.
  433. Ryden L, Grant PJ, Anker SD et al. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*, 2013; 34: 3035–3087.
  434. Verges B, Avignon A, Bonnet F et al. Consensus statement on the care of the hyperglycaemic/diabetic patient during and in the immediate follow-up of acute coronary syndrome. *Diabetes Metab*, 2012; 38: 113–127.
  435. Kappetein AP, Head SJ, Morice MC et al. Treatment of complex coronary artery disease in patients with diabetes: 5-year results comparing outcomes of bypass surgery and percutaneous coronary intervention in the SYNTAX trial. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2013; 43: 1006–1013.
  436. Kapur A, Hall RJ, Malik IS et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients. 1-year results of the CARDIA (Coronary Artery Revascularization in DIabetes) trial. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 432–440.
  437. Roffi M, Angiolillo DJ, Kappetein AP. Current concepts on coronary revascularization in diabetic patients. *Eur Heart J*, 2011; 32: 2748–2757.
  438. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38. *Circulation*, 2008; 118: 1626–1636.
  439. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J*, 2010; 31: 3006–3016.
  440. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation*, 2001; 104: 2767–2771.
  441. O'Donoghue ML, Vaidya A, Afsal R et al. An invasive or conservative strategy in patients with diabetes mellitus and non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 60: 106–111.
  442. Roffi M, Topol EJ. Percutaneous coronary intervention in diabetic patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*, 2004; 25: 190–198.
  443. Daemen J, Garcia-Garcia HM, Kukreja N et al. The long-term value of sirolimus- and paclitaxel-eluting stents over bare metal stents in patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J*, 2007; 28: 26–32.
  444. Verma S, Farkouh ME, Yanagawa B et al. Comparison of coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention in patients with diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2013; 1: 317–328.

445. Hakeem A, Garg N, Bhatti S et al. Effectiveness of percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents compared with bypass surgery in diabetics with multivessel coronary disease: comprehensive systematic review and meta-analysis of randomized clinical data. *J Am Heart Assoc*, 2013; 2: e000354.
446. Ezekowitz J, McAlister FA, Humphries KH et al. The association among renal insufficiency, pharmacotherapy, and outcomes in 6,427 patients with heart failure and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 44: 1587–1592.
447. Szummer K, Lundman P, Jacobson SH et al. Relation between renal function, presentation, use of therapies and in-hospital complications in acute coronary syndrome: data from the SWEDEHEART register. *J Intern Med*, 2010; 268: 40–49.
448. Szummer K, Lundman P, Jacobson SH et al. Influence of renal function on the effects of early revascularization in non-ST-elevation myocardial infarction: data from the Swedish Web-system for Enhancement and Development of Evidence-based care in Heart disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART). *Circulation*, 2009; 120: 851–858.
449. James S, Budaj A, Aylward P et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation*, 2010; 122: 1056–1067.
450. Grand'Maison A, Charest AF, Geerts WH. Anticoagulant use in patients with chronic renal impairment. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2005; 5: 291–305.
451. Capodanno D, Angiolillo DJ. Antithrombotic therapy in patients with chronic kidney disease. *Circulation*, 2012; 125: 2649–2661.
452. Kubitza D, Becka M, Mueck W et al. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol*, 2010; 70: 703–712.
453. Collet JP, Montalescot G, Agnelli G et al. Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in patients with renal dysfunction: benefit of low-molecular-weight heparin alone or with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors on outcomes. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J*, 2005; 26: 2285–2293.
454. Fox KA, Bassand JP, Mehta SR et al. Influence of renal function on the efficacy and safety of fondaparinux relative to enoxaparin in non ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med*, 2007; 147: 304–310.
455. Brar SS, Shen AY, Jorgensen MB et al. Sodium bicarbonate vs sodium chloride for the prevention of contrast medium-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized trial. *JAMA*, 2008; 300: 1038–1046.
456. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2004; 291: 2328–2334.
457. Jo SH, Youn TJ, Koo BK et al. Renal toxicity evaluation and comparison between Visipaque (iodixanol) and Hexabrix (ioxaglate) in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography: the RECOVER study: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 48: 924–930.
458. Maioli M, Toso A, Leoncini M et al. Effects of hydration in contrast-induced acute kidney injury after primary angioplasty: a randomized, controlled trial. *Circ Cardiovasc Interv*, 2011; 4: 456–462.
459. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG et al. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med*, 2003; 348: 491–499.
460. Solomon RJ, Natarajan MK, Doucet S et al. Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients (CARE) study: a randomized double-blind trial of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Circulation*, 2007; 115: 3189–3196.
461. Tsai TT, Messenger JC, Brennan JM et al. Safety and efficacy of drug-eluting stents in older patients with chronic kidney disease: a report from the linked CathPCI Registry-CMS claims database. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 58: 1859–1869.
462. Shenoy C, Boura J, Orshaw P, Harjai KJ. Drug-eluting stents in patients with chronic kidney disease: a prospective registry study. *PLoS One*, 2010; 5: e15070.
463. Chang TI, Shilane D, Kazi DS et al. Multivessel coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention in ESRD. *J Am Soc Nephrol*, 2012; 23: 2042–2049.
464. Zheng H, Xue S, Lian F et al. Meta-analysis of clinical studies comparing coronary artery bypass grafting with percutaneous coronary intervention in patients with end-stage renal disease. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2013; 43: 459–467.
465. Fox CS, Muntner P, Chen AY et al. Use of evidence-based therapies in short-term outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with chronic kidney disease: a report from the National Cardiovascular Data Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network registry. *Circulation*, 2010; 121: 357–365.
466. Yan LQ, Guo LJ, Zhang FC, Gao W. The relationship between kidney function and angiographically-derived SYNTAX score. *Can J Cardiol*, 2011; 27: 768–772.
467. Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ et al. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation*, 2004; 109: 494–499.
468. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res*, 2013; 113: 646–659.
469. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J*, 2012; 33: 1787–1847.
470. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ et al. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet*, 2013; 382: 1638–1645.
471. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL et al. The Fourth INTERMACS Annual Report: 4,000 implants and counting. *J Heart Lung Transplant*, 2012; 31: 117–126.
472. Kirklin JK. Long-term mechanical circulatory support: could it really have a public health impact? *Eur J Cardiothorac Surg*, 2013; 44: 198–200.
473. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD et al. Long-term mechanical circulatory support (destination therapy): on track to compete with heart transplantation? *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012; 144: 584–603; discussion 597–588.
474. McMurray JJ, Packer M, Desai AS et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*, 2014; 371: 993–1004.
475. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK investigators. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock. *N Engl J Med*, 1999; 341: 625–634.
476. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG et al. Early revascularization and long-term survival in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *JAMA*, 2006; 295: 2511–2515.
477. Buerke M, Prondzinsky R, Lemm H et al. Intra-aortic balloon counterpulsation in the treatment of infarction-related cardiogenic shock — review of the current evidence. *Artif Organs*, 2012; 36: 505–511.
478. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE investigators. *N Engl J Med*, 1992; 327: 669–677.
479. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*, 2003; 349: 1893–1906.
480. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*, 2003; 362: 772–776.
481. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD investigators. *N Engl J Med*, 1991; 325: 293–302.
482. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet*, 2001; 357: 1385–1390.
483. CIBIS-II Investigators. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet*, 1999; 353: 9–13.
484. Packer M, Coats AJ, Fowler MB et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*, 2001; 344: 1651–1658.
485. MERIT-HF Investigators. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet*, 1999; 353: 2001–2007.

486. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*, 2005; 26: 215–225.
487. Zannad F, McMurray JJ, Krum H et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*, 2011; 364: 11–21.
488. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized aldactone evaluation study investigators. *N Engl J Med*, 1999; 341: 709–717.
489. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*, 2002; 346: 877–883.
490. Bardy GH, Lee KL, Mark DB et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*, 2005; 352: 225–237.
491. Al-Khatib SM, Hellkamp AS, Lee KL et al. Implantable cardioverter defibrillator therapy in patients with prior coronary revascularization in the Sudden Cardiac Death in HEart Failure Trial (SCD-HEFT). *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2008; 19: 1059–1065.
492. Barsheshet A, Goldenberg I, Moss AJ et al. Effect of elapsed time from coronary revascularization to implantation of a cardioverter defibrillator on long-term survival in the MADIT-II trial. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2011; 22: 1237–1242.
493. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R et al. 2012 focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation — developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*, 2012; 33: 2719–2747.
494. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2010; 31: 2369–2429.
495. Lippi G, Picanza A, Formentini A et al. The concentration of troponin I is increased in patients with acute-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol*, 2014; 173: 579–580.
496. Hijazi Z, Sieghahn A, Andersson U et al. High-sensitivity troponin I for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Circulation*, 2014; 129: 625–634.
497. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med*, 1999; 131: 492–501.
498. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med*, 1991; 324: 781–788.
499. Young JO, Nauta ST, Akkerhuis KM et al. Effect of anemia on short- and long-term outcome in patients hospitalized for acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*, 2012; 109: 506–510.
500. Bassand JP, Afzal R, Eikelboom J et al. Relationship between baseline haemoglobin and major bleeding complications in acute coronary syndromes. *Eur Heart J*, 2010; 31: 50–58.
501. Chase AJ, Fretz EB, Warburton WP et al. Association of the arterial access site at angioplasty with transfusion and mortality: the M.O.R.T.A.L study (Mortality benefit Of Reduced Transfusion after percutaneous coronary intervention via the Arm or Leg). *Heart*, 2008; 94: 1019–1025.
502. Agostoni P, Biondi-Zoccai GG, de Benedictis ML et al. Radial versus femoral approach for percutaneous coronary diagnostic and interventional procedures; systematic overview and meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 44: 349–356.
503. McClure MW, Berkowitz SD, Sparapani R et al. Clinical significance of thrombocytopenia during a non-ST-elevation acute coronary syndrome. The Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy (PURSUIT) trial experience. *Circulation*, 1999; 99: 2892–2900.
504. Merlini PA, Rossi M, Menozzi A et al. Thrombocytopenia caused by abciximab or tirofiban and its association with clinical outcome in patients undergoing coronary stenting. *Circulation*, 2004; 109: 2203–2206.
505. Gore JM, Spencer FA, Gurfinkel EP et al. Thrombocytopenia in patients with an acute coronary syndrome (from the Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE]). *Am J Cardiol*, 2009; 103: 175–180.
506. Vora AN, Chenier M, Schulte PJ et al. Long-term outcomes associated with hospital acquired thrombocytopenia among patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Am Heart J*, 2014; 168: 189–196, e181.
507. Greinacher A, Selleng K. Thrombocytopenia in the intensive care unit patient. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2010; 2010: 135–143.
508. Warkentin TE. Drug-induced immune-mediated thrombocytopenia — from purpura to thrombosis. *N Engl J Med*, 2007; 356: 891–893.
509. Dasgupta H, Blankenship JC, Wood GC et al. Thrombocytopenia complicating treatment with intravenous glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors: a pooled analysis. *Am Heart J*, 2000; 140: 206–211.
510. Valgimigli M, Biondi-Zoccai G, Tebaldi M et al. Tirofiban as adjunctive therapy for acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*, 2010; 31: 35–49.
511. Tempelhof MW, Benzuly KH, Fintel D, Krichavsky MZ. Eptifibatid-induced thrombocytopenia: with thrombosis and disseminated intravascular coagulation immediately after left main coronary artery percutaneous coronary angioplasty. *Tex Heart Inst J*, 2012; 39: 86–91.
512. Arnold DM, Nazi I, Warkentin TE et al. Approach to the diagnosis and management of drug-induced immune thrombocytopenia. *Transfus Med Rev*, 2013; 27: 137–145.
513. McCullough J. Overview of platelet transfusion. *Semin Hematol*, 2010; 47: 235–242.
514. Kelton JG, Arnold DM, Bates SM. Nonheparin anticoagulants for heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med*, 2013; 368: 737–744.
515. Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med*, 2001; 344: 1286–1292.
516. Patrignani P, Patrono C. Cyclooxygenase inhibitors: from pharmacology to clinical read-outs. *Biochim Biophys Acta*, 2015; 1851: 422–432.
517. Patrono C, Baigent C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the heart. *Circulation*, 2014; 129: 907–916.
518. Bhala N, Emberson J, Merhi A et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomized trials. *Lancet*, 2013; 382: 769–779.
519. Devereaux PJ, Xavier D, Pogue J et al. Characteristics and short-term prognosis of perioperative myocardial infarction in patients undergoing noncardiac surgery: a cohort study. *Ann Intern Med*, 2011; 154: 523–528.
520. Devereaux PJ, Chan MT, Alonso-Coello P et al. Association between postoperative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA*, 2012; 307: 2295–2304.
521. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P et al. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation*, 2010; 121: 750–758.
522. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2004; 350: 1495–1504.
523. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results. *JAMA*, 1982; 247: 1707–1714.
524. Vantrimpont P, Rouleau JL, Wun CC et al. Additive beneficial effects of beta-blockers to angiotensin-converting enzyme inhibitors in the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) study. *J Am Coll Cardiol*, 1997; 29: 229–236.
525. Pitt B, Remme W, Zannad F et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2003; 348: 1309–1321.
526. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1998; 339: 489–497.
527. Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*, 2010; 376: 1670–1681.
528. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*, 2005; 352: 1425–1435.

529. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2015; 372: 2387–97.
530. Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*, 2000; 342: 145–153.
531. Yusuf S, Teo KK, Pogue J et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*, 2008; 358: 1547–1559.
532. Bangalore S, Steg G, Deedwania P et al. Beta-blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA*, 2012; 308: 1340–1349.
533. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*, 2013; 34: 2159–2219.
534. Piepoli MF, Corra U, Abreu A et al. Challenges in secondary prevention of cardiovascular diseases: a review of the current practice. *Int J Cardiol*, 2015; 180: 114–119.
535. Clark AM, Hartling L, Vandermeer B, McAlister FA. Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med*, 2005; 143: 659–672.
536. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA*, 2003; 290: 86–97.
537. Iestra JA, Kromhout D, van der Schouw YT et al. Effect size estimates of lifestyle and dietary changes on all-cause mortality in coronary artery disease patients: a systematic review. *Circulation*, 2005; 112: 924–934.
538. Fox KM; European trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*, 2003; 362: 782–788.
539. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet*, 1998; 351: 1755–1762.
540. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*, 1998; 317: 703–713.
541. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*, 2004; 116: 682–692.
542. Taylor RS, Unal B, Critchley JA, Capewell S. Mortality reductions in patients receiving exercise-based cardiac rehabilitation: how much can be attributed to cardiovascular risk factor improvements? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2006; 13: 369–374.
543. Hammill BG, Curtis LH, Schulman KA, Whellan DJ. Relationship between cardiac rehabilitation and long-term risks of death and myocardial infarction among elderly Medicare beneficiaries. *Circulation*, 2010; 121: 63–70.
544. Perk J, De Backer G, Gohlke H et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*, 2012; 33: 1635–1701.
545. Heran BS, Chen JM, Ebrahim S et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011; 1: CD001800.
546. Janssen V, De Gucht V, Dusseldorp E, Maes S. Lifestyle modification programmes for patients with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol*, 2013; 20: 620–640.
547. Zhang Y, Zhang X, Liu L, Zanchetti A. Is a systolic blood pressure target ,140 mm Hg indicated in all hypertensives? Subgroup analyses of findings from the randomized fever trial. *Eur Heart J*, 2011; 32: 1500–1508.
548. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet*, 2004; 364: 849–857.
549. Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens*, 2009; 27: 923–934.
550. Nallamothu B, Fox KA, Kannel BM et al. Relationship of treatment delays and mortality in patients undergoing fibrinolysis and primary percutaneous coronary intervention. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart*, 2007; 93: 1552–1555.
551. Mukherjee D, Fang J, Chetcuti S et al. Impact of combination evidence-based medical therapy on mortality in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*, 2004; 109: 745–749.



Z głębokim smutkiem żegnamy

**Prof. dra hab. n. med. Franciszka Walczaka**

Nestora polskich elektrofizjologów,

Członka Honorowego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego,

Nauczyciela i Wychowawcę wielu pokoleń lekarzy.

Jego wybitna działalność kliniczna i naukowa przyczyniła się do rozwoju metod diagnostyki i leczenia arytmii w Polsce. Jako jeden z pierwszych na świecie wykonał ablację ogniskowego migotania przedsionków (1996), a później ablację polimorficznego częstoskurczu komorowego u pacjentów po zawale serca oraz katecholaminergicznego częstoskurczu komorowego (2002 i 2005).

Był koneserem malarstwa i miłośnikiem Tatr.

Cześć Jego pamięci!

Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

*Wspomnienie o Profesorze udostępniono w formie mailowej odbiorcom Newslettera „Kardiologii Polskiej”.*