

Task Force Report
EUROPEAN SOCIETY of CARDIOLOGY

POSTĘPOWANIE
w OSTRYCH ZESPÓŁACH WIEŃCOWYCH
bez PRZETRWAŁEGO UNIESIENIA
ODCINKA ST*

Komentarz
Andrzej Budaj

* „Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST – segment elevation”. Eur. Heart J. 2002, 23, 1809-1840
Task Force: Bertrand M.E., Simoons M.L., Fox K.A.A., Wallentin L.C., Hamm C.W., McFadden E., De Feyter P.J., Specchia G., Rużyło W.

tłumaczył: dr med. Jacek Cybulski
konsultował: dr med. Bronisław Bednarz

Standardy ESC
Tom III
ISBN 83-86203-95-1
Warszawa 2003

Dystrybucja: Redakcja „Kardiologii Polskiej”
04 073 Warszawa, ul. Grenadierów 51/59
tel. 0 (prefix) 22 810 70 95; e-mail klinika@kkcmkp.pl

Skład, łamanie
Agencja Wydawnicza Mako Press sp. z o.o.
02 912 Warszawa, ul. Godebskiego 31
tel./fax 0 (prefix) 22 651 99 34; e-mail: makopress@makopress.pl

Spis treści

Wprowadzenie	3
Patofizjologia	8
<i>Pęknięcie i owrzodzenie blaszki miażdżycowej</i>	8
<i>Zapalenie</i>	9
<i>Powstawanie zakrzepu</i>	10
<i>Kurcz naczynia</i>	11
<i>Mięsień sercowy</i>	11
Diagnostyka	12
<i>Objawy kliniczne</i>	12
<i>Badanie przedmiotowe</i>	13
<i>Elektrokardiogram</i>	13
<i>Biochemiczne markery uszkodzenia mięśnia sercowego</i>	14
<i>Zalecenia</i>	18
Ocena ryzyka	19
<i>Czynniki ryzyka</i>	19
<i>Objawy kliniczne</i>	19
<i>Elektrokardiogram</i>	20
<i>Markery uszkodzenia mięśnia sercowego</i>	21
<i>Markery reakcji zapalnej</i>	22
<i>Markery procesu zakrzepowego</i>	23
<i>Badanie echokardiograficzne</i>	24
<i>Badanie wysiłkowe przed wypisem ze szpitala</i>	24
<i>Koronarografia</i>	25
<i>Zalecenia dotyczące oceny ryzyka</i>	25
Leczenie	26
<i>Leki przeciwniedokrwiennie</i>	26
<i>Beta-blokery</i>	26
<i>Nitraty</i>	27
<i>Leki aktywujące kanały potasowe</i>	28
<i>Blokery kanału wapniowego</i>	29
<i>Leki przeciwtrombinowe</i>	30
<i>Heparyna niefrakcjonowana i heparyny drobnocząsteczkowe</i>	30
<i>Bezpośrednie inhibitory trombiny</i>	34
<i>Postępowanie w przypadku wystąpienia powikłań krwotocznych</i>	35

<i>Leki przeciwplatekcyjne</i>	35
<i>Aspiryna</i>	35
<i>Antagoniści receptora dla ADP</i>	36
<i>Zalecenia</i>	37
<i>Blokery receptora glikoproteinowego IIb/IIIa</i>	38
<i>Leczenie fibrynolityczne</i>	51
<i>Rewaskularyzacja wieńcowa</i>	51
<i>Koronarografia</i>	52
<i>Przełskórne interwencje wieńcowe</i>	53
<i>Pomostowanie aortalno-wieńcowe</i>	55
<i>Wskazania do przełskórnej interwencji wieńcowej</i> <i>lub zabiegu operacyjnego</i>	56
<i>Porównanie leczenia inwazyjnego i postępowania zachowawczego</i>	58
Strategia postępowania u chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi	60
<i>Ocena wstępna przy przyjęciu</i>	60
<i>Ocena ryzyka</i>	63
<i>Pacjenci z dużym ryzykiem zgonu lub zawału serca</i>	63
<i>Pacjenci z małym ryzykiem zgonu lub zawału serca</i>	65
Leczenie przewlekłe	67
<i>Podsumowanie</i>	69
<i>Piśmiennictwo</i>	71

Dr hab. med. Andrzej Budaj

Komentarz do Wytucznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego
dotyczących postępowania w ostrych zespołach wieńcowych

<i>bez trwałego uniesienia ST</i>	72
---	----

**POSTĘPOWANIE
w OSTRYCH ZESPÓŁACH WIĘNCOWYCH
bez PRZETRWAŁEGO UNIESIENIA ODCINKA ST**

Zalecenia Grupy Ekspertów Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego

Członkowie Grupy Ekspertów:

Michael E. Bertrand – Przewodniczący, Maarten L. Simoons,

Keight A.A. Fox, Lars C. Wallentin,

Christian W. Hamm, Eugene McFadden, Pim J. De Feyter,

Giuseppe Specchia, Witold Rużyłło

WPROWADZENIE

Wyróżnia się następujące postacie kliniczne choroby niedokrwiennej serca: stabilną dławicę piersiową, nieme niedokrwienie, dławicę niestabilną, zawał serca, niewydolność serca i nagły zgon. Przez wiele lat niestabilną dławicę piersiową traktowano jako „zespół” przejściowy pomiędzy przewlekłą dławicą stabilną i ostrym zawałem serca. W ostatnich latach dokonał się znaczący postęp w zakresie zrozumienia patofizjologii tego zespołu oraz jego leczenia.

Obecnie nie budzi wątpliwości istnienie wspólnego podłoża anatomicznego „ostrych zespołów wieńcowych” (*acute coronary syndrome – ACS*), takich jak dławica niestabilna i tworzący się zawał serca. Wyniki obserwacji patomorfologicznych, angioskopowych i biologicznych wskazują, że dławica niestabilna i zawał serca to różne postacie kliniczne wynikające z tego samego patomechanizmu, którym jest pęknięcie lub owrzodzenie blaszki miażdżycowej, któremu towarzyszą różnie nasilone zmiany zakrzepowe i embolizacja obwodowa (1-3).

Kryteria kliniczne opracowano aby umożliwić klinicyście podejmowanie w odpowiednim czasie najważniejszych decyzji dotyczących terapii, w oparciu o ocenę ryzyka i przyczynowe podejście do leczenia.

W praktyce spotyka się dwie kategorie pacjentów:

1. Chorych z podejrzeniem ACS z bólem w klatce piersiowej i utrzymującym się uniesieniem odcinka ST (lub świeżym LBBB).

Utrzymujące się uniesienie odcinka ST wskazuje zazwyczaj na ostre, całkowite zamknięcie tętnicy wieńcowej. Celem leczenia jest uzyskanie szybkiej, całkowitej i trwałej rekanalizacji w wyniku zastosowania leku fibrynolitycznego (przy braku przeciwwskazań) lub pierwotnej angioplastyki wieńcowej (jeżeli jest to technicznie możliwe).

2. Chorych z bólem w klatce piersiowej i zmianami w EKG wskazującymi na ostre niedokrwienie mięśnia sercowego.

U tych pacjentów nie stwierdza się utrzymującego się uniesienia odcinka ST, lecz raczej utrzymujące się lub przejściowe obniżenie odcinka ST lub odwrócenie załamka T, płaskie załamki T, pseudonormalizację załamków T lub niespecyficzne zmiany w EKG; chorzy ci mogą mieć także prawidłowe EKG. Do tej kategorii można również zaliczyć pacjentów z niedokrwieniem w EKG, lecz bez objawów klinicznych (nieme niedokrwienie).

Postępowanie u tych chorych polega na zmniejszaniu ich dolegliwości i niedokrwienia, ocenie stanu klinicznego na podstawie powtarzanych zapisów EKG oraz oznaczeń stężeń markerów martwicy mięśnia sercowego (troponiny i CK-MB) oraz na rozpoczęciu właściwego leczenia po potwierdzeniu rozpoznania.

Niniejsze wytyczne dotyczą jedynie zasad postępowania u chorych z podejrzeniem ACS bez przetrwałego uniesienia odcinka ST. Zasady postępowania u pacjentów z przetrwałym uniesieniem odcinka ST przedstawiono w Wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczących leczenia ostrego zawału serca (4).

Zmieniona i uaktualniona definicja zawału serca została opublikowana w dokumencie opracowanym wspólnie przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne i Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne (5). Niniejsze wytyczne stanowią uaktualnioną wersję dokumentu opublikowanego w 2000 roku (*Eur. Heart J.* 2000; 1406-32). Wprowadzanie zmian rozpoczęto w październiku 2001 roku, ostateczna, sprawdzona wersja dokumentu była gotowa pod koniec lipca 2002.

Należy wspomnieć o dwóch zastrzeżeniach:

Po pierwsze, niniejsze wytyczne opracowano w oparciu o wyniki wielu badań klinicznych. Badania te dotyczyły jednak pewnych populacji pacjentów o określonej charakterystyce klinicznej, populacje te mogą różnić się od chorych spotykanych w codziennej praktyce.

Ponadto, należy podkreślić, że postęp wiedzy dotyczącej omawianego zagadnienia jest ogromny; obecne zalecenia odzwierciedlają aktualny stan wiedzy i uwzględniają dane z badań klinicznych opublikowane w drugiej połowie roku 2000 i w roku 2001; dokładnie przeanalizowano także wytyczne innych towarzystw (ACC/AHA, BCS) (6-8). Stanowisko Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące *North American Fifth consensus on Antithrombotic Therapy* zostało przedstawione przez Grupę Roboczą ESC w czerwcu 2000 roku (9).

Oceny omawianych metod terapii dokonano w oparciu o dostępne dane o ich skuteczności. W związku z tym, w niniejszym dokumencie wyróżniono trzy poziomy wiarygodności danych:

Poziom wiarygodności A: Dane oparte na wynikach wielu randomizowanych badań klinicznych lub meta-analiz.

Poziom wiarygodności B: Dane oparte na wynikach jednego badania randomizowanego lub badań nie randomizowanych.

Poziom wiarygodności C: Dane oparte na zgodnym stanowisku ekspertów.

Znaczenie przedstawionych zaleceń określono w oparciu o następującą klasyfikację:

Klasa I: Sytuacje kliniczne, w których określona terapia ma udokumentowaną przydatność i skuteczność.

Klasa II: Sytuacje kliniczne, co do których istnieją sprzeczne dane dotyczące przydatności/skuteczności określonej terapii.

Klasa III: Sytuacje kliniczne, w których określona terapia jest przeciwwskazana.

Informacje dotyczące poziomu wiarygodności danych i znaczenia zaleceń przedstawiono w tabeli 1. Konsekwencje prawne wynikające z zaleceń medycznych omówiono we wcześniej opublikowanym opracowaniu (10).

Ostre zespoły wieńcowe stanowią poważny problem zdrowotny w Europie, co roku są one przyczyną wielu hospitalizacji. W badaniu *EuroHeart Survey*, przeprowadzonym w okresie od września 2000 roku do maja 2001 roku, w 103 ośrodkach szpitalnych z 25 krajów europejskich, 6-miesięczna śmiertelność z powodu ACS bez przetrwałego uniesienia odcinka ST wynosiła 12% (11). Odsetek ten był podobny, jak w rejestrze prowadzonym w badaniu GRACE (12-14).

Tabela 1

	FRIC	ESSENCE	TIMI-11B	FRAXIS
Czas rekrutacji	Marzec 1993 – kwiecień 1995	Październik 1994 – maj 1996	Sierpień 1996 – marzec 1998	Maj 1995 – lipiec 1997
Liczba chorych	1499	3171	3910	3468
Ostatni ból w klatce piersiowej	<72 h	<24 h	<24 h	<48 h
Objawy niedokrwienia			Tak	
Obniżenie ST	>1 mm	>1 mm		Tak, nie określone
Odwroćenie załamka T	1 mm	Tak		Tak, nie określone
Lek badany	Dalteparyna	Enoksaparyna	Enoksaparyna	Nadroparyna
Bolus	120 IU/kg SQ trzy razy dziennie (dzień 1-6)	1 mg/kg trzy razy dziennie	30 mg i.v.	86 aXaIU/kg
Wlew			1 mg/kg trzy razy dziennie	86 aXaIU/kg trzy razy dziennie
Czas trwania	7500 IU dzień 6-45	48 h – 8 dni	8 dni	G&: 6 dni Gr 2: 14 dni
Aspiryna	75-165 mg/dobę	100-325 mg/dobę	100-325 mg/dobę	100-325 mg/dobę

Grupa kontrolna							
Bolus UFH	5000 IU	5000 IU	70 IU/kg	5000 IU	5000 IU		
Wlew	1000 IU/h	1000 IU/h	15 IU/kg	1000 IU/h	1250 IU		
Aspiryna	75-165 mg/dobę	100-325 mg/dobę	100-325 mg/dobę	100-325 mg/dobę	100-325 mg/dobę		
Dodatkowe leczenie							
PCI	Wykluczone	Decyzja badacza	Nie <24 h	Decyzja badacza	Decyzja badacza		
CABG	Wykluczone	Decyzja badacza	Nie <24 h	Decyzja badacza	Decyzja badacza		
Skuteczność							
Pierwotny punkt końcowy	Zgon, MI, nawrót dławicy	Zgon, MI, nawrót dławicy	Zgon, MI, pilna rewaskularyzacja	Zgon, MI, oporna na leczenie dławica			
Czas oceny	Dzień 6 i 45	14 dni	Dzień 8 i 43	14 dni			
Definicja MI (CK lub CK-MB)	CK >2 x górna granica normy lub CK-MB >1 x górna granica normy	CK >2 x górna granica normy	CK-MB >1 x górna granica normy	CK-MB >2 x górna granica normy			
Definicja MI gdy PCI		CK >3 x górna granica normy	CK-MB >3 x górna granica normy				
Definicja MI gdy CABG		CK >5 x górna granica normy	CK-MB >5 x górna granica normy				

MI – zawał serca, UFH – heparyna niefrakcjonowana

Wyniki ostatnio przeprowadzonych badań klinicznych wskazują jednak, że postępowanie oparte na wnikliwej ocenie ryzyka, stosowanie nowoczesnych leków oraz wykonywanie zabiegów rewaskularyzacyjnych w wybranych grupach chorych, może przyczynić się do poprawy zarówno rokowania wczesnego, jak i odległego.

PATOFIZJOLOGIA

W ostatnich dziesięcioleciach dokonał się istotny postęp w zakresie poznawania i zrozumienia złożonych procesów zachodzących w przebiegu ACS. W skrócie, ACS są następstwem ostrego lub podostrego, pierwotnego zmniejszenia zaopatrzenia mięśnia sercowego w tlen, będącego następstwem pęknięcia blaszki miażdżycowej, któremu towarzyszy powstanie zakrzepu, kurcz naczyń i mikroembolizacja.

Pęknięcie i owrzodzenie blaszki miażdżycowej

Wykazano, że miażdżycy nie jest procesem ciągłym, zachodzącym w sposób liniowy, jest ona raczej chorobą, w której przebiegu następują po sobie fazy stabilizacji i niestabilności. Nagłe i nieprzewidywalne zmiany w zakresie objawów klinicznych wydają się być następstwem pęknięcia blaszki miażdżycowej. Blaszki podatne na pęknięcie są zbudowane z dużego rdzenia lipidowego, zawierają niewiele komórek mięśni gładkich, dużo makrofagów, cienką otoczkę włóknistą („czapeczkę”) zbudowaną z nieregularnie ułożonych włókien kolagenowych, a nagromadzenie czynników tkankowych jest w nich duże (15-18). Rdzeń lipidowy tworzy masę komórkową w obrębie macierzy kolagenowej blaszki. Do powstawania rdzenia lipidowego może dochodzić po obumarciu komórek piankowatych, w wyniku aktywnego rozpuszczania kolagenu przez metaloproteinazy, a nie jedynie w następstwie biernej akumulacji. Rdzeń lipidowy w podatnej na pęknięcie blaszce miażdżycowej zawiera dużo estrów cholesterolowych i wielonienasyconych kwasów tłuszczowych. Zawartość wielonienasyconych kwasów tłuszczowych na obwodzie pękniętych blaszek miażdżycowych jest mniejsza niż w środku blaszki. Proporcjonalna zawartość poszczególnych kwasów tłuszczowych w blaszce miażdżycowej może wpływać na lokalne gromadzenie się płytek krwi i tworzenie zakrzepu.

Pęknięcie blaszki miażdżycowej może być następstwem różnych kombinacji wymienionych poniżej zdarzeń:

Aktywne pęknięcie: związane prawdopodobnie z uwalnianiem z makrofagów enzymów proteolitycznych osłabiających czapeczkę włóknistą.

Bierne pęknięcie blaszki: związane z działaniem sił fizycznych na najsłabszy punkt otoczki włóknistej, punkt ten znajduje się zazwyczaj w najcieńszym jej miejscu, w którym blaszka przylega do „prawidłowej” ściany naczynia.

Podatność blaszki na pęknięcie może być uzależniona od napięcia powodowanego przez siły działające na ściany naczynia, jak również od lokalizacji, wielkości i składu rdzenia lipidowego oraz przepływu krwi oddziałującego na powierzchnię blaszki zwróconą do światła naczynia (16).

Poza pęknięciem blaszki miażdżycowej, jako jeden z mechanizmów prowadzących do wystąpienia ACS, wymienia się *owrządzenie blaszki*. Wydaje się, że do owrządzenia blaszki częściej dochodzi u kobiet, chorych z cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym; istnieją doniesienia wskazujące, że do owrządzenia blaszki dochodzi częściej w przypadkach istotnych zwężeń oraz w zmianach zlokalizowanych w prawej tętnicy wieńcowej (19,20). W niedawno przeprowadzonym badaniu, owrządzenie blaszki stwierdzono w 40% przypadków nagłych zgonów wieńcowych i w 25% przypadków ostrego zawału serca; zmianę tę wykrywano częściej u kobiet niż u mężczyzn. W przypadku pęknięcia blaszki, odsetek ten wynosił 37% u kobiet i 18% u mężczyzn (21,22). W przypadkach owrządzenia blaszki, powstający zakrzep przylega do jej powierzchni, natomiast gdy dochodzi do pęknięcia, zakrzep wnika w głębsze warstwy, aż do rdzenia lipidowego; w tej ostatniej sytuacji, gdy proces nie jest równoważony przez zjawisko pozytywnego remodelingu, może dochodzić do szybkiego powiększania się blaszki.

Zapalenie

W otoczce włóknistej stwierdza się zazwyczaj dużą zawartość kolagenu typu I, wytrzymuje on duże napięcia i jest odporny na rozerwanie. Otoczka włóknista jest jednak strukturą, której skład ulega dynamicznym zmianom prowadzącym do ustalenia pewnej równowagi pomiędzy modulowaną przez czynniki wzrostu syntezą kolagenu i jego rozkładem pod wpływem działania metaloproteinaz, wydzielanych przez aktywowane makrofagi. Do osłabienia otoczki, ułatwiającego jej rozerwanie, może dochodzić także w wyniku apoptozy komórek mięśni gładkich (23).

Wyniki badań patomorfologicznych jednoznacznie wskazują na istotną rolę nacieków z makrofagów w procesie pęknięcia blaszki miażdży-

cowej: ilość makrofagów w pękniętych blaszkach była 6-9-krotnie większa niż w blaszkach stabilnych (24). Obecność makrofagów, a także aktywowanych limfocytów T w miejscu pęknięcia blaszki, wskazuje na czynny proces zapalny. Limfocyty T mają zdolność uwalniania cytokin aktywujących makrofagi oraz stymulowania namnażania komórek mięśni gładkich (23). Uważa się, że makrofagi są komórkami produkującymi metaloproteinazy trawiące macierz zewnątrzkomórkową. *In vitro*, makrofagi powodują rozkład kolagenu uzyskanego z ludzkich otoczek włóknistych, proces ten jest blokowany przez inhibitory metaloproteinaz (23). Na obwodzie blaszki miażdżycowej stwierdza się także obecność mastocytów (25).

W badaniu histopatologicznym, przerost neointymy stwierdzono w 40% próbek, pobranych z niestabilnych blaszek miażdżycowych podczas zabiegów ateryktomii kierunkowej (26,27). Przerost neointymy, charakteryzujący się obecnością luźnej tkanki włóknistej i znaczną ilością macierzy zewnątrzkomórkowej, może być pobudzany przez prozapalne czynniki wzrostu uwalniane z komórek, zakrzepu lub z komórek mięśni gładkich.

Powstawanie zakrzepu

Do powstania zakrzepu dochodzi w miejscu pęknięcia lub owrzodzenia blaszki miażdżycowej. Zakrzep może prowadzić do szybkiego narastania stopnia zwężenia światła naczynia, aż do jego prawie całkowitego lub całkowitego zamknięcia. Rdzeń lipidowy, do którego odsłonięcia dochodzi w wyniku pęknięcia blaszki miażdżycowej, ma właściwości silnie trombogenne i zawiera więcej czynników tkankowych niż inne składniki blaszki (28). Ponadto, stwierdza się wyraźną zależność pomiędzy aktywnością czynników tkankowych i obecnością makrofagów (24). U chorych z niestabilną dusznicą bolesną stwierdza się znaczne nasilenie układowej aktywności prozakrzepowej monocytów.

Pewną rolę w powstawaniu zakrzepu mogą odgrywać także układowe czynniki prozakrzepowe, takie jak: hipercholesterolemia, fibrynogen, upośledzenie fibrynolizy i infekcje.

Stwierdzono, że u chorych z niestabilną dławicą piersiową dochodzi najczęściej do powstawania zakrzepów złożonych głównie z płytek krwi.

Zjawisko spontanicznej trombolizy może tłumaczyć występowanie incydentów przemijającego całkowitego/prawie całkowitego zamknięcia

naczynia, którym towarzyszy występowanie przejściowych objawów klinicznych lub zmian w EKG.

Powstały w miejscu pęknięcia blaszki miażdżycowej zakrzep może ulegać rozpadowi na mniejsze części, które niesione z prądem krwi mogą zamykać światło arterioli i naczyń włosowatych. Takie zatory płytkowe mogą być przyczyną powstawania małych ognisk martwicy (mikro-uszkodzeń, mikro-zawałów), do których może dochodzić przy zachowaniu drożności nasierdziowych tętnic wieńcowych.

Kurcz naczyń

Bogatopłytkowy zakrzep może uwalniać substancje powodujące kurcz naczyń, takie jak serotonina i tromboksan A₂ (29). Związki te mogą pobudzać kurcz naczyń w miejscu pęknięcia blaszki miażdżycowej lub w mikrokrążeniu.

Kurcz naczyń jest czynnikiem dominującym w dławicy Prinzmetala (*postać odmienna dławicy, variant angina*), w której dochodzi do przemijającego, nagłego kurczu segmentu tętnicy wieńcowej, nie poprzedzonego zwiększeniem zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen. Incydenty ostrego, pełnościennego niedokrwienia mięśnia sercowego są wywoływane przez lokalny kurcz tętnicy wieńcowej, prowadzący do istotnego zmniejszenia światła lub zamknięcia jednej lub więcej dużych tętnic nasierdziowych.

Mięsień sercowy

Badania histopatologiczne, przeprowadzone u chorych po przebytych ACS bez przetrwałego uniesienia odcinka ST, wykazują szerokie spektrum zmian w obszarze mięśnia sercowego zaopatrywanego przez tętnicę odpowiedzialną za niedokrwienie.

W niestabilnej dławicy piersiowej obraz mięśnia sercowego może być prawidłowy lub też stwierdza się różny zakres zmian o typie martwicy (zawał mięśnia sercowego). U niektórych chorych, w mięśniu sercowym zaopatrywanym przez tętnicę odpowiedzialną za niedokrwienie, występują lokalne ogniska martwicy komórkowej. Uważa się, że ogniska te powstają w wyniku powtarzanych incydentów embolizacji fragmentami zakrzepu (30-32).

Sercowa troponina T i troponina I są bardzo czułymi i swoistymi markerami martwicy mięśnia sercowego, oznaczenia ich stężeń są obecnie

badaniami z wyboru wykonywanymi u pacjentów z podejrzeniem ACS. Niewielkie obszary martwicy często nie są wykrywane w czasie rutynowo wykonywanych oznaczeń stężeń CK lub CK-MB, które mogą być prawidłowe lub jedynie nieznacznie podwyższone. Stwierdzenie zwiększonego stężenia troponiny sercowej, przy prawidłowym stężeniu CK-MB, uważa się za objaw minimalnego uszkodzenia mięśnia sercowego. Z wyodrębnienia takiej grupy chorych spośród pacjentów z ACS wynikają istotne implikacje praktyczne, ponieważ stanowią oni grupę o gorszym rokowaniu.

DIAGNOSTYKA

Objawy kliniczne

Objawy kliniczne stwierdzane w przebiegu ACS mogą być bardzo różnorodne.

Tradycyjnie wyróżnia się kilka postaci klinicznych dławicy piersiowej: przedłużone (>20 min) bóle wieńcowe w spoczynku, nowo pojawiające się (*de novo*) silne (klasy III CCS) bóle dławicowe lub nasilenie (bóle co najmniej III klasy CCS) dławicy piersiowej przebiegającej wcześniej w sposób stabilny (dławica narastająca, *crescendo angina*). Przedłużone bóle dławicowe stwierdza się u 80% chorych, natomiast dławicę *de novo* lub narastającą jedynie w 20% przypadków (33). Charakterystyka typowego bólu dławicowego jest dobrze znana i nie będzie tutaj omawiana.

Nierzadko objawy kliniczne ostrych zespołów wieńcowych są nietypowe. Częściej występują one u osób młodszych (25-40 lat) lub starszych (>75 roku życia), u chorych z cukrzycą i u kobiet. Nietypowe objawy niestabilnej dławicy piersiowej występują głównie w spoczynku, mogą przypominać objawy dyspeptyczne, bóle mogą być zlokalizowane w nadbrzuszu, mogą być kłujące lub mieć pewne cechy bólu opłucnowego. Objawem dławicy niestabilnej może być także narastająca duszność.

W wielośrodkowym badaniu klinicznym (*Multicenter Chest Pain Study*) ostre niedokrwienie mięśnia sercowego rozpoznano u 22% chorych, którzy zgłosili się do izby przyjęć z powodu ostrych lub kłujących bólów w klatce piersiowej, u 13% pacjentów z bólem o typie opłucnowym i jedynie u 7% chorych, u których ból w klatce piersiowej był możliwy do odtworzenia podczas uciskania klatki piersiowej (34).

Istotne trudności diagnostyczne mogą występować także w przypadkach dławicy naczynioskurczowej (dławica Prinzmetal, *variant angina*) stanowiącej jedną z postaci klinicznych niestabilnej choroby wieńcowej.

Badanie przedmiotowe

W badaniu przedmiotowym, obejmującym badanie klatki piersiowej, osłuchiwanie oraz pomiary tętna i ciśnienia tętniczego, najczęściej nie stwierdza się odchyłeń od stanu prawidłowego. Celem badania jest wykluczenie pozasercowych przyczyn bólów w klatce piersiowej, chorób serca nie związanych z niedokrwieniem (zapalenie osierdzia, wady zastawkowe), obecności płynu w jamie opłucnowej, a także poszukiwanie objawów niestabilności hemodynamicznej i dysfunkcji lewej komory.

Elektrokardiogram

Spoczynkowe badanie EKG ma podstawowe znaczenie w ocenie chorych z podejrzeniem ACS. Jest to przydatne badanie przesiewowe u chorych z nietypowymi objawami klinicznymi, często pozwalające na ustalenie innego rozpoznania, na przykład: zapalenia osierdzia, zatorowości płucnej lub kardiomiopatii. Optymalnie, badanie EKG powinno zostać wykonane w czasie trwania objawów klinicznych i porównane z zapisem wykonanym po ich ustąpieniu. Dużą wartość, zwłaszcza u chorych z wcześniej rozpoznawaną chorobą serca, np. przerostem lewej komory (34,35) lub po przeżytym zawale, ma porównanie wykonanego zapisu EKG z zapisem wcześniejszym. Obecność patologicznych załamków Q w obszarze przeżytego wcześniej zawału z dużym prawdopodobieństwem świadczy o istnieniu zaawansowanej miażdżycy naczyń wieńcowych, nie musi jednak wskazywać na aktualną niestabilność.

Najbardziej typowymi objawami niestabilnej choroby wieńcowej są zmiany odcinka ST i załamka T (36,37). Stwierdzenie obniżenia odcinka ST >1 mm (0.1 mV), w co najmniej dwóch sąsiednich odprowadzeniach, przy współistnieniu typowych objawów klinicznych, z dużym prawdopodobieństwem wskazuje na rozpoznanie niestabilnej dławicy piersiowej. Podobne znaczenie ma stwierdzenie odwrócenia załamków T >1 mm w odprowadzeniach z dominującym załamkiem R, jest to jednak objaw mniej swoisty. Obecność głębokich, symetrycznych, odwróconych załamków T w odprowadzeniach znad ściany przedniej, często jest objawem istotnego, proksymalnego zwężenia gałęzi przedniej zstępującej lewej tętnicy wieńcowej.

Nieswoiste zmiany odcinka ST i załamka T (<0.1 mV) mają mniejszą wartość diagnostyczną. W badaniu *Multicenter Chest Pain Study*, takie

nieswoiste zmiany w zapisie EKG często stwierdzano u chorych, u których rozpoznanie niestabilnej choroby wieńcowej zostało następnie wykluczone.

W czasie incydentów niedokrwienia dochodzi czasami do wystąpienia przemijającego bloku odnogi pęczka Hisa.

Należy pamiętać, że całkowicie prawidłowy elektrokardiogram u chorego, u którego występują podejrzane objawy kliniczne, nie wyklucza możliwości istnienia ACS. W kilku badaniach klinicznych, u około 5% chorych z prawidłowym zapisem EKG, wypisanych z izby przyjęć, rozpoznano ostatecznie ostry zawał serca lub niestabilną dławicę piersiową (38-40). Jednakże, uzyskanie całkowicie prawidłowego zapisu EKG, wykonanego w czasie bólu w klatce piersiowej, powinno skierować uwagę lekarza w kierunku poszukiwania innych przyczyn dolegliwości chorego.

Uniesienie odcinka ST wskazuje na pełnościennie niedokrwienie spowodowane zamknięciem tętnicy wieńcowej. Przetrwale uniesienie odcinka ST jest typowe dla ewolucji zawału serca. Przemijające uniesienie odcinka ST może być stwierdzane w ACS, a zwłaszcza w przypadkach anginy Prinzmetal.

W celu rozpoznania lub wykluczenia występowania zmian odcinka ST w czasie nawracających incydentów bólu w klatce piersiowej, przydatne jest ciągle monitorowanie zmian odcinka ST w wielu odprowadzeniach.

Biochemiczne markery uszkodzenia mięśnia sercowego

Sercowa troponina T lub troponina I są markerami martwicy mięśnia sercowego, których oznaczanie jest obecnie zalecane. Są one bardziej swoiste i wiarygodne w porównaniu do tradycyjnie oznaczanych enzymów, takich jak kinaza kreatynowa (CK) lub jej izoenzym MB (CK-MB). Uważa się, że jakiegokolwiek zwiększenie stężenia sercowej troponiny T lub I jest objawem nieodwracalnego uszkodzenia komórek mięśnia sercowego. W takiej sytuacji, zgodnie z najnowszymi, wspólnymi wytycznymi ESC i ACC (5,41), stwierdzenie współistnienia niedokrwienia mięśnia sercowego (ból w klatce piersiowej, zmiany odcinka ST) powinno przemawiać za rozpoznaniem zawału serca.

Kompleks troponiny składa się z trzech różnych białek strukturalnych (troponiny I, C i T); znajduje się on w cienkich włóknach aparatu kurczliwego, zarówno w tkance mięśni szkieletowych, jak i mięśnia sercowego. Rola tego kompleksu polega na regulacji zależnych od wapnia

interakcji pomiędzy miozyną i aktyną. Izoformy sercowe wszystkich trzech troponin są kodowane przez różne geny, co pozwala na ich identyfikację przy użyciu przeciwciał monoklonalnych umożliwiających rozpoznanie różniących się sekwencji aminokwasów (41,42). Izoformy sercowe troponiny T i I występują jedynie w komórkach mięśnia sercowego, dlatego zwiększenie ich stężenia jest swoistym objawem uszkodzenia miokardium, a ich oznaczanie stanowi obecnie nowy „złoty standard” w diagnostyce ACS (43). W przypadkach „fałszywie dodatniego” zwiększenia stężenia CK-MB, na przykład po urazie obejmującym mięśnie szkieletowe, oznaczenie stężenia troponin pozwala na potwierdzenie lub wykluczenie zmian w mięśniu sercowym.

U chorych z zawałem serca, do wstępnego zwiększenia stężenia troponin w surowicy, związanego z ich uwolnieniem z cytozolu, dochodzi po 3-4 godzinach. Zwiększone stężenie troponin, związane z rozkładem białek aparatu kurczliwego, utrzymuje się przez okres 1-2 tygodni.

Stwierdzenie istotnego, proporcjonalnego zwiększenia stężenia troponin, powyżej wartości prawidłowych stwierdzanych u osób zdrowych, pozwala na rozpoznanie uszkodzenia mięśnia sercowego u około 30% chorych z objawami niestabilnej dławicy piersiowej i prawidłowym stężeniem CK-MB.

Warto pamiętać, że do zwiększenia stężenia troponin w surowicy może dochodzić także w innych zagrażających życiu stanach, przebiegających z bólem w klatce piersiowej, takich jak tętniak rozwarstwiający aorty lub zatorowość płucna. Stany te powinny zawsze być uwzględniane w rozpoznaniu różnicowym.

Należy podkreślić, że wykonanie pojedynczego pomiaru stężenia troponin przy przyjęciu chorego do szpitala jest niewystarczające, ponieważ u 10-15% chorych zwiększenie stężenia troponin stwierdza się dopiero w kolejnych badaniach. W celu potwierdzenia lub wykluczenia uszkodzenia mięśnia sercowego, konieczne jest wykonanie kolejnych oznaczeń stężenia troponin sercowych w surowicy krwi w ciągu pierwszych 6-12 godzin po przyjęciu chorego do szpitala oraz po każdym kolejnym silnym bólu w klatce piersiowej. W przypadku gdy ostatni ból w klatce piersiowej wystąpił wcześniej niż 12 godzin przed pierwszym oznaczeniem troponin, przy braku innych wskaźników klinicznych, można zrezygnować z wykonywania drugiego pomiaru.

Do zwiększenia stężenia troponin sercowych dochodzi także w przypadku uszkodzenia mięśnia sercowego o etiologii innej niż niedokrwienność, np. u chorych z zapaleniem mięśnia sercowego, ciężką niewydolnością serca, zatorowością płucną lub podczas stosowania leków o działaniu kardiotoksycznym (44-46). Wyników tych nie należy traktować jako fałszywie dodatnie, lecz raczej jako rezultat czułości testu.

Rzeczywiste wyniki fałszywie dodatnie uzyskiwano podczas oznaczania troponiny T u chorych z miopatią mięśni szkieletowych lub przewlekłą niewydolnością nerek. Fałszywie dodatnie wyniki oznaczeń troponiny I uzyskiwano w wyniku interakcji immunologicznych z włóknami fibryny lub przeciwciałami heterofilnymi (47-50). Obecnie stosowane testy immunologiczne w zasadzie eliminują możliwość otrzymania wyników fałszywie dodatnich, jednak należy liczyć się z ich uzyskaniem w pojedynczych przypadkach.

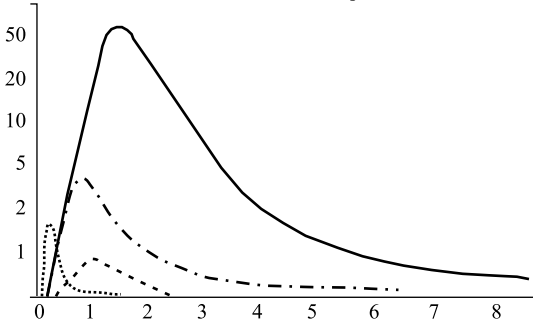
Nie ma podstaw aby mówić o większej wartości oznaczania jednej z troponin. Różnice obserwowane w różnych badaniach klinicznych można tłumaczyć przede wszystkim różnicami w zakresie kryteriów włączenia, metod pobierania próbek krwi oraz stosowaniem testów o różnych wartościach odcięcia. Zestawy do oznaczania troponiny T oferowane są tylko przez jednego producenta, natomiast troponina I może być oznaczana zestawami wytwarzanymi przez wiele firm.

We wspólnych wytycznych ESC i ACC, zaleca się określanie wartości odcięcia stężeń troponin dla rozpoznania zawału serca na podstawie 99 percentyla poziomów zdrowej grupy kontrolnej, a nie w oparciu o porównanie ze stężeniem CK-MB. Dopuszczalny błąd precyzji (współczynnik wariancji) dla 99 percentyla w każdym z testów powinien wynosić $\leq 10\%$. Każde laboratorium powinno systematycznie określać własny zakres wartości referencyjnych. Jak wykazano, wartości odcięcia dla stężeń troponiny T mieszczące się w granicach pomiędzy 0.01 i 0.03 $\mu\text{g} \cdot \text{l}^{-1}$ najczęściej wiązały się z niekorzystnym rokowaniem w ACS (51,52). W przypadku troponiny I, wartości odcięcia powinny zostać ustalone w oparciu o wyniki badań klinicznych przeprowadzonych oddzielnie dla każdego z dostępnych testów do jej oznaczania. Wyniki uzyskane podczas stosowania jednego testu nie mogą być automatycznie odnoszone do innych zestawów do oznaczania troponiny I. Niewielkie lub umiarkowane zwiększenie stężenia troponin wydaje się być związane z największym wczesnym ryzykiem u chorych z ACS (53).

W przypadku stabilizacji stanu klinicznego pacjenta z ACS bez uniesienia odcinka ST, ustalenie rozpoznania i rozpoczęcie leczenia może nastąpić z opóźnieniem. Fakt ten może nie mieć aż tak istotnego znaczenia, jak w przypadku zawału serca z uniesieniem odcinka ST. Mimo tego, oznaczanie markerów biochemicznych w miejscu badania przyczynia się do szybszego ustalenia rozpoznania, istotnego z punktu widzenia rozpoczęcia właściwej terapii.

Testy wykonywane w miejscu badania, to oznaczenia, które można wykonać bezpośrednio przy łóżku chorego lub w jego sąsiedztwie, np. w izbie przyjęć, oddziale diagnostyki bólów w klatce piersiowej lub w oddziale intensywnej opieki kardiologicznej. Wykonywanie oznaczeń w miejscu badania jest uzasadnione, ponieważ pozwala na szybsze uzyskanie wyników. Testy te powinny być dostępne wówczas, gdy nie jest możliwe uzyskanie wyników z laboratorium centralnego w ciągu 45-60 minut (54). Odczytanie wyniku testu nie wymaga ani specjalnych umiejętności, ani długiego szkolenia. Testy mogą więc być wykonywane przez wiele osób z personelu medycznego, które zostały odpowiednio przeszkolone. Jednak większość z dostępnych zestawów to testy jakościowe, których odczyt odbywa się na zasadzie oceny wzrokowej, a więc wynik badania jest uzależniony od osoby odczytującej. Potencjalnym ograniczeniem omawianych testów jest fakt, że ocena wzrokowa pozwala jedynie na ustalenie czy wynik jest ujemny, czy dodatni, natomiast nie umożliwia uzyskania informacji dotyczącej stężenia określonego markera we krwi. Staranne odczytywanie wyniku, przestrzeganie zaleconego czasu odczytu oraz zapewnienie dobrego oświetlenia, ma najistotniejsze znaczenie dla eliminacji możliwości błędnego odczytania wyniku, zwłaszcza w przypadkach granicznego wiązania przeciwciał. Nawet najslabsze zabarwienie próbki należy interpretować jako wynik dodatni.

Rozkład czasowy uwalniania różnych markerów uszkodzenia mięśnia sercowego przedstawiono na rycinie 1. Do zwiększenia stężenia mioglobiny dochodzi względnie wcześniej, natomiast podwyższenie stężenia CK-MB i troponin obserwowane jest później. U chorych z dużym obszarem zawału, zwiększone stężenie troponin może utrzymywać się przez okres 1-2 tygodni, co może utrudniać rozpoznawanie nawracających incydentów martwicy (ponownych zawałów) u chorych po niedawno przeżytym zawale serca. W tych przypadkach, badaniami bardziej przydatnymi do rozpoznania ponownego zawału są oznaczenia stężeń CK-MB i mioglobiny.



Ryc. 1. Rozkład czasowy uwalniania różnych markerów biochemicznych uszkodzenia mięśnia sercowego. = wczesne uwalnianie mioglobiny lub izoform CK-MB; - - - - = troponina sercowa po „mikrozawale”; - · - · - = CK-MB po ostrym zawale serca; — = troponina sercowa po „klasycznym” ostrym zawale serca.

AMI (acute myocardial infarction) – ostry zawal serca

żenie troponiny T lub I, a następnie – gdy wynik badania przy przyjęciu jest prawidłowy – powtórzyć oznaczenia po 6-12 godzinach.

3. Stężenie mioglobiny i/lub CK-MB można oznaczyć u chorych z krótko trwającymi objawami (<6 godzin) w celu wczesnego rozpoznania zawału serca oraz u pacjentów z nawracającym niedokrwieniem po niedawno przeżytym zawale serca (<2 tygodni) w celu rozpoznania ponownego zawału.

Poziom wiarygodności: A

Zalecenia

U chorych z podejrzeniem ostrej postaci choroby wieńcowej:

1. Należy wykonać spoczynkowe badanie EKG oraz rozpocząć ciągłe monitorowanie zmian odcinka ST w wielu odprowadzeniach (w przypadkach, gdy ciągłe monitorowanie odcinka ST nie jest możliwe, należy wykonywać częste rejestracje EKG).
2. Przy przyjęciu należy oznaczyć stę-

OCENA RYZYKA

U chorych z potwierdzonym rozpoznaniem ACS, dalsze postępowanie powinno być uzależnione od oceny ryzyka progresji choroby do zawału serca lub zgonu.

Chorzy z ACS stanowią grupę niejednorodną, różniącą się w zakresie występujących objawów klinicznych, rozległości i zaawansowania zmian miażdżycowych, a także „ostrego ryzyka zakrzepowego” (czyli prawdopodobieństwa szybkiej progresji choroby do zawału serca) (55). Wybór właściwej metody leczenia u danego pacjenta wymaga dokonywania powtarzanej oceny ryzyka kolejnych incydentów. Ocena ryzyka powinna być dokonana wcześniej, w momencie ustalenia wstępnego rozpoznania lub przyjęcia chorego do szpitala, w oparciu o dostępne dane kliniczne i wyniki łatwych do wykonania badań laboratoryjnych. Ocenę wstępną należy modyfikować w oparciu o obraz kliniczny, elektrokardiograficzne objawy niedokrwienia, wyniki badań laboratoryjnych oraz ocenę funkcji lewej komory serca. Poza wiekiem chorego oraz wywiadem dotyczącym wcześniejszego przebiegu choroby wieńcowej, kluczowe elementy oceny ryzyka stanowią wyniki badania przedmiotowego, rejestracje EKG oraz parametry biologiczne.

Czynniki ryzyka

Zaawansowany wiek i płeć męska są czynnikami warunkującymi cięższy przebieg choroby wieńcowej i w związku z tym zwiększają ryzyko niekorzystnego rokowania. Występowanie objawów choroby wieńcowej w przeszłości, na przykład dławicy o ciężkim lub długotrwałym przebiegu lub przebyty wcześniej zawał serca, także zwiększają ryzyko kolejnych incydentów. Innymi czynnikami ryzyka są: dysfunkcja lewej komory lub niewydolność serca, a także cukrzyca i nadciśnienie tętnicze. Faktycznie, większość uznanych czynników ryzyka rozwoju choroby niedokrwiennej serca jest także wskaźnikiem gorszego rokowania w przypadkach niestabilnej dławicy piersiowej (56).

Objawy kliniczne

Z punktu widzenia rokowania, istotną wartość mają informacje dotyczące objawów klinicznych oraz czasu, który upłynął od ich wystąpienia, jak również dane dotyczące występowania bólów spoczynkowych oraz odpowiedzi na stosowane leczenie (56-58). Klasyfikacja zaproponowana przez

Braunwalda, oparta na powyższych danych klinicznych, dotycząca oceny rokowania, jest stosowana w opracowaniach naukowych w celu określenia charakterystyki badanych populacji (57,59,60). Jednak, w celu dokonania wyboru optymalnej metody postępowania, należy uwzględnić także inne wskaźniki ryzyka (56,58).

Elektrokardiogram

Elektrokardiogram ma podstawowe znaczenie nie tylko dla ustalenia rozpoznania, ale dla oceny rokowania. U chorych, u których stwierdza się obniżenie odcinka ST, ryzyko wystąpienia kolejnych incydentów wieńcowych jest większe niż u pacjentów z izolowanym odwróceniem załamka T, którzy z kolei są obciążeni większym ryzykiem w porównaniu do osób z prawidłowym zapisem EKG przy przyjęciu (61,62). Niektórzy autorzy kwestionują wartość prognostyczną izolowanego odwrócenia załamka T (63).

Standardowy, spoczynkowy zapis EKG nie odzwierciedla w dostateczny sposób dynamicznej natury zakrzepicy wieńcowej i niedokrwienia mięśnia sercowego. Niemal dwie trzecie wszystkich incydentów niedokrwiennych, występujących u chorych z niestabilną chorobą wieńcową, przebiega w sposób bezobjawowy i dlatego rzadko są one wykrywane przy pomocy standardowego badania EKG. Większą wartość może mieć monitorowanie zmian odcinka ST, prowadzone podczas rejestracji metodą Holtera, jednak ograniczenie tej metody stanowi brak możliwości analizy zapisu na bieżąco i dostępność wyników dopiero kilkanaście godzin lub dni po rejestracji.

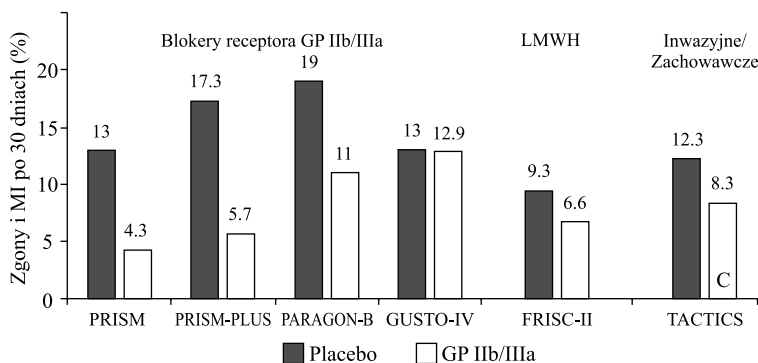
Metodą z wyboru jest ciągle, komputerowe monitorowanie 12 odprowadzeń EKG. W badaniach, w których wykorzystywano ciągle monitorowanie EKG wykazano, że u 15-30% chorych z niestabilną chorobą wieńcową występują przemijające zmiany odcinka ST, wśród których najczęściej obserwowane jest jego obniżenie. W tej grupie chorych ryzyko wystąpienia kolejnych incydentów wieńcowych jest zwiększone. Monitorowanie zmian odcinka ST dostarcza dodatkowych informacji prognostycznych, stanowiących uzupełnienie danych uzyskanych na podstawie spoczynkowego EKG i innych powszechnie ocenianych parametrów klinicznych (64-69).

Po 30 dniach obserwacji, odsetek zgonów/zawałów serca wynosił 9.5% w grupie chorych, u których występowały >0-2 incydenty niedokrwienia w ciągu doby. Odsetek ten wynosił 12.7% i 19.7%, odpowiednio w grupach, w których stwierdzono występowanie >2-5 i >5 incydentów w ciągu doby (70).

Markery uszkodzenia mięśnia sercowego

Chorzy z niestabilną dławicą piersiową, u których stwierdza się zwiększenie stężenia troponiny w surowicy mają gorsze rokowanie krótkoterminowe i odległe w porównaniu do pacjentów z prawidłowym stężeniem troponiny (71-73). Stwierdzenie obecności w surowicy markerów uszkodzenia mięśnia sercowego, a zwłaszcza troponin sercowych, po wystąpieniu incydentu wieńcowego, wskazuje na zwiększone ryzyko zawału serca (ponownego zawału) i zgonu sercowego (74-84). Każde wykrywalne zwiększenie stężenia troponiny w surowicy wiąże się ze zwiększeniem ryzyka zgonu i ponownego zawału. Ryzyko nowych incydentów koreluje także ze stężeniem troponiny w surowicy (80,85). Jak wynika z obserwacji *Lindahl* i współpracowników, duże zwiększenie stężenia troponiny wiąże się ze znaczną śmiertelnością odległą, upośledzeniem funkcji lewej komory serca, lecz jedynie z umiarkowanym ryzykiem ponownego zawału (86). Zwiększenie ryzyka związane z podwyższeniem stężenia troponiny w surowicy jest niezależne od występowania innych czynników ryzyka, takich jak zmiany odcinka ST stwierdzone w EKG spoczynkowym lub podczas ciągłego monitorowania EKG, czy też obecność markerów reakcji zapalnej w surowicy (87,88). Testy troponinowe wykonywane w miejscu badania są przydatne do ustalenia krótkoterminowego ryzyka u chorych z ACS.

Ponadto, wyodrębnienie spośród chorych z niestabilną chorobą wieńcową grupy pacjentów, u których stwierdza się zwiększone stężenie troponin



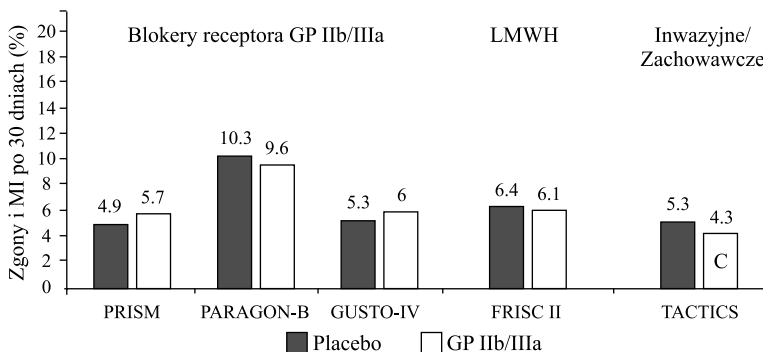
Ryc. 2. Zgon lub zawał serca u pacjentów ze zwiększonym stężeniem troponin we współczesnych badaniach klinicznych

w surowicy (cTnT lub cTnI) ma istotne znaczenie z punktu widzenia wyboru metody leczenia. Wyniki ostatnio przeprowadzonych badań wskazują, że chorzy, u których stwierdza się zwiększone stężenie troponin w surowicy, odnoszą szczególne korzyści ze stosowania heparyn drobnocząsteczkowych, blokerów receptora glikoproteinowego IIb/IIIa i leczenia inwazyjnego. Korzyści takich nie stwierdzono w grupie chorych bez zwiększonego stężenia troponin w surowicy (81,89-92). (Ryciny 2 i 3.)

Markery reakcji zapalnej

W niektórych doniesieniach, zwiększone stężenie fibrynogenu i białka C-reaktywnego uznawano za wskaźniki zwiększonego ryzyka u chorych z ACS, jednak dostępne dane na ten temat nie są jednoznaczne (86, 93-95).

W badaniu FRISC, podwyższone stężenie fibrynogenu wiązało się ze zwiększeniem krótkoterminowego i odległego ryzyka zgonu i/lub zawału serca. Wartość prognostyczna stężenia fibrynogenu w surowicy była niezależna od zmian w EKG i stężenia troponiny (93). W badaniu TIMI III, zwiększone stężenie fibrynogenu wiązało się z większą częstością występowania incydentów niedokrwiennych podczas pobytu w szpitalu, natomiast nie stwierdzono zależności pomiędzy stężeniem fibrynogenu, a występowaniem zgonów i zawałów serca w okresie 42-dniowej obserwacji (94).



Ryc. 3. Zgon lub zawał serca u pacjentów z ujemnym testem troponinowym we współczesnych badaniach klinicznych. Oznaczenia jak na ryc. 2

Wartość prognostyczna zwiększonego stężenia białka C-reaktywnego wydaje się być największa u chorych z objawami uszkodzenia mięśnia sercowego (60,93). Wyniki niektórych badań wskazują, że podwyższone stężenie białka C-reaktywnego wydaje się być przede wszystkim markerem zwiększonego ryzyka zgonu w okresie obserwacji długoterminowej, natomiast podwyższone stężenie fibrynogenu wiązało się ze zwiększeniem ryzyka zarówno zawału serca, jak i zgonu (90,92,93,96).

Istnieje silna zależność pomiędzy stężeniem troponiny T i białka C-reaktywnego a długoterminowym ryzykiem wystąpienia zgonu sercowego. Troponina T i białko C-reaktywne są niezależnymi czynnikami ryzyka; ich wartość prognostyczna zwiększa się w przypadku współistnienia obu parametrów, jak również innych markerów klinicznych.

Zwiększone stężenie mózgowego peptydu natriuretycznego (*brain natriuretic peptide* – BNP) i interleukiny-6 (IL-6) przy przyjęciu do szpitala, wykazuje silny związek ze śmiertelnością zarówno krótko-, jak i długoterminową (97).

Ponadto, zwiększone stężenie IL-6 wydaje się być wskaźnikiem pozwalającym na wyodrębnienie grupy chorych, którzy odniosą szczególną korzyść zarówno z wczesnego leczenia inwazyjnego, jak i długotrwałej terapii przeciwzakrzepowej (98). U chorych z ACS obserwowano także wczesne zwiększenie stężenia rozpuszczalnych międzykomórkowych cząsteczek adhezyjnych (*soluble intercellular adhesion molecules* – sICAM-1) i interleukiny-6. Przeprowadzenie dokładniejszych badań oceniających znaczenie tych markerów może dostarczyć dodatkowych informacji dotyczących patogenezы ACS (99).

Markery procesu zakrzepowego

Związek pomiędzy nasileniem wytwarzania trombiny i niekorzystnym rokowaniem w przypadkach niestabilnej dławicy piersiowej wykazano w niektórych, lecz nie we wszystkich, z przeprowadzonych badań (100,101).

Niedobór białka C, białka S, oporność na aktywne białko C a także niedobór antytrombiny stanowią zaburzenia układu krzepnięcia, których występowanie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Dotychczas nie wykazano jednak związku żadnego z tych zaburzeń ze zwiększonym ryzykiem występowania ACS.

W badaniach populacyjnych oraz u chorych z niestabilną dławicą piersiową wykazano związek zmniejszenia aktywności fibrynolitycznej ze zwiększeniem ryzyka przyszłych incydentów wieńcowych (102-105). Istnieją doniesienia, z których wynika, że zwiększenie stężenia PAI-1 przyczynia się do wzrostu ryzyka wystąpienia kolejnych incydentów wieńcowych u chorych po zawale serca (106). Zwiększone stężenia D-dimeru stwierdzano u chorych z niestabilną dławicą piersiową oraz z ostrym zawałem serca (107). Dotychczas przeprowadzono niewiele dużych badań klinicznych dotyczących oceny aktywności fibrynolitycznej i jej związku ze stężeniem białek ostrej fazy u pacjentów z niestabilną chorobą wieńcową. Obecnie nie zaleca się oceny czynników krzepnięcia w celu stratyfikacji ryzyka lub wyboru metody leczenia u chorych z niestabilną dławicą piersiową.

Badanie echokardiograficzne

Ocena funkcji skurczowej lewej komory ma duże znaczenie rokownicze u chorych z chorobą niedokrwinną serca; parametr ten może być w prosty i dokładny sposób określony na podstawie badania echokardiograficznego. W czasie niedokrwienia często można stwierdzić przemijającą hipokinezę lub akinezę pewnych segmentów ściany lewej komory, ustępującą po uzyskaniu poprawy ukrwienia. Stwierdzenie dysfunkcji lewej komory lub innej współistniejącej patologii serca, na przykład stenozy aortalnej lub kardiomiopatii przerostowej, ma ważne znaczenie zarówno dla rokowania, jak i wyboru metody dalszego postępowania.

Badanie wysiłkowe przed wypisem ze szpitala

Test wysiłkowy, wykonywany po uzyskaniu stabilizacji stanu chorego, przed wypisem ze szpitala, ma ważne znaczenie dla potwierdzenia rozpoznania choroby niedokrwiennej serca, a także dla oceny średnio- i długoterminowego ryzyka wystąpienia kolejnych incydentów wieńcowych.

Wartość rokownicza ujemnego wyniku testu wysiłkowego jest duża (108-111). Parametry określające wydolność mięśnia sercowego mają co najmniej taką samą wartość rokowniczą, jak parametry dotyczące niedokrwienia, a łączna ocena tych danych dodatkowo zwiększa ich wartość rokowniczą (108,110,111). Istotna część chorych nie jest w stanie wykonać testu wysiłkowego; fakt ten już sam w sobie świadczy o gorszym rokowaniu.

Zastosowanie jednej z metod obrazowania, na przykład scyntygrafii perfuzyjnej lub echokardiografii obciążeniowej, dodatkowo zwiększa czułość i swoistość dokonywanej oceny rokowania, co ma szczególne znaczenie u kobiet. Nadal brak jest dużych, długoterminowych badań klinicznych oceniających wartość prognostyczną echokardiografii obciążeniowej u chorych po przebytych incydencie niestabilnej choroby wieńcowej (112-115).

Koronarografia

Koronarografia pozwala na uzyskanie najbardziej wartościowych informacji dotyczących istnienia i zaawansowania choroby niedokrwiennej serca. U pacjentów z chorobą wielonaczyniową lub zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej istnieje większe ryzyko poważnych incydentów sercowych (116). Ocena angiograficzna zmiany odpowiedzialnej za niedokrwienie oraz innych zmian w naczyniach wieńcowych ma podstawowe znaczenie przy kwalifikacji chorego do przeszłokornej angioplastyki wieńcowej. Ryzyko zabiegu jest większe w przypadku zmian rozsianych, długich, uwapnionych, o dużej krzywiznie i krętym przebiegu, jednak największe ryzyko angioplastyki istnieje w przypadku stwierdzenia ubytków kontrastowania się naczynia, świadczących o istnieniu zakrzepu w świetle tętnicy wieńcowej.

Zalecenia dotyczące oceny ryzyka

Ocena ryzyka powinna być precyzyjna, wiarygodna i, w miarę możliwości, prosta, szybka do przeprowadzenia i tania. Zaleca się ocenę następujących parametrów:

A. Wskaźniki ryzyka zakrzepowego, tzn. ostrego ryzyka

- a) Nawrót bólu w klatce piersiowej
- b) Obniżenie odcinka ST
- c) Dynamiczne zmiany odcinka ST
- d) Zwiększenie stężenia troponin sercowych
- e) Zakrzep w badaniu angiograficznym

B. Wskaźniki już istniejącej choroby, tzn. ryzyka odległego

B1) Wskaźniki kliniczne

- a) Wiek
- b) Wywiad przebytego zawału serca, CABG, cukrzycy, niewydolności serca, nadciśnienia tętniczego

B2) Wskaźniki biologiczne

- a) Zaburzenia funkcji nerek (zwiększenie stężenia kreatyniny lub zmniejszenie klirensu kreatyniny)
- b) Markery reakcji zapalnej, zwiększenie stężenia CRP, fibrynogenu, IL-6

B3) Wskaźniki angiograficzne

- a) Dysfunkcja lewej komory
- b) Zaawansowanie choroby niedokrwiennej serca

Poziom wiarygodności dla wszystkich wskaźników: A

LECZENIE

Informacje dotyczące różnych metod leczenia przedstawione w tym rozdziale są oparte na wynikach wielu badań klinicznych lub meta-analiz, których zestawienie przedstawiono w tabeli 5. Omówionych zostanie pięć metod leczenia: stosowanie leków przeciwniedokrwianych, przeciwtrombinowych i przeciwplatekcyjnych, leczenie fibrynolityczne i rewaskularyzacja wieńcowa.

Leki przeciwniedokrwienne

Stosowanie leków z tej grupy prowadzi do zmniejszenia zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen (w wyniku zwolnienia czynności serca, obniżenia ciśnienia tętniczego lub zmniejszenia kurczliwości lewej komory) lub do rozszerzenia naczyń krwionośnych.

Beta-blokery

Dane potwierdzające korzystny wpływ stosowania beta-blokerów u chorych z niestabilną dławicą piersiową pochodzą z ograniczonej liczby randomizowanych badań klinicznych. Są one także oparte na przesłankach patofizjologicznych oraz doświadczeniach dotyczących stosowania tej grupy leków u chorych ze stabilną chorobą wieńcową i świeżym zawałem serca. Beta-blokery w sposób kompetycyjny blokują działanie katecholamin. U chorych z ACS bez uniesienia odcinka ST, podstawowy korzystny efekt stosowania beta-blokerów wynika z działania tych leków na receptory beta-1, co prowadzi do zmniejszenia zużycia tlenu przez mięsień sercowy.

Pierwsze z przeprowadzonych badań dotyczących stosowania beta-blokerów u pacjentów z ostrą chorobą wieńcową dotyczyły niewielkich grup

chorych i nie były randomizowane. Efekty stosowania beta-blokerów w porównaniu z placebo u chorych z niestabilną dławicą piersiową oceniano w trzech randomizowanych badaniach klinicznych, przeprowadzonych na zasadzie podwójnie ślepej próby (117,118). Wyniki meta-analizy wskazują, że stosowanie beta-blokerów wiązało się z 13% zmniejszeniem ryzyka względnego progresji choroby do zawału serca (119). W badaniach tych, dotyczących względnie niewielkich grup pacjentów, nie wykazano istotnego wpływu stosowania beta-blokerów na śmiertelność u chorych z niestabilną dławicą piersiową. Istotny wpływ stosowania tych leków na śmiertelność wykazano jednak w większym badaniu randomizowanym dotyczącym chorych ze świeżym lub niedawno przeżytym zawałem serca (120).

Stosowanie beta-blokerów jest zalecane u chorych z ACS, jeżeli nie ma przeciwwskazań do tego leczenia; u chorych z dużym ryzykiem leki te powinny być podawane dożylnie (*poziom wiarygodności: B*). Nie ma danych wskazujących na korzystniejsze efekty stosowania któregośkolwiek z beta-blokerów u chorych z niestabilną chorobą wieńcową. W przypadku istnienia wątpliwości dotyczących tolerancji leku, na przykład u chorych ze współistniejącą chorobą płuc lub dysfunkcją lewej komory, przy rozpoczynaniu terapii wskazane jest stosowanie leków o krótkim czasie działania. Przy rozpoczynaniu dożylnego leczenia beta-blokerem wskazane jest częste monitorowanie parametrów życiowych i, najlepiej, ciągłe monitorowanie EKG. Następnie, należy rozpocząć doustne podawanie beta-blokera, dążąc do zwolnienia czynności serca do 50-60 uderzeń na minutę. Beta-blokerów nie należy stosować u chorych z istotnym upośledzeniem przewodzenia przedsionkowo-komorowego, wywiadem astmy oskrzelowej lub ostrej dysfunkcji lewej komory (121).

Nitraty

Stosowanie nitratów u chorych z niestabilną dławicą piersiową opiera się przede wszystkim na przesłankach patofizjologicznych i doświadczeniach klinicznych. Korzystne efekty stosowania nitratów i podobnie działających grup leków, takich jak syndoniminy, wynikają z ich wpływu na krążenie obwodowe i wieńcowe. Najważniejsze znaczenie ma prawdopodobnie działanie polegające na rozszerzaniu naczyń żylnych, co prowadzi do zmniejszenia obciążenia wstępnego i objętości późnorozkurczowej lewej komory, czego konsekwencją jest zmniejszenie zużycia tlenu przez mięsień sercowy. Nitraty powodują także rozszerzenie prawidłowych i zmienionych

miażdżycowo tętnic wieńcowych, zwiększając przepływ w krążeniu obocznym i zmniejszając agregację płytek.

Przeprowadzone badania dotyczące stosowania nitratów u chorych z niestabilną dławicą piersiową dotyczyły małych grup chorych i miały charakter obserwacyjny (121-123). Nie ma danych pochodzących z randomizowanych, kontrolowanych placebo badań klinicznych, potwierdzających korzystny wpływ stosowania tej grupy leków wynikający z łagodzenia objawów klinicznych lub też ze zmniejszania częstości występowania poważnych incydentów sercowych. W randomizowanym badaniu klinicznym, do którego włączono jedynie 40 pacjentów, porównywano efekty stosowania nitratów w postaci preparatów do podawania dożylnego, doustnego i podjęzykowego. W badaniu tym nie stwierdzono istotnej różnicy w zakresie wpływu stosowanych preparatów na łagodzenie objawów klinicznych (124).

W innym, małym badaniu randomizowanym, porównano wpływ stosowania nitrogliceryny podawanej dożylnie i podjęzykowo, nie stwierdzając istotnej różnicy w zakresie efektów stosowania badanych postaci leku (125). Nie ma danych pochodzących z kontrolowanych badań klinicznych pozwalających na ustalenie optymalnego dawkowania i czasu trwania terapii.

Dożylnie stosowanie nitratów należy rozważyć, przy braku przeciwwskazań, u hospitalizowanych chorych z ACS (*poziom wiarygodności: C*). Dawkę leku należy zwiększać aż do ustąpienia objawów klinicznych lub wystąpienia działań niepożądanych (zwłaszcza bólów głowy i hipotonii). Stosowanie nitratów w sposób ciągły ogranicza zjawisko tolerancji zależne zarówno od stosowanej dawki leku, jak i od czasu leczenia (126-128).

Po ustąpieniu objawów klinicznych należy rozpocząć leczenie doustne z zastosowaniem nitratów w sposób zapewniający zachowanie odpowiednich przerw w podawaniu leku. Postępowaniem alternatywnym może być stosowanie leków o podobnym do nitratów działaniu, takich jak syndoniminy lub leki aktywujące kanały potasowe.

Leki aktywujące kanały potasowe

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu, przeprowadzonym na zasadzie podwójnie ślepej próby w grupie 5126 chorych (badanie IONA: *Impact of Nicorandil in Angina*) wykazano, że stosowanie nikorandylu (10 mg trzy razy dziennie przez 2 tygodnie, a następnie 20 mg trzy razy dziennie przez 1.6 roku) prowadziło do zmniejszenia śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, liczby

zawałów serca nie zakończonych zgonem i nie planowanych hospitalizacji z powodu dławicy piersiowej z 15.5% w grupie placebo do 13.1% w grupie nikorandyłu [wskaźnik ryzyka (*hazard ratio* – HR): 0.83, (95% przedział ufności (*confidence interval* – CI): 0.72-0.97), P = 0.014]. Jednak nie obserwowano istotnego zmniejszenia śmiertelność z powodu choroby wieńcowej i liczby zawałów serca nie zakończonych zgonem (5.2% vs 4.2%, HR: 0.79 (95%CI: 0.61-1.02), P = 0.068) (129). Nie są dostępne dane dotyczące stosowania nikorandyłu w ACS.

Blokery kanału wapniowego

Blokery kanału wapniowego są lekami o działaniu rozszerzającym naczynia. Niektóre z nich wykazują także istotny, bezpośredni wpływ na przewodzenie przedsionkowo-komorowe i częstość akcji serca.

Istnieją trzy grupy blokerów kanału wapniowego różniące się budową chemiczną i właściwościami farmakologicznymi, są to: dihydropirydyny (np. nifedypina), benzotiazepiny (np. diltiazem) i fenyloalkiloaminy (np. werapamil). Leki z każdej z grup różnią się pod względem siły działania rozszerzającego naczynia, zmniejszania kurczliwości mięśnia sercowego i wpływu na przewodzenie przedsionkowo-komorowe. Blok przedsionkowo-komorowy może wystąpić podczas stosowania fenyloalkiloamin. Nifedypina i amlodypina wykazują najsilniejsze działanie rozszerzające naczynia, natomiast jest ono najłabsze podczas stosowania diltiazemu. Wszystkie grupy blokerów kanału wapniowego mają podobne działanie rozszerzające naczynia wieńcowe.

Przeprowadzono kilka małych badań randomizowanych, w których oceniano wpływ stosowania blokerów kanału wapniowego u chorych z niestabilną dławicą piersiową. Wykazano w nich porównywalną z beta-blokerami skuteczność antagonistów wapnia w zakresie łagodzenia objawów klinicznych (130,131).

W największym badaniu randomizowanym – *the Holland Interuniversity Trial* (HINT) badano działanie nifedypiny i metoprololu według schematu: *2x2 factorial design* (118). Pomimo, że różnice nie były istotne statystycznie, obserwowano trend w kierunku zwiększenia ryzyka zawału serca lub nawrotu dławicy w grupie leczonej nifedypiną (w porównaniu z placebo), natomiast leczenie metoprololem lub metoprololem i nifedypiną wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka tych incydentów. W jednym badaniu, pacjenci hospitalizowani z powodu niestabilnej dławicy piersiowej byli wypisywani ze szpitala z zaleceniem przyjmowania beta-blokera lub diltiazemu, czas obserwacji wynosił w tym badaniu 51 miesięcy (132). W grupie otrzymującej diltiazem stwierdzono nieistotne statystycznie zwiększenie skorygowanego odsetka zgonów (33% vs 20%) oraz ryzyka ponownych hospitalizacji lub zgonu

(HR: 1.4). W dwóch innych badaniach stosowanie diltiazemu wydawało się mieć niewielki efekt korzystny (133,134).

Wyniki meta-analizy dotyczącej wpływu stosowania blokerów kanału wapniowego na występowanie zgonów i zawałów serca nie zakończonych zgonem u chorych z niestabilną dławicą piersiową wskazują, że stosowanie tej grupy leków nie zapobiega wystąpieniu ostrego zawału serca ani nie zmniejsza śmiertelności (135). Wyniki kilku analiz połączonych danych z badań obserwacyjnych wskazują, że stosowanie krótkodziałających preparatów nifedypiny może w sposób zależny od dawki wpływać na zwiększenie śmiertelności u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca (136,137). Z drugiej strony, istnieją dane wskazujące na ochronną rolę stosowania diltiazemu u chorych z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST (138) (*poziom wiarygodności: C*).

Stosowanie blokerów kanału wapniowego łagodzi objawy kliniczne u chorych już otrzymujących nitraty i beta-blokery; leki te znajdują zastosowanie u niektórych pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania beta-blokerów oraz w grupie chorych z dławicą naczynioskurczową. Nifedypiny i innych dihydropirydyn nie należy stosować bez jednoczesnego podawania beta-blokera. Należy unikać stosowania antagonistów wapnia u pacjentów z istotnym upośledzeniem funkcji lewej komory lub przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

Leki przeciwtrombinowe

Powstanie zakrzepu w świetle tętnicy wieńcowej odgrywa podstawową rolę w patofizjologii ACS. Zakrzep jest zbudowany z fibryny i płytek krwi.

Zahamowanie powstawania zakrzepu lub ułatwienie jego rozpuszczenia jest możliwe w wyniku stosowania:

- leków hamujących trombinę: bezpośrednio (hirudyna) lub pośrednio (heparyna niefrakcjonowana lub heparyny drobnocząsteczkowe)
- leków przeciwplatek (aspiryna, tikopidyna, blokery receptora GP IIb/IIIa)
- lub leków fibrynolitycznych.

Heparyna niefrakcjonowana i heparyny drobnocząsteczkowe

Stosowanie heparyny niefrakcjonowanej jako leku przeciwtrombinowego zalecano w poprzednich wytycznych dotyczących leczenia niestabilnej dławicy piersiowej i zawału bez uniesienia odcinka ST. Dane wskazujące na

skuteczność stosowania heparyny niefrakcjonowanej u tych chorych są jednak mniej przekonujące niż w przypadku innych metod leczenia (139). W praktyce klinicznej, utrzymanie stężenia terapeutycznego, zapewniającego skuteczne działanie przeciwtrombinowe heparyny, jest ograniczone przez trudny do przewidzenia stopień wiązania się leku z białkami osocza (proces ten jest nasilany w wyniku reakcji ostrej fazy). Heparyna wykazuje ponadto mniejszą skuteczność działania na zakrzep bogatopłytkowy i trombinę związaną z zakrzepem.

Leczenie heparyną bez aspiryny prowadziło do zmniejszenia częstości nawrotu dławicy/zawału serca i zgonu (jako złożonego punktu końcowego) w porównaniu z placebo (względne zmniejszenie ryzyka: 0.29), względne zmniejszenie ryzyka w wyniku stosowania aspiryny w tym samym badaniu wynosiło w porównaniu z placebo 0.56. Nie obserwowano istotnie większego działania ochronnego skojarzonego leczenia heparyną i aspiryną (140). Wstępne zmniejszenie ryzyka uzyskane w wyniku stosowania heparyny nie utrzymywało się po przerwaniu podawania leku (efekt odbicia). Nie ma w związku z tym danych potwierdzających utrzymywanie się ochronnego wpływu stosowania heparyny.

W meta-analizie dotyczącej oceny wpływu dołączenia heparyny do leczenia aspiryną u chorych z niestabilną dławicą piersiową (sześć badań randomizowanych), odsetek zgonów lub zawałów serca w grupie leczonej aspiryną i heparyną wynosił 7.9%, natomiast w grupie, w której stosowano samą aspirynę 10.3% (bezwzględne zmniejszenie ryzyka (*absolute risk reduction* – ARR) = 2.4%, stosunek szans (*odds ratio* – OR): 0.74 (95% CI: 0.5-1.09), P = 0.10) (139) (*poziom wiarygodności: B*).

Przedstawione wyniki nie dostarczają jednoznacznych dowodów potwierdzających korzystny wpływ dołączenia heparyny do leczenia aspiryną, jednak należy podkreślić, że duże badania kliniczne, o odpowiedniej mocy statystycznej nie zostały dotychczas przeprowadzone. Pomimo tego, w wytycznych dotyczących postępowania klinicznego zaleca się skojarzone stosowanie heparyny niefrakcjonowanej i aspiryny.

Heparyny drobnocząsteczkowe (*low molecular weight heparins* – LMWH) charakteryzują się większą zdolnością inaktywacji czynnika Xa w stosunku do czynnika IIa (aktywność antytrombinowa) w porównaniu z heparyną niefrakcjonowaną. Ponadto, LMWH wykazują mniejszą wrażliwość na płytkowy czynnik 4, mają bardziej przewidywalne działanie przeciwzakrzepowe i rzadziej wywołują trombocytopenię. Leki te mogą być podawane podskórnie w dawkach określanych na podstawie masy ciała,

Tabela 2 Zgony i zawały serca nie zakończone zgonem

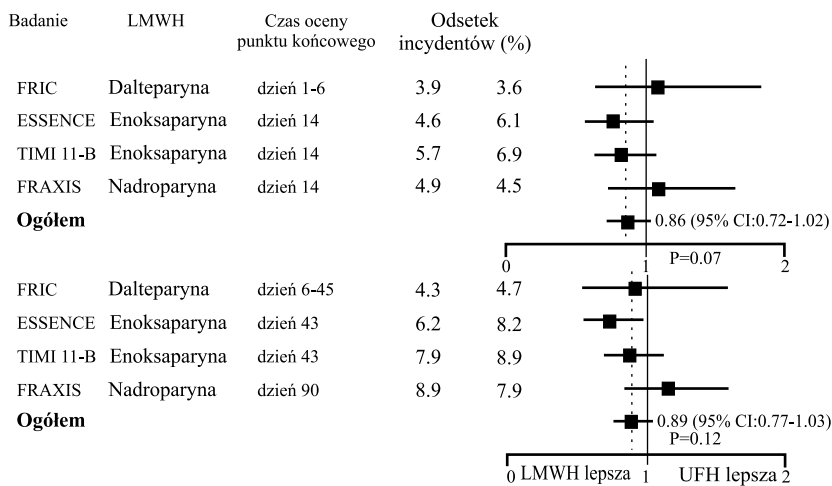
	Czas oceny punktu końcowego	LMWH	LMWH	UFH	OR	95% CI
Krótkoterminowy						
FRIC	0-6 dni	Dalteparyna	3.9	3.6	1.07	0.63-1.8
ESSENCE	14 dni	Enoksaparyna	4.6	6.1	0.75	0.55-1.02
TIMI-11B	14 dni	Enoksaparyna	5.7	6.9	0.81	0.63-1.05
FRAXIS	14 dni	Nadroparyna	4.9	4.5	1.08	0.72-1.62
Ogółem					0.86	0.72-1.02
Długoterminowy						
FRISC	6-45 dni	Dalteparyna	4.3	4.7	0.92	0.54-1.57
ESSENCE	43 dni	Enoksaparyna	6.2	8.2	0.73	0.56-0.96
TIMI-11B	43 dni	Enoksaparyna	7.9	8.9	0.88	0.7-1.11
FRAXIS	90 dni	Nadroparyna	8.9	7.9	1.16	0.85-1.58
Ogółem					0.89	0.77-1.03

OR (*odds ratio*) – stosunek szans

a podczas ich stosowania nie jest konieczna kontrola parametrów krzepnięcia. Pomimo pewnych różnic w działaniu farmakologicznym i czasie półtrwania, wszystkie dostępne LMWH wykazują podobną skuteczność w zapobieganiu i leczeniu zakrzepicy żyłnej. Przeprowadzono kilka badań klinicznych, w których porównywano efekty stosowania LMWH i placebo lub heparyny niefrakcjonowanej i placebo w grupie chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi leczonych aspiryną.

Korzystniejszy efekt stosowania LMWH w porównaniu z placebo u chorych leczonych aspiryną oraz wygodę prowadzenia tego leczenia przez dłuższy czas wykazano w badaniu FRISC. W badaniu tym porównywano

Zgony i zawały po 30 dniach obserwacji



Ryc. 4. Porównanie skuteczności heparyn drobnocząsteczkowych (LMWH) i heparyny niefrakcjonowanej (UFH) u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi. Stosunek szans i 95% przedziały ufności

efekty stosowania dalteparyny i placebo w grupie chorych z niestabilną dławicą piersiową lub zawałem serca bez uniesienia ST leczonych aspiryną (141).

W czterech badaniach randomizowanych porównywano efekty stosowania czterech różnych LMWH i heparyny niefrakcjonowanej. Dane dotyczące protokołów tych badań, kryteriów włączenia oraz badanych leków przedstawiono w tabeli 1, natomiast najważniejsze wyniki podsumowano w tabeli 2.

Wyniki meta-analizy danych z czterech omawianych badań nie dostarczają przekonujących dowodów wskazujących na istnienie różnic w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania LMWH i heparyny niefrakcjonowanej (142). Wyniki omawianej meta-analizy wskazują natomiast, że przewlekłe stosowanie LMWH wiązało się z istotnym zwiększeniem ryzyka poważnych krwawień (OR = 2.26 (95% CI: 1.63-3.41), $P < 0.0001$).

Podsumowując, można stwierdzić, że istnieją przekonujące dane potwierdzające większą skuteczność stosowania LMWH niż placebo u chorych leczonych aspiryną (141) (*poziom wiarygodności: A*). W dwóch badaniach wykazano większą skuteczność LMWH (enoksaparyny) w porównaniu do heparyny niefrakcjonowanej podawanej u chorych w ostrej fazie choroby (55,143,144) (ryc. 4). Uzyskane wyniki utrzymywały się po roku obserwacji (145). Można zatem stwierdzić, że leczenie wszystkimi LMWH jest co najmniej tak samo skuteczne, jak stosowanie heparyny niefrakcjonowanej (*poziom wiarygodności: A*). Jednak w dwóch bezpośrednich badaniach porównawczych (dotyczących wystąpienia złożonego punktu końcowego, określonego jako: zgon/zawał serca/nawrót dławicy), wykazano większą skuteczność enoksaparyny niż heparyny niefrakcjonowanej.

Za stosowaniem LMWH przemawia wiele względów praktycznych, takich jak: łatwość podawania, bardziej przewidywalne działanie przeciw-trombinowe, brak konieczności monitorowania leczenia oraz podobny profil bezpieczeństwa, jak w przypadku heparyny niefrakcjonowanej. Wyniki badań obserwacyjnych wskazują, że stosowanie LMWH w skojarzeniu z blokerami receptora glikoproteinowego IIb/IIIa (badania NICE) (146) jest postępowaniem o podobnym profilu bezpieczeństwa, jak stosowanie w tym skojarzeniu heparyny niefrakcjonowanej. Wyniki randomizowanego badania klinicznego, dotyczącego umiarkowanie licznej grupy chorych (n=750), wskazują na większe bezpieczeństwo i skuteczność stosowania enoksaparyny w porównaniu do heparyny niefrakcjonowanej w grupie chorych otrzymujących eptifibatid (INACT). Mniej jest natomiast danych potwierdzających korzyści z przewlekłego stosowania LMWH w warunkach ambulatoryjnych.

Bezpośrednie inhibitory trombiny

W badaniu GUSTO IIb porównywano efekty stosowania bezpośredniego inhibitora trombiny – hirudyny i heparyny u chorych z ostrym zespołem wieńcowym nie otrzymujących leczenia fibrynolitycznego. Większą skuteczność stosowania hirudyny stwierdzono jedynie we wczesnym okresie obserwacji (24 godziny i 7 dni), natomiast różnica stwierdzona po 30 dniach nie była znamienna statystycznie (147).

W badaniu OASIS-2 porównywano efekty stosowania większej dawki hirudyny podawanej przez 72 godziny i heparyny niefrakcjonowanej. Po 7 dniach terapii, odsetek zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz nowych zawałów serca wynosił w grupie leczonej heparyną niefrakcjonowaną 4.2% i 3.6% w grupie

otrzymującej hirudynę ($P = 0.077$). W leczonych grupach stwierdzono różnicę w zakresie występowania poważnych krwawień (1.2% vs 0.7%), jednak nie obserwowano różnic dotyczących występowania krwawień zagrażających życiu i udarów mózgowych (148).

Wyniki zbiorczej analizy danych z badań pilotowych do badania OASIS-1, badania OASIS-2 i GUSTO IIb, wskazują na 22% zmniejszenie ryzyka względnego wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub zawału serca po 72 godzinach, 17% po 7 dniach i 10% po 35 dniach (147,148). (*Poziom wiarygodności: B*). Statystycznie istotne różnice dotyczą wyników uzyskanych po 72 godzinach i 7 dniach, natomiast wyniki obserwacji 35-dniowej są graniczne ($P = 0.057$).

Hirudyna jest lekiem zaakceptowanym do leczenia chorych z trombocytopenią poheparynową. Żaden z preparatów hirudyny stosowany u pacjentów z ACS nie jest leczeniem standardowym.

Postępowanie w przypadku wystąpienia powikłań krwotocznych podczas stosowania leków przeciwtrombinowych

Postępowaniem wystarczającym w przypadku wystąpienia mniejszych krwawień jest zazwyczaj przerwanie leczenia. W przypadku większych krwawień, gdy dochodzi do pojawienia się krwiopłucia, smolistych stolców lub krwawienia wewnątrzczaszkowego, konieczne może być podanie antagonistów heparyny. Ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowych w mechanizmie „efektu z odbicia” należy oceniać indywidualnie u każdego chorego.

Działanie przeciwwakrzepowe i prokrwotoczne heparyny niefrakcjonowanej może być hamowane podaniem równomolarnego stężenia siarczanu protaminy. Związek ten neutralizuje aktywność anty-IIa, jednak ma działanie jedynie częściowo neutralizujące aktywność anty-Xa heparyny drobnocząsteczkowej.

Leki przeciw płytkowe

Aspiryna

Kwas acetylosalicylowy hamuje działanie cyklooksygenazy-1 i blokuje powstawanie tromboksanu A2. W ten sposób dochodzi do zahamowania zależnej od tego mechanizmu agregacji płytek. W trzech badaniach klinicznych w sposób jednoznaczny wykazano, że stosowanie aspiryny prowadzi do zmniejszenia liczby zgonów i zawałów serca u chorych z niestabilną dławicą piersiową (140,149,150). Wyniki meta-analizy wskazują, że dawki 75-150 mg są skuteczniejsze niż dawki większe. U chorych z ostrym

zawałem serca, leczenie przeciwplatek (głównie aspiryna) prowadziło do zmniejszenia liczby incydentów naczyniowych na 1000 leczonych chorych (151). Poza wczesnymi korzystnymi efektami obserwowanymi w tych badaniach, kontynuowanie podawania aspiryny pozwalało także na uzyskanie korzystnych efektów odległych. Działania niepożądane z przewodu pokarmowego występują względnie rzadko podczas stosowania małych dawek aspiryny. Istnieje jednak kilka przeciwwskazań do stosowania kwasu acetylosalicylowego: czynny wrzód trawienny, miejscowe krwawienia i skaza krwotoczna. Występowanie uczulenia na aspirynę jest zjawiskiem rzadkim.

Leczenie aspiryną jest zalecane u wszystkich chorych z podejrzeniem ostrego zespołu wieńcowego bez przeciwwskazań to tej terapii (*Poziom wiarygodności: A*), leczenie to powinno być kontynuowane w ramach terapii przewlekłej (*Poziom wiarygodności: A*).

Antagoniści receptora dla ADP: Tienopirydyny

Tiklopidyna i klopidoogrel hamują działanie ADP, co prowadzi do zahamowania agregacji płytek. Efekty stosowania tiklopidyny oceniano tylko w jednym badaniu klinicznym (152), jednak objawy nietolerancji tego leku, takie jak zaburzenia żołądkowo-jelitowe i reakcje uczuleniowe, wydają się występować względnie często. Podczas stosowania tiklopidyny mogą także wystąpić neutropenia lub trombocytopenia. Obecnie tiklopidyna jest zastępowana klopidoogrelem.

Efekty stosowania klopidoogrelu w grupie chorych z ACS leczonych aspiryną (75-325 mg) oceniano w dużym badaniu klinicznym (CURE), do którego włączono 12 562 chorych (153). Chorzy przyjęci do szpitala w ciągu 24 godzin od wystąpienia objawów klinicznych, u których stwierdzono zmiany w zapisie EKG lub zwiększenie stężenia enzymów sercowych, byli randomizowani do leczenia klopidoogrelem (dawka nasycająca 300 mg, a następnie 75 mg raz dziennie) lub podawania placebo przez czas wynoszący średnio 9 miesięcy. W grupie leczonej klopidoogrelem obserwowano istotne zmniejszenie pierwotnego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca nie zakończony zgonem lub udar) z 11.4% do 9.3% (ARR=2.1%, ryzyko względne: 0.80; 95% CI: 0.72-0.90); $P < 0.001$). W grupie leczonej klopidoogrelem obserwowano także zmniejszenie poszczególnych składowych punktu końcowego, przy czym największa różnica dotyczyła częstości występowania zawałów serca [ARR=1.5%, ryzyko względne: 0.77; (95% CI: 0.67-0.89)]. Odsetek przypadków występowania nawrotu niedokrwienia w czasie wstępnej hospitalizacji uległ istotnemu ($P=0.007$) zmniejszeniu z 2.0% do 1.4% (ARR=0.6%,

ryzyko względne 0.68; 95% CI: 0.52-0.90), jednak nie różnił się istotnie po wypisaniu ze szpitala (7.6% w obu grupach). Poważne krwawienia występowały istotnie częściej w grupie leczonej kłopidogrelem (3.7% vs 2.7%, (+1%, ryzyko względne: 1.38; (95% CI: 1.13-1.67); P=0.001); liczba chorych wymagających przetoczenia jednej lub dwóch jednostek krwi była większa w grupie leczonej kłopidogrelem, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (2.8% vs 2.2%, P=0.02). Poważne krwawienia występowały z podobną częstością we wczesnym okresie terapii (<30 dni), jak i później (>30 dni po randomizacji) (odpowiednio: 2.0% i 1.7%). Mniejsze krwawienia obserwowano istotnie częściej w grupie leczonej kłopidogrelem, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (5.1% vs 2.4%, P<0.001). Do rewaskularyzacji wieńcowej zakwalifikowano nieco mniej chorych leczonych kłopidogrelem (3.6% vs 3.69%). Niemniej jednak, warte omówienia wydają się być wyniki obserwacji grupy 1822 chorych otrzymujących kłopidogrel, u których wykonano CABG. W całej grupie chorych po CABG nie stwierdzono zwiększenia częstości występowania poważnych krwawień (1.3% vs 1.1%). Jednak w grupie 912 pacjentów, którzy nie przegrali przyjmowania badanego leku na 5 dni przed operacją, odsetek poważnych krwawień był większy u chorych otrzymujących kłopidogrel (9.6% vs 6.3%, P=0.06).

Zarówno w grupie otrzymującej placebo, jak i leczonej kłopidogrelem, ryzyko wystąpienia krwawień zwiększało się proporcjonalnie do stosowanej dawki aspiryny. Podczas stosowania następujących dawek aspiryny: ≤100 mg, 100-300 mg i >300 mg, odsetek poważnych krwawień wynosił w grupie otrzymującej placebo odpowiednio: 2.0%, 2.2% i 4.0%, a w grupie leczonej kłopidogrelem: 2.5%, 3.5% i 3.9%.

Zarówno w badaniu CURE, jak i w *Anti Platelet Trialist's Collaboration*, nie obserwowano korzystniejszych efektów leczenia podczas stosowania większych dawek aspiryny. W związku z tym zaleca się stosowanie kłopidogrelu w skojarzeniu z podtrzymującymi dawkami aspiryny wynoszącymi ≤100 mg.

Zalecenia

U chorych z ACS zaleca się podawanie kłopidogrelu zarówno w ostrej fazie choroby, jak i przez co najmniej 9-12 miesięcy terapii przewlekłej (*poziom wiarygodności: B*). Decyzja o stosowaniu tego leczenia powinna być podejmowana w oparciu o indywidualną ocenę ryzyka i stanu klinicznego. Kłopidogrel powinien być podawany chorym kierowanym na angiografię, chyba że istnieje duże prawdopodobieństwo, iż zostaną oni zakwalifikowani do pilnego zabiegu operacyjnego (w ciągu 5 dni).

Stosowanie klopidogrelu, zarówno w stanach ostrych, jak i w terapii przewlekłej, zaleca się także u chorych nie tolerujących aspiryny (CAPRIE) (154) oraz u osób po implantacji stentu (155) (*poziom wiarygodności: B*).

Blokery receptora glikoproteinowego IIb/IIIa

Aktywowane receptory GP IIb/IIIa łączą się za pośrednictwem cząsteczek fibrynogenu, które tworzą mostki pomiędzy aktywowanymi płytkami i w ten sposób powstaje bogatopłytkowy zakrzep. Działanie leków bezpośrednio blokujących receptory glikoproteinowe IIb/IIIa oceniano w różnych sytuacjach klinicznych, w których płytki krwi odgrywają istotną rolę. Przeprowadzone badania dotyczyły chorych poddawanych przezskórnym interwencjom wieńcowym, dotyczyły pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrych zespołów wieńcowych, a także chorych z ostrym zawałem serca otrzymujących leczenie fibrynolityczne.

U pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi dokładnie przebadano działanie czterech leków z grupy blokerów receptora GP IIb/IIIa, przeznaczonych do podawania dożylnego. Abciximab jest przeciwciałem monoklonalnym, zaliczanym do nieswoistych blokerów receptora GP IIb/IIIa. Lek ten silnie wiąże się z receptorem, a zahamowanie agregacji płytek jest odwracalne po dłuższym czasie od zaprzestania jego podawania. Eptifibatid jest cyklicznym peptydem wybiórczo blokującym receptory GP IIb/IIIa. Czas półtrwania tego leku jest krótki, a zahamowanie agregacji płytek utrzymuje się jedynie przez okres 2-4 godzin po jego podaniu. Tirofiban jest małą cząsteczką niebiałkową, którego budowa przypomina trójpeptydową sekwencję fibrynogenu. Blokuje on receptory w sposób szybki (5 minut), wybiórczy i łatwo odwracalny (4 do 6 godzin). Lamifiban jest syntetycznym, niebiałkowym, wybiórczym blokerem receptora GP IIb/IIIa, o czasie półtrwania wynoszącym około 4 godzin.

Ostatnio przeprowadzone są także badania dotyczące zastosowania doustnych blokerów receptora GP IIb/IIIa, takich jak: orbofiban, sibrafiban, ledrafiban i innych (156).

Zastosowanie blokerów receptora GP IIb/IIIa u chorych poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej

U chorych poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej (*Percutaneous coronary intervention* – PCI) jednoczesne podawanie blokerów receptora GP IIb/IIIa zmniejsza częstość występowania powikłań zakrzepo-

wych, a zwłaszcza okołozabiegowego zawału serca (badania: EPIC, CAPTURE, EPILOG, EPISTENT, RESTORE, IMPACT II, ESPRIT) (157).

W większości z tych badań obserwowano istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia pierwotnego punktu końcowego, określonego jako: zgon, zawał serca lub ponowna interwencja dotycząca poddanego zabiegowi naczynia. Wyniki meta-analizy dotyczącej danych ze wszystkich badań z abciximabem także wskazują na zmniejszenie śmiertelności u chorych, którym podawano abciximab w czasie lub po wykonaniu PCI.

W badaniu TARGET porównano efekty stosowania dwóch blokerów receptora GP IIb/IIIa: abciximabu i tirofibanu w czasie PCI, w grupie chorych z ACS (163). Efekty leczenia abciximabem wydawały się być korzystniejsze od efektów podawania tirofibanu ocenianych po 30 dniach: (zgon i zawał serca: 6.3% vs 9.3%, $P=0.04$) i po 6 miesiącach (7.1% vs 9.6%, $P=0.04$). Jednak po roku obserwacji uzyskane różnice nie były istotne statystycznie.

W oparciu o powyższe obserwacje, stosowanie blokera receptora GP IIb/IIIa zaleca się u wszystkich chorych z ACS poddawanych PCI (*poziom wiarygodności: A*). Dożylne podawanie leku należy kontynuować przez okres 12 godzin (abciximab) i 24 godzin (eptifibatid, tirofiban) po zabiegu.

Zastosowanie blokerów receptora glikoproteinowego IIb/IIIa w ostrych zespołach wieńcowych

Efekty stosowania blokerów receptora GP IIb/IIIa, razem z aspiryną i „standardową” terapią heparyną niefrakcjonowaną u chorych z ACS, oceniano w 7 dużych, randomizowanych badaniach klinicznych, takich jak: CAPTURE, PRISM, PRISM-PLUS, PURSUIT, PARAGON-A, PARAGON-B, GUSTO IV ACS (164, 165-169) (tabele 3 i 4).

Abciximab. Efekty stosowania abciximabu u chorych z ACS oceniano w dwóch dużych badaniach klinicznych. Do badania CAPTURE włączono 1265 chorych z oporną na leczenie niestabilną dławicą piersiową kierowanych na PCI. Lek podawano przez okres około 24 godzin przed zabiegiem i przez około 1 godzinę po zabiegu (164). W badaniu GUSTO IV ACS oceniano natomiast efekty stosowania abciximabu u chorych z ACS, u których wykonania wczesnej rewaskularyzacji zdecydowanie nie zalecano. Do badania włączono 7800 chorych (169).

Tirofiban. Do badania PRISM włączono 3232 chorych z dławicą spoczynkową występującą w okresie krótszym niż 24 godziny przed randomizacją i zmianami w EKG sugerującymi niedokrwienie lub chorobą wieńcową w wywiadzie (165).

Do badania PRISM-PLUS kwalifikowano pacjentów z nieco większym ryzykiem, byli to chorzy z niestabilną dławicą piersiową, niedokrwieniem w EKG, u których

Tabela 3

	CAPTURE	PRISM	PRISM-PLUS	PARAGON-A	PURSUIT	PARAGON-B	GUSTO-IV ACS
1	2	3	4	5	6	7	8
Czas rekrutacji	1993-1995	1994-1996	1994-1996	1995-1996	1995-1997	1998-1999	1998-2000
Liczba chorych	1265	3232	1915	2282	10948	5225	7800
Ostatni ból w klatce piersiowej	<48 h	<24 h	<12 h	<12 h	<24 h	<12 h	<24 h
Objawy niedokrwienia							
Obniżenie ST	Tak	>1 mm	>1 mm	>0.5 mm	>0.5 mm	>0.5 mm	>0.5 mm
Odwroćcie załamka T	Tak	Tak	>1 mm	>0.5 mm	>0.5 mm	>0.5 mm	>0.5 mm
Zwiększenie stężenia CK-MB	>2 x górna granica normy	Tak	Tak	Nie	>normy	>normy	Nie
Zwiększenie stężenia troponiny						>normy	>normy
Lek badany	Abciximab	Tirofiban	Tirofiban	Lamifiban	Eptifibatid	Lamifiban	Abciximab
Bolus	0.25 mg/kg	0.6 µg/kg	0.4 µg/kg	300 µg lub 750 µg	180 µg/kg	500 µg	250 µg/kg
Wlew	10 µg/kg/min	0.15 µg/kg/min	0.1 µg/kg/min	1 lub 5 µg/kg/min	1.3 lub 2 µg/kg/min	1.0-2.0 µg/kg/min	0.125 µg/kg/min

Heparyna	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Czas w/lewu	> 1 h po PTCA	48 h	48-96 h	72-100 h	72-96 h	72-120 h	24 h lub 48 h	Tak
Aspiryna	250 mg – minimum 50 mg	300-325 mg	325 mg	75-325 mg	80-325 mg	150-325 mg	150-325 mg	Tak
Grupa kontrolna								
Aspiryna	250 mg – minimum 50 mg	300-325 mg	325 mg	75-325 mg	80-325 mg	150-325 mg	150-325 mg	Tak
Heparyna	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Dodatkowe leczenie								
PCI	Wszyscy chorzy	Nie wykonywano	Gdy wskazania po koronarografii	Decyzja badacza	Decyzja badacza	Decyzja badacza	Nie wykonywano	Tak
CABG	Gdy trudne PTCA	Odradzane <48 h	48-96 h po RDZ	Odradzane <24 h	Decyzja badacza	Decyzja badacza	Odradzane <48 h	Tak

1	2	3	4	5	6	7	8
Skuteczność							
Pierwotny punkt końcowy	Zgon/MI/pownowna interwencja	Zgon/MI/pownowna interwencja	Zgon/MI/pownowna interwencja	Zgon/MI	Zgon/MI	Zgon/MI	Zgon/MI
Czas oceny	30 dni	48 h	7 dni	30 dni	30 dni	30 dni	30 dni
Definicja MI (CK lub CK-MB)	3 x górna granica normy	2 x górna granica normy	2 x górna granica normy	2 x górna granica normy	1 x górna granica normy	2 x górna granica normy	3 x górna granica normy
Definicja MI gdy PCI			3 x górna granica normy		3 x górna granica normy	3 x górna granica normy	3 x górna granica normy
Definicja MI gdy CABG						5 x górna granica normy	

Tabela 4

	Lek badany	%	OR	95% CI
1	2	3	4	5
Zgon lub MI po 120 h				
PRISM	Tirofiban	3	0.77	0.53-1.13
	Placebo	3.9		
PRISM-PLUS	Tirofiban	4.1	0.56	0.36-0.87
	Placebo	7.2		
PARAGON-A	Lamifiban	4.5	0.75	0.43-1.32
	Placebo	5.9		
PURSUIT	Eptifibatid	8.6	0.83	0.72-0.95
	Placebo	10.1		
PARAGON-B	Lamifiban	5.7	0.93	0.74-1.17
	Placebo	6.1		
GUSTO-IV ACS	Abciximab 24 h	3.2	0.85	0.63-1.15
	Abciximab 48 h	3.4	0.92	0.69-1.23
	Placebo	3.7		
Wszystkie	Lek (n = 15 562)	5.9	0.84	0.85-0.99
	Placebo (n = 11 489)	7.3		
Zgon lub MI po 30 dniach				
PRISM	Tirofiban	5.8	0.8	0.6-1.06
	Placebo	7.1		
PRISM-PLUS	Tirofiban	8.7	0.7	0.5-0.98
	Placebo	11.9		
PARAGON-A	Lamifiban	11.6	0.99	0.68-1.44
	Placebo	11.7		

Tabela 4 cd.

1	2	3	4	5
PURSUIT	Eptifibatid	14.2	0.89	0.79-1.00
	Placebo	15.7		
PARAGON-B	Lamifiban	10.6	0.92	0.77-1.09
	Placebo	11.5		
GUSTO-IV ACS	Abciximab 24 h	8.2	1.02	0.83-1.24
	Abciximab 48 h	9.1	1.15	0.94-1.39
	Placebo	8		
Wszystkie	Lek (n = 15 562)	11.3	0.91	0.85-0.99
	Placebo (n = 11 489)	12.5		

czas trwania objawów nie przekraczał 12 godzin przed randomizacją (166). Porównywano trzy metody terapii.

Leczenie tirofibanem, w dawce identycznej ze stosowaną w badaniu PRISM, bez heparyny, przerwano po włączeniu 345 chorych ze względu na obserwowane w tej grupie zwiększenie śmiertelności (166).

Eptifibatid. W największym badaniu (PURSUIT) grupę 10 948 chorych z ACS i objawami występującymi w ciągu 24 godzin przed randomizacją oraz zmianami w EKG lub zwiększonym stężeniem enzymów sercowych, losowo przydzielano do podawania eptifibatidu (bolus, a następnie infuzja dożylna trwająca do 72 godzin) lub placebo (167).

Lamifiban. Przeprowadzono dwa badania kliniczne z lamifibanem: w badaniu PARAGON-A uczestniczyło 2282 chorych, a w badaniu PARAGON-B było ich 5225. W omawianych badaniach stosowano jednak różne dawki leku (bolus 500 mg, a następnie wlew z szybkością 1.0-2.0 µg/min w badaniu PARAGON-B vs bolus 180 µg/kg, a następnie wlew z szybkością 1.3 lub 2.0 µg/kg/min w badaniu PARAGON-A) (168,170).

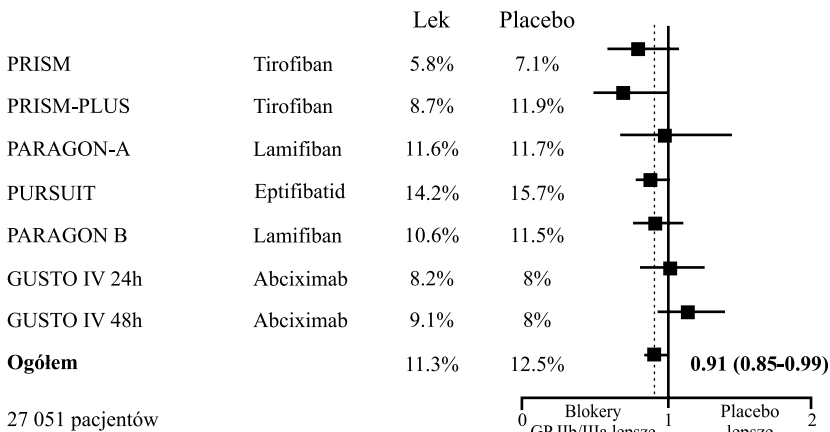
W tabelach 3-4 przedstawiono dane dotyczące protokołu, charakterystyki klinicznej badanych grup oraz wyników omawianych badań. Ogólnie można stwierdzić, że stosowanie blokerów receptora GP IIb/IIIa u chorych z ACS bez przetrwałego uniesienia odcinka ST prowadzi do niewielkiego

Tabela 5

Leczenie	Wczesna korzyść zmniejszenie niedokrwienia	Wczesna korzyść prewencja zawału zgonu	Utrzymywanie się wczesnych korzystnych efektów	Dodatkowe, odległe zmniejszenie ryzyka zgonu, zawału	Klasa	Piśmiennictwo
Beta-blokery	A	B	B	A	I	117,118
Nitraty	C	-	-	-	I	121-128
Antagoniści wapnia	B	B	-	-	II	118,132-138
Aspiryna	-	A	A	A	I	139,140
Tienopirydyny	B	B	B	B	I	153
Blokery receptora GP IIb/IIIa	A	A	A	A	II	160-182
Heparyna niefrakcjonowana	C	B	-	-	I	139,140,149
Heparyny drobnocząsteczkowe	A	A	A	C*	I	141-145
Swoiste leki przeciwtrombinowe	-	A	A	-	I	147,148
Rewaskularyzacja	C	B	B	B	I	52,183, 157-163,184

* Brak dodatkowych korzyści; przeciwnie – istnieją informacje o efektach niekorzystnych § w wybranych grupach pacjentów

Zgony i zawały po 30 dniach obserwacji



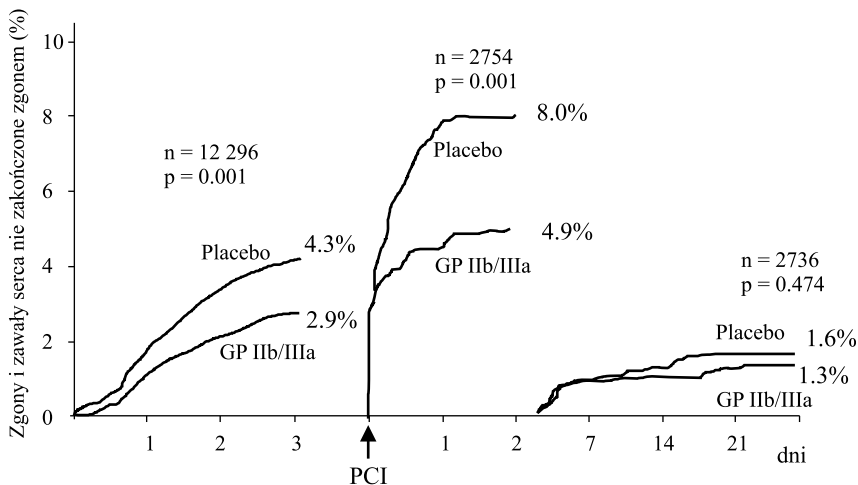
Ryc. 5. Porównanie skuteczności blokerów receptora GP IIb/IIIa i leczenia konwencjonalnego w sześciu badaniach klinicznych. Stosunek szans i 95% przedziały ufności

(tabela 5), ale jednak istotnego statystycznie, zmniejszenia liczby zgonów i zawałów serca po 30 dniach obserwacji (ryc. 5). Stosowanie blokerów receptora GP IIb/IIIa w pierwszych dniach po przyjęciu do szpitala, poprzedzające przeskórną interwencję wieńcową lub operację pomostowania aortalno-wieńcowego, prowadzi do istotnego (z 4.3% do 2.9%) zmniejszenia liczby zgonów i zawałów serca nie zakończonych zgonem w okresie 72-godzinnej obserwacji (ryc. 6).

W grupie chorych poddawanych PCI w badaniu CAPTURE (164), a także w podgrupie chorych leczonych w ten sposób w badaniach PURSUIT (167) i PRISM-PLUS (166), stwierdzono zmniejszenie liczby incydentów związanych z wykonywanym zabiegiem z 8.0% do 4.9% ($P = 0.001$). W tej grupie chorych incydenty sercowe rzadko występowały po upływie 2 dni po PCI, a w okresie obserwacji 30-dniowej nie obserwowano żadnych dodatkowych efektów stosowanego leczenia (ryc. 6).

W większych, kontrolowanych placebo badaniach, dotyczących stosowania blokerów receptora GP IIb/IIIa u chorych z ACS, korzyści z leczenia były szczególnie widoczne u pacjentów poddanych wczesnej rewaskulary-

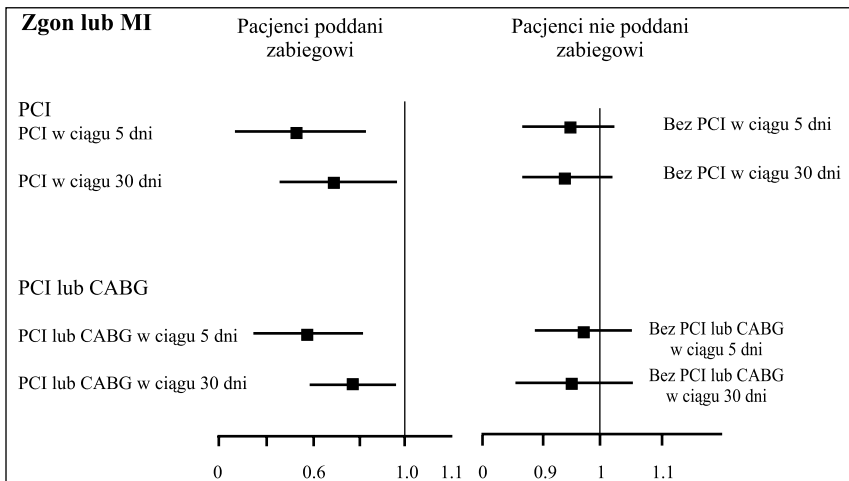
Łączne dane z badań CAPTURE, PRISM+ PURSUIT



Ryc. 6. Blokery GP IIb/IIIa vs placebo u chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi, którzy byli poddawani przezskórnym interwencjom wieńcowym (PCI)

zacji wieńcowej (164,166,167). Wyniki meta-analizy przeprowadzonej przez Boersma (171), wskazują na silny efekt terapii (zmniejszenie liczby zgonów i zawałów serca) u chorych leczonych PCI. Efektu tego nie obserwowano w grupie pacjentów nie poddawanych interwencji (ryc. 7). Rewaskularyzacja (PCI lub CABG) wykonana w ciągu 5 dni, skojarzona z podawaniem blokerów receptora GP IIb/IIIa, prowadziła do bezwzględnie zmniejszenia ryzyka zgonu lub zawału serca o 3% (zmniejszenie ryzyka względnego: 0.79; 95% CI: 0.68-0.91). W przypadku wykonania rewaskularyzacji w ciągu 30 dni, bezwzględne zmniejszenie ryzyka wynosiło 1.7% (zmniejszenie ryzyka względnego: 0.89; 95% CI: 0.80-0.98).

W trzech badaniach (CAPTURE, PRISM, PARAGON-B) (164,165,170) korzyści ze stosowania blokera receptora GP IIb/IIIa były szczególnie widoczne u chorych ze stwierdzonym przy przyjęciu zwiększonym stężeniem sercowej troponiny T lub troponiny I (ryc. 2 i 3). Obserwacja ta jest zgodna z założeniem, że zwiększenie stężenia troponin sercowych wskazuje na minimalne uszkodzenie mięśnia sercowego spowodowane zatorem



Ryc. 7. Blokery GP IIb/IIIa w ostrych zespołach wieńcowych; chorzy, u których wykonano PCI i nie kwalifikowani do zabiegu

plytkowym. Jak się wydaje, u pacjentów z tej grupy istnieje czynny proces zakrzepowy w naczyniach wieńcowych, który może być skutecznie zahamowany w wyniku skutecznego leczenia przeciwplytkowego. W przeciwieństwie do omawianych badań, w badaniu GUSTO IV nie wykazano korzyści z terapii blokerem receptora GP IIb/IIIa u chorych ze zwiększonym stężeniem troponiny w surowicy.

Dołączenie blokera receptora GP IIb/IIIa do terapii aspiryną i heparyną, w dawce dostosowanej do masy ciała, należy rozważyć u wszystkich pacjentów z ACS i zwiększonym stężeniem troponiny T lub troponiny I, kierowanych na zabieg wczesnej rewaskularyzacji wieńcowej (*poziom wiarygodności: A*). Nie obserwowano korzyści z takiego postępowania u chorych z ujemnymi wynikami testów troponinowych.

Jak wskazują wyniki meta-analizy danych z sześciu badań randomizowanych, chorzy z cukrzycą i ACS odnoszą szczególne korzyści ze stosowania blokerów receptora GP IIb/IIIa.

Leczenie to, prowadzone w grupie 6458 chorych z cukrzycą, wiązało się z istotnym zmniejszeniem śmiertelności po 30 dniach obserwacji z 6.2% do 4.6%, (ryzyko względne: 0.74; (95% CI: 0.59-0.92); $P = 0.007$). W grupie 1279 chorych

z cukrzycą poddawanych PCI, stosowanie blokerów receptora GP IIb/IIIa prowadziło do zmniejszenia śmiertelności po 30 dniach obserwacji z 4.0% do 1.2% (ARR: 2.8%; ryzyko względne: 0.30; (95% CI: 0.14-0.69); P=0.002) (172).

Stosowanie blokerów receptora GP IIb/IIIa jest więc zalecane u chorych z cukrzycą i ACS.

Stopień zablokowania funkcji płytek krwi, do którego dochodzi podczas stosowania blokerów receptora GP IIb/IIIa, różni się istotnie u poszczególnych chorych poddawanych PCI. W wieloośrodkowym badaniu GOLD, w którym przyłóżkowo oceniano stopień zablokowania funkcji płytek wykazano, że odsetek incydentów sercowych występujących podczas hospitalizacji był największy (14.4%) w grupie chorych, u których zablokowanie funkcji płytek po 10 minutach było mniejsze niż 95%. U chorych, u których zablokowanie funkcji płytek po 10 minutach było większe niż 95%, odsetek ten wynosił 6.4%, P=0.006 (173). Podejście, polegające na określeniu najkorzystniejszego z punktu widzenia wyników leczenia stopnia zablokowania zdolności wiązania receptorów GP IIb/IIIa, może przyczynić się do poprawy skuteczności leczenia i zmniejszenia liczby powikłań krwotocznych. Konieczne jest jednak przeprowadzenie dalszych badań w celu oceny takiego postępowania.

Stosowanie blokerów receptora GP IIb/IIIa, a zabiegi pomostowania aortalno-wieńcowego

Zahamowanie agregacji płytek może powodować krwawienia występujące zarówno spontanicznie, jak i podczas zabiegów kardiochirurgicznych. Wykazano jednak, że wykonywanie zabiegów chirurgicznych u chorych otrzymujących leki antyagregacyjne jest postępowaniem bezpiecznym, pod warunkiem podjęcia odpowiednich środków w celu utrzymania homeostazy. Podawanie blokerów receptora GP IIb/IIIa należy przerwać przed (4 godziny) lub w czasie zabiegu kardiochirurgicznego. Krótki czas półtrwania tirofibanu i eptifibatidu pozwala na przynajmniej częściowe przywrócenie funkcji płytek pod koniec zabiegu, kiedy hemostaza jest niezbędna. Abciximab jest lekiem o dłuższym czasie półtrwania, dlatego w przypadkach występowania krwawień u chorych otrzymujących ten lek, konieczne może być przetoczenie świeżej masy płytkowej.

Doustne blokery receptora GP IIb/IIIa

W czterech badaniach klinicznych oceniano efekty przedłużonego leczenia doustnymi blokerami receptora GP IIb/IIIa, prowadzonego u chorych

z ostrymi zespołami wieńcowymi lub po interwencjach wieńcowych, nie wykazano jednak korzyści z tej terapii (OPUS, TIMI 14-, EXCITE, SYMPHONY 1 i 2). Jak wynika z meta-analizy danych dotyczących chorych otrzymujących doustne blokery receptora GP IIb/IIIa, leczenie to wiąże się z niewielkim, lecz istotnym statystycznie, zwiększeniem ryzyka zgonu (156).

Postępowanie w przypadku powikłań leczenia blokerami receptora GP IIb/IIIa

Stosowanie leków przeciwplatek, a zwłaszcza blokerów receptora GP IIb/IIIa wiąże się z ryzykiem wystąpienia powikłań krwotocznych. Ryzyko to jest uzależnione od dawki stosowanej jednocześnie heparyny, dlatego zaleca się przestrzeganie schematów podawania heparyny, uwzględniających konieczność zmniejszenia dawki.

W przypadku PCI, zaleca się istotne zmniejszenie dawki heparyny do 70 IU/kg i uzyskanie docelowego czasu krzepnięcia wynoszącego 200 s. W przypadku wystąpienia powikłań miejscowych, takich jak: powstanie dużego krwiaka lub ciągłe krwawienie z miejsca wkłucia, konieczna może być interwencja chirurgiczna.

W niewielkim odsetku przypadków, podczas parenteralnego stosowania blokerów receptora GP IIb/IIIa może dochodzić do wystąpienia trombocytopenii: zmniejszenie liczby płytek krwi do mniej niż 50 000/mm¹³, obserwowano u mniej niż 1% chorych uczestniczących w badaniach PRISM-PLUS i GUSTO IV ACS (24 h).

Przerwanie leczenia zazwyczaj prowadzi do normalizacji liczby płytek (166,169).

Ze względu na immunogenność abciximabu, istnieje problem ponownego podawania tego leku. W praktyce, jak wynika z rejestru dotyczącego powtórnego stosowania abciximabu, bezpieczeństwo i skuteczność ponownego podawania leku są podobne, jak podczas jego stosowania po raz pierwszy (174,175).

W większości badań klinicznych, blokery receptora GP IIb/IIIa stosowano w skojarzeniu z heparyną niefrakcjonowaną. Ocena ryzyka występowania krwawień podczas jednoczesnego podawania LMWH i blokerów receptora GP IIb/IIIa wymaga przeprowadzenia dalszych badań.

W badaniu ACUTE II, w którym stosowano tirofiban w skojarzeniu z enoksaparyną, nie stwierdzono istotnej różnicy w zakresie występowania poważnych i mniejszych krwawień (176). W badaniu obserwacyjnym NICE 3, nie

stwierdzono zwiększenia liczby poważnych krwawień nie związanych z CABG w grupie chorych leczonych enoksaparyną i blokerem receptora GP IIb/IIIa (abciximab, eptifibatid lub tirofiban). W badaniu tym wykazano także, że u chorych otrzymujących omawiane leczenie skojarzone można bezpiecznie wykonać przezskórną interwencję wieńcową. W badaniu GUSTO IV ACS, u chorych otrzymujących abciximab stwierdzono częstsze (3.8%) występowanie poważnych krwawień niż w grupie placebo. Obserwacje te dotyczyły zarówno grupy otrzymującej abciximab w skojarzeniu z dalteparyną, jak i heparyną niefrakcjonowaną (169). Mniejsze krwawienia występowały częściej w grupie otrzymującej abciximab i dalteparynę (46.4% vs 27.4%, $P < 0.001$). Mniejsze krwawienia obserwowano istotnie częściej u osób starszych oraz u kobiet, u których ryzyko tych powikłań jest największe (177).

Leczenie fibrynolityczne

Wykazano, że leczenie fibrynolityczne prowadzi do zmniejszenia wielkości zakrzepu śródwieńcowego i istotnie poprawia przeżycie chorych z ACS i uniesieniem odcinka ST (178). Niekorzystny efekt stosowania streptokinazy, APSAC, T-PA i urokinazy wykazano natomiast w wielu badaniach prowadzonych u pacjentów z niestabilną dławicą piersiową (179-182). Na podstawie zbiorczej analizy danych dotyczących grupy 2859 chorych stwierdzono, że ryzyko zgonu i zawału serca wynosiło 9.8% w grupie leczonej fibrynolitycznie i 6.9% w grupie kontrolnej. W analizie przeprowadzonej przez grupę badaczy zajmujących się leczeniem fibrynolitycznym (*Fibrinolytic Therapy Trialists*), dotyczącej grupy 3563 pacjentów z podejrzeniem zawału serca i obniżeniem odcinka ST stwierdzono, że śmiertelność w grupie leczonej fibrynolitycznie wynosiła 15.2%, w porównaniu do 13.8% w grupie kontrolnej (183). W oparciu o powyższe obserwacje, *nie zaleca się* stosowania leczenia fibrynolitycznego u chorych z ACS bez przetrwałego uniesienia odcinka ST.

Rewaskularyzacja wieńcowa

Rewaskularyzacje, zarówno przezskórną interwencję (PCI), jak i pomostowanie aortalno-wieńcowe (*coronary artery bypass graft – CABG*), wykonuje się u chorych z niestabilną chorobą wieńcową w celu leczenia nawracającego lub utrzymującego się niedokrwienia oraz w celu zapobiegania wystąpieniu zawału serca lub zgonu. Wskazania do rewaskularyzacji oraz wybór odpowiedniej metody postępowania są uzależnione od rozległości i charakteru stwierdzonych zmian w angiografii.

Koronarografia

Koronarografia jest jedynym badaniem pozwalającym na rozpoznanie i ocenę zaawansowania choroby wieńcowej. W różnych krajach obserwuje się znaczące różnice pod względem odsetka wykonywanych koronarografii. W badaniu *EuroHeart Survey*, koronarografię wykonano u 52% spośród 5367 chorych przyjętych do szpitala z podejrzeniem ACS bez uniesienia odcinka ST. W badaniu stwierdzono także istotne różnice regionalne dotyczące liczby wykonywanych badań (11). Na podstawie oceny zmian w koronarografii podejmowane są decyzje dotyczące interwencji wieńcowych. Wskazania i tryb wykonywania koronarografii zostaną omówione w rozdziale dotyczącym strategii postępowania u chorych z ACS. Podczas wykonywania koronarografii nie jest konieczne podejmowanie szczególnych środków ostrożności, z wyjątkiem chorych w niestabilnym stanie klinicznym (obrzęk płuc, hipotonia, zagrażające życiu zaburzenia rytmu serca), u których wskazane może być wykonanie badania po założeniu balonu do kontrpulsacji wewnątrzaoortalnej, ograniczenie liczby wstrzyknięć kontrastu, a także rezygnacja z wykonywania wentrykulografii w celu zmniejszenia ryzyka destabilizacji hemodynamicznej. W omawianych przypadkach oceny funkcji lewej komory należy dokonać na podstawie echokardiografii.

Z danych z badań TIMI IIIB i FRISC II wynika, że u pacjentów z niestabilną dławicą piersiową odsetek zmian jednonaczyniowych i wielonaczyniowych wynosi odpowiednio: 30%-38% i 44%-59%. Odsetek stwierdzanych zmian nieistotnych hemodynamicznie wynosi 14%-19%. Zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej stwierdza się u 4% do 8% chorych (63,184). Identyfikację zmiany odpowiedzialnej za niedokrwienie może ułatwić analiza stwierdzanych zmian w zapisie EKG. Ważnym wskaźnikiem zwiększonego ryzyka jest obecność zakrzepu w zmianie naczyniowej. Na duże ryzyko zabiegu wskazuje stwierdzenie zmian ekscentrycznych, o nierównych brzegach, wrzodziejących, „przymglonych” (*hazy*) oraz ubytków kontrastowania świadczących o obecności zakrzepu śródwieńcowego. Koronarografia jest badaniem o dużej czułości lecz małej, w porównaniu do angioskopii, swoistości dla wykrycia zakrzepu (185).

Określenie zmiany odpowiedzialnej za niedokrwienie ma podstawowe znaczenie dla wyboru odpowiedniej metody interwencji. Ważne znaczenie ma także stwierdzenie zmian skręconych, uwapnionych lub zlokalizowanych w zagięciu naczynia, ponieważ taka ich morfologia może

uniemożliwić wykonanie przezskórnej interwencji wieńcowej z założeniem stentu. Tego typu zmiany częściej stwierdza się u osób starszych.

Przezskórne interwencje wieńcowe

Bezpieczeństwo i skuteczność PCI wykonywanej w ACS uległy istotnej poprawie w wyniku stosowania stentów i blokerów receptora GP IIb/IIIa. W badaniu *EuroHeart Survey*, PCI wykonano u 25% chorych z badanej populacji. Odsetek przypadków, w których implantowano stenty i stosowano blokery receptora GP IIb/IIIa, wynosił odpowiednio: 74% i 27% (11).

Implantacja stentu u chorego z niestabilną chorobą wieńcową jest zabiegiem bezpiecznym, pozwalającym na mechaniczną stabilizację pękniętej blaszki. Korzyści z implantacji stentu są największe w przypadku zmian związanych z dużym ryzykiem rewaskularyzacji. W analizie dotyczącej podgrupy chorych z niestabilną dławicą piersiową uczestniczących w badaniu BENESTENT II wykazano, że implantacja stentu jest zabiegiem bezpiecznym, a odsetek restenoz stwierdzanych w okresie 6-miesięcznej obserwacji jest mniejszy niż w przypadku plastyki balonowej (186). Obiecującą metodą leczenia wydaje się być zastosowanie stentów pokrywanych lekami. W badaniu RAVEL, do którego włączono 220 chorych z niestabilną dławicą piersiową, zjawiska restenozы (wystąpienia ponownego zwężenia naczynia >50%) nie obserwowano w grupie pacjentów, u których zastosowano stenty pokrywane rapamycyną.

Wszyscy chorzy poddawani PCI otrzymują aspirynę i heparynę. Wyniki analizy podgrupy chorych z niestabilną dławicą piersiową uczestniczących w badaniach EPIC, EPILOG i CAPTURE wyraźnie wskazują, że dożylnie stosowanie abciximabu istotnie zmniejsza częstość występowania poważnych powikłań podczas angioplastyki balonowej. Wstępne korzystne efekty utrzymywały się w okresie 6-miesięcznej obserwacji i później (157-159, 164,187,188). Podobne, chociaż mniej wyraźne, zmniejszenie częstości występowania ostrych powikłań uzyskano w wyniku stosowania eptifibatidu i tirofibanu, jednak wstępne korzystne efekty nie utrzymywały się w okresie obserwacji 30-dniowej (160,161).

Wyniki analizy podgrup chorych uczestniczących w badaniach CAPTURE i PURSUIT wskazują, że korzystne efekty stosowania blokerów receptora GP IIb/IIIa są widoczne już 6 do 12 godzin przed i w czasie PCI (164,167). Z tego powodu zaleca się rozpoczynanie leczenia blokerami

receptora GP IIb/IIIa przed PCI i kontynuowanie podawania abciximabu w ciągu 12 godzin, a innych blokerów receptora GP IIb/IIIa w ciągu 24 godzin po zabiegu (164,167).

W badaniu EPISTENT wykazano, że implantacja stentu z towarzyszącym podawaniem abciximabu wiązała się z istotnie rzadszym występowaniem poważnych powikłań niż w przypadku implantacji stentu i podawania placebo. Korzystniejsze efekty zabiegu obserwowano także w wyniku implantacji stentu i jednoczesnego stosowania abciximabu niż w przypadku angioplastyki balonowej i podawania abciximabu (189). Podobne wyniki obserwacji uzyskano w podgrupie chorych z niestabilną chorobą wieńcową.

W badaniu ESPRIT wykazano korzystny efekt leczenia polegającego na implantacji stentu i podawaniu eptifibatidu u chorych z ACS; w ciągu 48 godzin po randomizacji stwierdzono zmniejszenie częstości występowania złożonego punktu końcowego (zgon, zawał serca lub pilna rewaskularyzacja dotycząca tej samej tętnicy) z 15% w grupie placebo do 7.9% w grupie otrzymującej eptifibatid ($P=0.0015$) (162).

W badaniu PCI-CURE, którego wyniki zostały niedawno opublikowane, oceniano efekty stosowania klopidoogrelu przed PCI we wcześniej wytypowanej podgrupie chorych uczestniczących w badaniu CURE (190). Po 30 dniach obserwacji, stwierdzono istotne ($P = 0.04$) zmniejszenie odsetka zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i zawałów serca (z 4.4% do 2.9%). Przewlekłe podawanie klopidoogrelu także prowadziło do zmniejszenia odsetka zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawałów serca i ponownych hospitalizacji w okresie pomiędzy 30 dniem i końcem obserwacji (25.3% vs 28.9%).

We wszystkich badaniach klinicznych, dotyczących wykonywania PCI u chorych z ACS, obserwowana śmiertelność była bardzo niewielka. Po zabiegu implantacji stentu pacjenci mogą zostać szybko wypisani ze szpitala z zaleceniem stosowania klopidoogrelu i aspiryny przez okres jednego miesiąca (155). Wyniki badania PCI-CURE wskazują, że przedłużone podawanie klopidoogrelu (w badaniu PCI-CURE czas ten wynosił średnio 8 miesięcy) po PCI wiąże się ze zmniejszeniem odsetka zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawałów serca i rewaskularyzacji (190).

W pewnych przypadkach, korzystne może okazać się zastosowanie specjalnych urządzeń przeznaczonych do trombektomii, ochrony przed zatorowością obwodową itp, jednak w celu oceny przydatności tych urządzeń i określenia wskazań do ich stosowania, konieczne jest przeprowadzenie odpowiednio zaplanowanych badań klinicznych.

Jak wynika z obserwacji przeprowadzonych w badaniu EuroHeart Survey, odsetek wykonywanych obecnie CABG jest bardzo niewielki. W omawianym badaniu wynosił on 5.4%, jednak różnił się on istotnie w poszczególnych krajach (11). W przeciwieństwie do tych obserwacji, w badaniach FRISC II i TACTICS, odsetek wykonanych CABG wynosił odpowiednio: 35.2% i 20% w podgrupach chorych leczonych inwazyjnie (51,184). Stosowanie nowoczesnych technik leczenia chirurgicznego pozwala na uzyskanie małej śmiertelności operacyjnej (191). W badaniu FRISC II, śmiertelność operacyjna w grupie chorych leczonych chirurgicznie wynosiła 2% po miesiącu obserwacji, a w badaniu TACTICS 1.7%. W grupie chorych z pozawałową (<30 dni) niestabilną dławicą piersiową obserwuje się większą śmiertelność operacyjną (6.8%, zakres od 0% do 16%) i częstość występowania okołoperacyjnego zawału serca (5.9%, zakres od 0% do 15%). Chorzy z niestabilną dławicą piersiową zakwalifikowani do CABG różnią się pod względem istniejących u nich czynników ryzyka. Śmiertelność i chorobowość okołoperacyjna jest większa u chorych z ciężką, niestabilną dławicą oraz dławicą piersiową występującą po świeżym (<7 dni) zawale serca. Należy jednak zwrócić uwagę, że w ostatnio opublikowanych badaniach klinicznych dotyczących leczenia inwazyjnego (FRISC II, TACTICS), śmiertelność w przebiegu CABG była niewielka (2.1%) (51,184), mimo iż większość zabiegów wykonywano u chorych ze zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej lub chorobą wielonaczyniową we wczesnym okresie (<7 dni) po zawale serca.

U chorych leczonych operacyjnie, poddawanych wcześniej agresywnej terapii przeciwplatekowej, istotne znaczenie ma ocena ryzyka wystąpienia powikłań krwotocznych.

W badaniu PURSUIT, w grupie 78 chorych wykonano pilne CABG w ciągu 2 godzin od przerwania ocenianego w badaniu leczenia. Odsetek poważnych krwawień nie różnił się istotnie w badanych grupach i wynosił 64% u chorych otrzymujących placebo i 63% u pacjentów leczonych eptifibatidem (192). Podobny był także odsetek wykonywanych przetoczeń krwi (57% vs 59%). Podobne wyniki uzyskał *Bizzari* w badaniu z tirofibanem (193).

W badaniu CURE, pomostowanie aortalno-wieńcowe wykonano u 1822 chorych otrzymujących klopidoogrel. W całej grupie chorych po CABG nie stwierdzono zwiększenia częstości występowania poważnych krwawień (1.3% vs 1.1%).

Jednak w grupie 912 pacjentów, którzy nie przerwali przyjmowania badanego leku na 5 dni przed operacją, odsetek poważnych krwawień był większy u chorych otrzymujących kłopidogrel (9.6% vs 6.3%, $P = 0.06$) (153).

Ogólnie można stwierdzić, że wcześniejsze agresywne leczenie przeciw-
płytkowe stanowi jedynie względne przeciwwskazanie do wczesnego wyko-
nania CABG, jednak w czasie samego zabiegu konieczne może być
zastosowanie technik chirurgicznych mających na celu zmniejszenie krwa-
wienia, w pewnych przypadkach niezbędne może być także przetoczenie
masy płytkowej. W przypadkach, w których nie jest konieczne wykonanie
pilnego CABG, postępowaniem korzystniejszym jest przerwanie leczenia
przeciwpłytkowego i wykonanie zabiegu operacyjnego po 5 dniach.

Clark i wsp. porównywali przebieg pooperacyjny u chorych z niestabilną dławicą
piersiową, u których wykonywano CABG podczas podawania preparatu Fragmin lub
po upływie 12 godzin po przerwaniu podawania leku. Jak wynika z tych obserwacji,
utrata krwi była istotnie większa w grupie chorych, którzy otrzymywali dalteparynę
w okresie 12 godzin przed operacją. Autorzy zalecają przerwanie podawania
dalteparyny na okres dłuższy niż 12 przed zabiegiem operacyjnym (194).

Wskazania do przezskórnej interwencji wieńcowej lub zabiegu operacyjnego

Pacjenci z chorobą jednonaczyniową i wskazaniami do rewaskularyzacji
są zazwyczaj poddawani PCI z implantacją stentu i jednoczesnym leczeniem
blokerami receptora GP IIb/IIIa. Leczenie operacyjne rozważa się u tych
chorych jedynie w przypadku niekorzystnej morfologii zmian (kręty prze-
bieg naczynia, znacznego stopnia zagięcie itp.), wykluczającej PCI.

Chorzy ze zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej lub chorobą trój-
naczyniową, zwłaszcza ze współistniejącą dysfunkcją lewej komory, są
zazwyczaj leczeni operacyjnie. Udowodniono, że wykonanie CABG w tej
grupie chorych zwiększa przeżycie, poprawia jakość życia i zmniejsza
częstość ponownych hospitalizacji (195,196). Leczenie operacyjne jest
korzystniejsze od PCI pod względem oceny stosunku efektów terapii do jej
kosztów, ponieważ prowadzi do uzyskania większej poprawy klinicznej
i rzadziej wiąże się z potrzebą powtórnej interwencji (197-200).

U pacjentów z chorobą dwóch naczyń (lub chorobą trójnaczyniową
i zmianami nadającymi się do stentowania) wyboru metody postępowania
należy dokonać na podstawie indywidualnej oceny korzyści i ryzyka CABG
i PCI. Na podstawie analizy podgrupy pacjentów z niestabilną chorobą

wieńcową uczestniczących w badaniach BARI i CABRI, nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy leczeniem operacyjnym a angioplastyką w zakresie występowania złożonego punktu końcowego, określonego jako odsetek zgonów i zawałów serca występujących podczas pobytu w szpitalu (197-202). W obu badaniach stwierdzono natomiast różnice dotyczące częstości ponownych rewaskularyzacji, była ona istotnie większa u chorych po PTCA (~40% do 60%) niż u pacjentów po CABG (~5% do 10%). Obserwację chorych uczestniczących w badaniu BARI prowadzono przez 7 lat; w tym okresie nie stwierdzono różnic w zakresie śmiertelności, wyjątek stanowili pacjenci z cukrzycą, u których rokowanie było lepsze po CABG niż po PTCA (197).

Kardiologia interwencyjna jest dziedziną stale i szybko rozwijającą się, udoskonalane są także techniki leczenia operacyjnego. Obecnie obowiązujący standard postępowania w przypadku PCI najlepiej odzwierciedla badanie ARTS (203).

Było to randomizowane badanie porównujące skuteczność i wskaźnik koszt/efekt zabiegu implantacji stentu i CABG u chorych z chorobą wielonaczyniową. Do badania zakwalifikowano 1200 chorych. Pacjenci z niestabilną chorobą wieńcową stanowili około 36% w każdej z grup, przy czym nie stwierdzono istotnych różnic dotyczących chorych stabilnych i niestabilnych. Leczenie było skuteczne u 97% chorych w grupie, w której implantowano stent i u 96% pacjentów leczonych operacyjnie. Łączny odsetek niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (zgon, zawał serca, udar i konieczność powtórnej rewaskularyzacji) po 30 dniach wynosił: 8.7% w grupie, w której implantowano stent i u 6.8% u chorych leczonych operacyjnie ($P = ns$). Po 2 latach obserwacji, konieczność powtórnej rewaskularyzacji stwierdzano częściej w grupie, w której implantowano stent (20.5% vs 15.2%).

Wyniki innych badań klinicznych są sprzeczne: w badaniu SOS, po roku obserwacji, śmiertelność z przyczyn sercowych była większa w grupie, w której wykonano PCI, w porównaniu z grupą leczoną operacyjnie. Inne były natomiast wyniki uzyskane w badaniu ERACI II, w którym śmiertelność w grupie leczonej operacyjnie była większa niż w grupie, w której wykonano PCI (5.7% vs 0.9%) (202).

Przedstawione wyniki badań, dotyczących wyselekcjonowanych grup chorych, nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków, wydaje się jednak, że dotychczas nie uzyskano przekonujących danych o przewadze jednej metody postępowania nad drugą. Jednak w wielu przypadkach choroby wielonaczyniowej, charakter stwierdzanych zmian uniemożliwia

wykonanie skutecznej angioplastyki i implantację stentu, u tych chorych leczenie operacyjne jest oczywistym postępowaniem z wyboru.

U niektórych pacjentów z chorobą wielonaczyniową wymagających pełnej rewaskularyzacji, niemożliwej do przeprowadzenia w wyniku PCI, z bardzo dużym ryzykiem wczesnego zabiegu operacyjnego, możliwe jest przyjęcie strategii polegającej na wstępnej przezskórnej rewaskularyzacji jedynie zmiany odpowiedzialnej za niedokrwienie. „Etapowe leczenie przezskórne” można podjąć także u chorych ze współistnieniem innych schorzeń o dużym zaawansowaniu, wykluczających leczenie operacyjne. U wybranych chorych ze zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej i zaawansowanymi schorzeniami współistniejącymi dopuszczalne jest wykonanie zabiegu angioplastyki z implantacją stentu.

Warto także podkreślić, że u chorych leczonych zabiegowo (PCI lub CABG), porównanie częstości występowania zawałów okołoperacyjnych jest bardzo trudne. We wcześniej przeprowadzonych badaniach (FRISC II i TACTICS), za wartości graniczne dla rozpoznania zawału serca przyjmowano różne stężenia enzymów sercowych w przypadku leczenia zachowawczego i interwencyjnego (51,184). W kilkunastu badaniach, przyjęto standaryzowane, lecz różne kryteria w różnych sytuacjach klinicznych: zwiększenie stężenia enzymów sercowych ≥ 3 -krotnie przekraczające górną granicę normy w przypadkach PCI, ≥ 2 -krotnie w przypadkach leczenia zachowawczego i ≥ 5 -krotnie w przypadkach CABG. Nie ma jednak odpowiednich podstaw patofizjologicznych do przyjęcia tych różnych kryteriów. Z tego powodu, we wspólnym dokumencie ESC i AHA, dotyczącym zmienionej definicji zawału serca, zaleca się stosowanie podobnych kryteriów we wszystkich sytuacjach klinicznych (5).

Porównanie leczenia inwazyjnego i postępowania zachowawczego

W dwóch randomizowanych badaniach klinicznych porównywano wyniki nowoczesnego leczenia operacyjnego, nowoczesnej angioplastyki i obecnie zalecanego leczenia zachowawczego.

Do badania FRISC II włączono grupę 2457 chorych z dużym ryzykiem i niestabilną chorobą wieńcową, inne kryteria kwalifikacji do badania stanowiły: ból w klatce piersiowej występujący w ciągu 48 godzin od przyjęcia, obniżenie odcinka ST lub odwrócenie załamka T w EKG lub zwiększenie stężenia biochemicznych markerów uszkodzenia mięśnia sercowego (184). Pacjenci przydzieleni do wczesnego leczenia inwazyjnego mieli wykonany zabieg w czasie wynoszącym przeciętnie 4 dni (PTCA)

lub 8 dni (CABG), natomiast u chorych przydzielonych do terapii zachowawczej, zabieg wykonywano jedynie w przypadkach ciężkiej dławicy. W ciągu pierwszych 10 dni, zabiegi rewaskularyzacyjne wykonano u 71% pacjentów przydzielonych do leczenia inwazyjnego i u 9% chorych przydzielonych do terapii zachowawczej. Natomiast w okresie 12 miesięcy, zabiegi te wykonano u 78% pacjentów z grupy leczenia inwazyjnego i u 43% pacjentów z grupy leczenia zachowawczego. Po roku obserwacji, PCI przeprowadzono u 44% chorych przydzielonych do leczenia inwazyjnego i u 21% pacjentów przydzielonych do terapii zachowawczej. U dwóch trzecich chorych implantowano stent, natomiast jedynie w 10% przypadków stosowano abciximab. CABG wykonano u 38% pacjentów z grupy leczenia inwazyjnego i u 23% chorych z grupy przydzielonej do terapii zachowawczej. Po roku obserwacji w grupie leczonej inwazyjnie stwierdzono istotne zmniejszenie śmiertelności ogólnej: 2.2% vs 3.9% (względne zmniejszenie = 0.57, 95% CI 0.36-0.90), a także częstości występowania zawału serca: 8.6% vs 11.6% (względne zmniejszenie = 0.74, 95% CI 0.59-0.94). Podobnie, w grupie leczonej inwazyjnie, stwierdzono także istotne zmniejszenie odsetka zgonów lub zawałów serca stanowiących pierwotny punkt końcowy badania (10.4% vs 14.1%, ryzyko względne = 0.74, 95% CI 0.60-0.92). Wspomniane wyniki dotyczyły jednak tylko mężczyzn (204). Ponadto, częstość nawrotów dławicy i liczba ponownych hospitalizacji była o połowę mniejsza w grupie leczonej inwazyjnie.

Do badania TACTICS zakwalifikowano 2220 chorych z ACS bez przetrwałego uniesienia odcinka ST. Chorzy byli losowo przydzielani do wczesnego (2-48 godzin) leczenia inwazyjnego, zakładającego rutynowe wykonywanie koronarografii, a następnie wykonywano kwalifikację do zgodnej ze wskazaniem metody rewaskularyzacji lub do leczenia zachowawczego. W grupie chorych zakwalifikowanych do leczenia zachowawczego, cewnikowanie serca wykonywano jedynie w przypadkach nawracającego niedokrwienia lub dodatniego wyniku testu wysiłkowego (51). W grupie chorych zakwalifikowanych do leczenia inwazyjnego, u 60% pacjentów zabieg wykonano podczas pobytu w szpitalu, natomiast u 36% chorych przydzielonych do leczenia zachowawczego przeprowadzono rewaskularyzację. Pomimo tego, po 6 miesiącach obserwacji w grupie leczonej inwazyjnie stwierdzono istotne zmniejszenie częstości występowania pierwotnego punktu końcowego (zgon, zawał serca nie zakończony zgonem i ponowna hospitalizacja z powodu ACS) z 19.4% do 15.4% (ARR: 4%, względne zmniejszenie ryzyka: 0.78; (95% CI: 0.62-0.97); $P=0.025$). Po 6 miesiącach stwierdzono podobne zmniejszenie odsetka zgonów i zawałów serca nie zakończonych zgonem (7.3% vs 9.5%; ARR: 2.2%, względne zmniejszenie ryzyka: 0.74; (95% CI: 0.54-1.00); $P<0.05$). Chorzy, u których stwierdzone stężenie troponiny T przekraczało 0.01 ng/ml, odnosili istotną korzyść z leczenia inwazyjnego. Korzyści tej nie stwierdzono w grupie pacjentów z ujemnym wynikiem testu troponinowego.

Wyniki badań FRISC-II i TACTICS wskazują, że nowoczesne leczenie inwazyjne, poprzedzone nowoczesną terapią przeciwniedokrwinną i przeciwzkrzepową, prowadzone u chorych z niestabilną chorobą wieńcową i dużym ryzykiem, zmniejsza liczbę zgonów, zawałów serca, objawów klinicznych i ponownych hospitalizacji w porównaniu z leczeniem nieinwazyjnym (51, 184). (*Poziom wiarygodności: A.*)

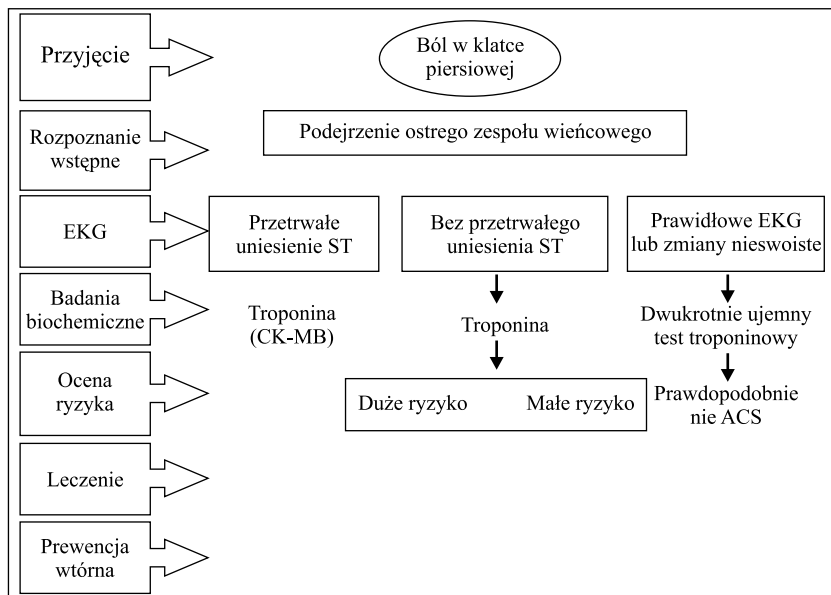
STRATEGIA POSTĘPOWANIA U CHORYCH Z OSTRYMI ZESPOŁAMI WIĘNCOWYMI

W tym rozdziale zostanie omówiona strategia postępowania możliwa do przyjęcia u większości chorych hospitalizowanych z podejrzeniem ACS. Należy jednak zdać sobie sprawę, że w pewnych sytuacjach klinicznych, u niektórych pacjentów, mogą i powinny być dokonane zmiany proponowanej strategii. W przypadku każdego chorego, decyzje lekarza powinny być indywidualizowane w oparciu o zebrany wywiad, objawy kliniczne, wyniki obserwacji i wykonanych badań, a także dostępne metody terapii. Przedstawione wytyczne należy traktować jako zalecenia dotyczące większości chorych, natomiast w indywidualnych przypadkach lub w szczególnych warunkach, właściwsze może okazać się inne postępowanie.

Ocena wstępna przy przyjęciu

U większości chorych, jedynym występującym objawem może być ból w klatce piersiowej, w tych przypadkach podejrzenie ACS stanowi jedynie rozpoznanie wstępne. Wstępna ocena stanu pacjenta składa się z czterech etapów (ryc. 8):

1. Istotne znaczenie ma zebranie dokładnego wywiadu i precyzyjne określenie charakteru dolegliwości. W badaniu przedmiotowym należy ocenić występowanie objawów wady serca (stenozy aortalnej), kardiomiopatii przerostowej, niewydolności serca i choroby płuc.
2. Wykonanie elektrokardiogramu. Dużą wartość, zwłaszcza u chorych ze współistniejącą chorobą serca, taką jak przerost lewej komory lub wcześniej istniejącą chorobą wieńcową, ma porównanie zapisu z zapisem poprzednim, jeśli jest on dostępny. Badanie EKG pozwala na wyodrębnienie spośród chorych z podejrzeniem ACS dwóch grup wymagających odmiennego postępowania terapeutycznego:



Ryc. 8. Ostre zespoły wieńcowe: ocena wstępna

- a) Uniesienie odcinka ST wskazuje na całkowite zamknięcie jednej z głównych tętnic wieńcowych; w tych przypadkach zazwyczaj wskazane jest niezwłoczne rozpoczęcie leczenia reperfuzyjnego. W badaniu *European Heart Survey on ACS*, chorzy z uniesieniem odcinka ST stanowili 42% ocenianych przypadków (11). Omawianie postępowania u tych chorych wykracza poza zakres niniejszych wytycznych. Zagadnienie to zostało przedstawione w Wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczących postępowania u chorych z ostrym zawałem serca (4).
 - b) Zmiany odcinka ST bez przetwałego jego uniesienia lub prawidłowy zapis EKG (51% przypadków).
 - c) W niektórych przypadkach (7%) stwierdza się nieswoiste zmiany w zapisie EKG, takie jak blok odnogi lub rytm ze stymulatora.
3. W dwóch ostatnich grupach, w celu dokładniejszej oceny stanu chorego konieczne jest wykonanie badań biochemicznych. Badania laboratoryjne

powinny obejmować oznaczenie stężenia hemoglobiny (w celu wykluczenia niedokrwistości) oraz markerów uszkodzenia mięśnia sercowego: najlepiej sercowej troponiny T lub sercowej troponiny I. Stwierdzenie zwiększania się stężenia troponin w surowicy świadczy o nieodwracalnym uszkodzeniu mięśnia sercowego; zgodnie z definicją przyjętą przez ESC i AHA (5), w takich przypadkach należy rozpoznać zawał serca.

4. Następnie rozpoczyna się okres obserwacji chorego, podczas którego prowadzone jest monitorowanie zmian niedokrwienych w wielu odprowadzeniach EKG. W przypadku wystąpienia kolejnego bólu w klatce piersiowej, należy wykonać kolejny zapis EKG i porównać go z zapisem wykonanym po ustąpieniu objawów (samoistnym lub po podaniu nitratów). Dodatkowo można wykonać badanie echokardiograficzne w celu oceny funkcji lewej komory oraz w celu wykluczenia innych sercowych przyczyn bólu w klatce piersiowej. Drugie oznaczenie stężenia troponiny należy wykonać po upływie 6-12 godzin.

Wstępna ocena stanu klinicznego chorych zgłaszających się z powodu bólu w klatce piersiowej, pozwala na wyodrębnienie spośród nich grupy pacjentów z ACS. W tej grupie znajdują się zarówno chorzy z zawałem serca (u których stwierdza się zwiększenie stężenia biochemicznych markerów martwicy), jak i chorzy z niestabilną dławicą piersiową (u których stwierdza się zmiany w zapisie EKG, bez zwiększenia stężenia markerów martwicy). U pozostałych chorych możliwe jest ustalenie innej przyczyny bólu w klatce piersiowej. U części pacjentów przyczyny dolegliwości nie udaje się na tym etapie wyjaśnić.

Po ustaleniu rozpoznania ACS bez przetrwałego uniesienia odcinka ST (obniżenie odcinka ST, ujemne załamki T, pseudonormalizacja załamka T lub prawidłowy zapis EKG) należy rozpocząć leczenie farmakologiczne polegające na podaniu: 75-150 mg aspiryny na dobę, kłopidogrelu (jeśli został zarejestrowany do podawania z tych wskazań), LMWH lub heparyny niefrakcjonowanej, beta-blokera oraz – w przypadkach utrzymującego się lub nawracającego bólu w klatce piersiowej – nitratów drogą doustną lub dożylną.

U chorych z uczuleniem lub nietolerancją aspiryny, należy ją zastąpić kłopidogrelem. Blokera kanału wapniowego można podać u chorych z przeciwwskazaniami lub nietolerancją beta-blokerów.

W czasie dalszej obserwacji (8-12 godzin) szczególnej uwagi wymaga monitorowanie ewentualnych nawrotów bólów w klatce piersiowej, w czasie których należy dokonać kolejnych rejestracji zapisu EKG. Należy także zwrócić uwagę na objawy niestabilności hemodynamicznej (hipotonia, rzężenia nad płucami) i w razie ich wystąpienia podjąć odpowiednie leczenie. W oparciu o dane kliniczne, elektrokardiograficzne i biochemiczne należy dokonać oceny ryzyka i podjąć decyzję dotyczącą dalszego postępowania (ryc. 9).

Ocena ryzyka

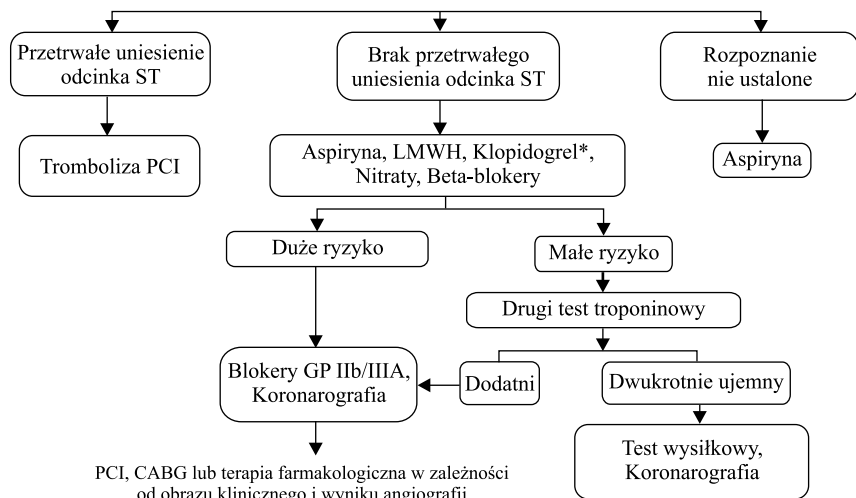
Pacjenci z dużym ryzykiem progresji choroby do zawału serca lub zgonu

Grupę z dużym ryzykiem stanowią chorzy z:

- a. Nawracającym niedokrwieniem (zarówno nawracającymi bólami w klatce piersiowej, jak i dynamicznymi zmianami odcinka ST, a zwłaszcza obniżeniem lub przemijającym uniesieniem odcinka ST)

Kliniczne podejrzenie ostrego zespołu wieńcowego

Badanie fizykalne, EKG, badania krwi



*Kłopidogrelu nie należy podawać w przypadku CABG planowanego w ciągu 5 dni

Ryc. 9. Zalecane postępowanie w ostrych zespołach wieńcowych

- b. Niestabilną dławicą piersiową po niedawno przebytych zawale serca
- c. Zwiększonym stężeniem troponiny
- d. Objawami niestabilności hemodynamicznej
- e. Groźnymi zaburzeniami rytmu (nawracający częstoskurcz komorowy, migotanie komór)
- f. Cukrzycą
- g. Ze zmianami w zapisie EKG uniemożliwiającymi ocenę odcinka ST

W tej grupie chorych zaleca się przyjęcie następującej strategii postępowania:

- a. Podczas przygotowywania pacjenta do koronarografii i oczekiwania na badanie należy kontynuować podawanie heparyny. Należy rozpocząć leczenie blokerem receptora GP IIb/IIIa. Podawanie blokera receptora GP IIb/IIIa należy kontynuować przez 12 (abciximab) lub 24 (tirofiban, eptifibatid) godziny po angioplastyce (jeśli ją wykonano).
- b. Koronarografię należy wykonać tak szybko jak jest to możliwe, jednak bez niepotrzebnego pośpiechu. Jedyne w niewielkiej grupie chorych konieczne może być wykonanie koronarografii w pierwszej godzinie hospitalizacji. Do grupy tej należy zaliczyć chorych z głębokim, narastającym niedokrwieniem, groźnymi zaburzeniami rytmu i objawami niestabilności hemodynamicznej. W większości przypadków, koronarografię wykonuje się w ciągu pierwszych 48 godzin po przyjęciu, a przynajmniej w czasie hospitalizacji. W przypadku stwierdzenia zmian nadających się do rewaskularyzacji, wyboru metody rewaskularyzacji należy dokonać po dokładnej ocenie rozległości i charakteru zmian, w razie potrzeby, po konsultacji kardiologicznej. Ogólnie, zalecenia dotyczące wyboru metody rewaskularyzacji u chorych z niestabilną dławicą piersiową są podobne do zaleceń dotyczących chorych kwalifikowanych do zabiegów w trybie planowym. U chorych z chorobą jednego naczynia postępowaniem z wyboru jest przeszłona rewaskularyzacja zmiany odpowiedzialnej za niedokrwienie. U pacjentów ze zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej lub chorobą trójnaczyńową, zwłaszcza z towarzyszącą dysfunkcją lewej komory, zaleca się wykonanie CABG. Wyjątek stanowią chorzy, u których współistnieją inne choroby o dużym stopniu zaawansowania, stanowiące przeciwwskazanie do CABG. W przypadku pacjentów z chorobą dwóch naczyń i u nie-

których osób z chorobą trójnaczyńniową, możliwe jest wykonanie zarówno PCI, jak i CABG. U niektórych chorych należy rozważyć rewaskularyzację etapową, z natychmiastowym wykonaniem angioplastyki zmiany odpowiedzialnej za niedokrwienie i z implantacją stentu, a następnie z dokonaniem ponownej oceny konieczności rewaskularyzacji innych zmian podczas zabiegu przezskórnego lub CABG. W przypadku podjęcia decyzji o interwencji przezskórnej, zabieg można wykonać natychmiast po koronarografii w czasie tego samego badania.

Chorzy ze zmianami kwalifikującymi się do PCI powinni otrzymywać klopidoogrel. U chorych, u których planowane jest wykonanie CABG, należy przerwać podawanie klopidoogrelu, chyba że zabieg został odroczone; w tych przypadkach podawanie leku należy przerwać na około 5 dni przed operacją.

W przypadku, kiedy w koronarografii nie stwierdza się zmian nadających się do rewaskularyzacji, co może być związane z dużą rozległością zmian i/lub małą średnicą naczyń obwodowych lub też brakiem istotnych zmian w tętnicach wieńcowych, zalecane jest leczenie zachowawcze. Konieczne może być ponowne przeanalizowanie rozpoznania ACS, a zwłaszcza rozważenie innych możliwych przyczyn dolegliwości będących powodem hospitalizacji. Nieobecność istotnych zmian w tętnicach wieńcowych nie wyklucza jednak rozpoznania ACS. U wybranych chorych, w celu wykluczenia lub potwierdzenia kurczu tętnicy wieńcowej jako przyczyny objawów, można wykonać test z ergonowiną.

Pacjenci z małym ryzykiem szybkiej progresji choroby do zawału serca lub zgonu

Grupę z małym ryzykiem stanowią chorzy:

- a. Bez nawrotu bólów w klatce piersiowej w okresie obserwacji
- b. U których nie stwierdza się obniżenia lub uniesienia odcinka ST, a jedynie ujemne lub płaskie załamki T lub, u których zapis EKG jest prawidłowy
- c. Z prawidłowym stężeniem troponiny i innych markerów martwicy mięśnia sercowego w testach wykonanych przy przyjęciu do szpitala i powtórzonych po kilku godzinach (6-12 godzin).

W tej grupie chorych, zaleca się stosowanie leczenia doustnego aspiryną, klopidoogrelem (dawka nasycająca 300 mg, a następnie 75 mg na dobę), beta-blokerem, a w pewnych przypadkach także nitratami i blokerami kanału wapniowego. Należy podjąć drugoplanowe działania zapobiegawcze,

omówione poniżej. Podawanie LMWH może zostać przerwane po okresie obserwacji, gdy nie stwierdza się istotnych zmian w zapisie EKG i drugi test troponinowy jest ujemny.

Zaleca się wykonanie testu wysiłkowego. Celem tego badania jest: po pierwsze – potwierdzenie lub ustalenie rozpoznania choroby wieńcowej i po drugie – ocena ryzyka wystąpienia kolejnych incydentów u pacjentów z chorobą wieńcową.

U chorych z istotnym niedokrwieniem obserwowanym w czasie testu wysiłkowego, zwłaszcza występującym przy małym obciążeniu wysiłkiem na cykloergometrze lub bieżni, należy rozważyć wykonanie koronarografii, a następnie rewaskularyzacji. Należy zdawać sobie sprawę, że wynik standardowego testu wysiłkowego może być niediagnostyczny (brak zmian przy względnie małym obciążeniu). W tej grupie pacjentów wskazane może być wykonanie dodatkowych badań, takich jak: echokardiografia obciążeniowa lub scyntygrafia perfuzyjna mięśnia sercowego. Szczegółowe dane na ten temat przedstawiono w Zaleceniach dotyczących wykonywania testów wysiłkowych, opracowanych przez Grupę Roboczą d/s Fizjologii Wysiłku, Patofizjologii i Elektrokardiografii Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (205).

U pewnych chorych rozpoznanie może być trudne do ustalenia, dotyczy to zwłaszcza osób z prawidłowym zapisem EKG w czasie całej obserwacji, bez stwierdzanego zwiększenia stężenia markerów martwicy mięśnia sercowego oraz z prawidłowym testem wysiłkowym i dobrą tolerancją wysiłku. Objawy występujące u tych chorych przy przyjęciu do szpitala nie były prawdopodobnie związane z niedokrwieniem mięśnia sercowego, zatem wskazane może być przeprowadzenie diagnostyki dotyczącej innych narządów i układów. Ryzyko wystąpienia incydentów sercowych w tej grupie pacjentów jest bardzo niewielkie, dlatego inne badania dodatkowe można przeprowadzić w późniejszym terminie w trybie ambulatoryjnym.

LECZENIE PRZEWLEKŁE

Jak wynika z badań obserwacyjnych, do nawrotu incydentów sercowych dochodzi w większości przypadków w ciągu kilku miesięcy po wystąpieniu ACS (33,58). Uzyskanie wstępnej stabilizacji stanu pacjenta wcale nie oznacza stabilizacji procesu patofizjologicznego będącego przyczyną objawów. Mało jest danych dotyczących czasu trwania procesu gojenia się pękniętej blaszki miażdżycowej. W niektórych badaniach wykazano, że zdolność do szybkiej progresji zmian odpowiedzialnych za niedokrwienie u pacjentów z ACS utrzymuje się pomimo uzyskania wstępnej stabilizacji ich stanu klinicznego w wyniku stosowanego leczenia zachowawczego (206). Zwiększone powstawanie trombiny obserwowano przez okres 6 miesięcy po incydencie niestabilnej dławicy piersiowej lub zawale serca (32).

W badaniach, w których oceniano skuteczność heparyny stosowanej w skojarzeniu z aspiryną, stwierdzono ponadto zwiększenie liczby incydentów klinicznych po odstawieniu heparyny (140,207).

Pomimo tego, jak wynika z obserwacji przeprowadzonych w badaniu FRISC II, kontynuowanie podawania LMWH przynosi korzyści jedynie u chorych oczekujących na leczenie inwazyjne. U wszystkich chorych, u których rozpoznano ACS, podstawowe znaczenie ma intensywne postępowanie mające na celu modyfikację czynników ryzyka.

Konieczne jest zaprzestanie palenia tytoniu; chorych należy poinformować, że palenie jest jednym z najsilniejszych czynników ryzyka. Zaleca się kierowanie pacjentów do klinik zajmujących się leczeniem uzależnienia od nikotyny, należy także rozważyć rozpoczęcie nikotynowej terapii zastępczej. Istotne znaczenie ma uzyskanie prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego. Zaleca się stosowanie aspiryny (75-150 mg na dobę). Jak wynika z meta-analizy przeprowadzonej przez grupę badaczy zajmujących się leczeniem przeciwplatek, stosowanie większych dawek aspiryny nie przynosi dodatkowych korzyści (208). Leczenie aspiryną, stosowane u chorych po zawale serca przez 27 miesięcy, prowadziło do zmniejszenia liczby incydentów naczyniowych o 36 incydentów na 1000 chorych, co oznaczało zmniejszenie liczby zawałów serca nie zakończonych zgonem o 18/1000 i liczby zgonów o 14/1000 chorych (151).

Jak wynika z obserwacji z badania CURE, kłopidogrel w dawce 75 mg na dobę należy stosować przez okres co najmniej 9, a najlepiej 12 miesięcy,

natomiast dawkę aspiryny należy zmniejszyć do 75-100 mg na dobę (153). Stosowanie beta-blokerów poprawia rokowanie u chorych po zawale serca i należy je kontynuować po rozpoznaniu ACS. Należy niezwłocznie rozpocząć leczenie hipolipemizujące. Wykazano, że stosowanie inhibitorów reduktazy HMG-CoA prowadzi do istotnego zmniejszenia śmiertelności i występowania incydentów sercowych u pacjentów ze znacznie i umiarkowanie zwiększonym stężeniem cholesterolu LDL, a także u chorych z niskim (<3 mmol/l) jego stężeniem (*Heart Protection Study*). Wyniki obserwacji małych grup chorych z badań PURSUIT, PRISM, PRISM-PLUS i TACTICS wskazują, że stosowanie statyn u chorych z ACS może przynosić natychmiastowe efekty korzystne, jednak uzyskane dane pochodzą z badań nie randomizowanych.

Badanie MIRACL było randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniem, w którym oceniano wyniki leczenia atorwastatyną (podawaną w dawce 80 mg na dobę, średnio po upływie 63 godzin od przyjęcia do szpitala, przez okres 16 tygodni) i dietą, prowadzonego w grupie 3086 chorych (209). W grupie otrzymującej atorwastatynę, stwierdzono zmniejszenie częstości występowania pierwotnego punktu końcowego (złożony punkt końcowy: zgon, zawał serca nie zakończony zgonem, ponowna hospitalizacja z powodu zaostrzenia dławicy) na granicy istotności statystycznej ($P = 0.0459$): 14,8% vs 17,4%. Natomiast częstość występowania silnych punktów końcowych, takich jak zgon/zawał serca, nie różniła się istotnie w badanych grupach (10,1% vs 10,9%). Stwierdzona różnica w zakresie występowania pierwotnego punktu końcowego wynikała z różnicy w zakresie liczby ponownych hospitalizacji z powodu nawrotu dławicy (6,2% vs 8,4%).

Z danych ze szwedzkiego rejestru RIKS-HIA (*Register of Information and Knowledge about Swedish Intensive Care Admissions*) wynika, że roczna śmiertelność w przypadkach zawału serca z uniesieniem ST była mniejsza w grupie chorych wypisywanych ze szpitala będących na leczeniu statyną, w porównaniu do grupy nie otrzymującej statyny przy wypisie (210,211). Prowadzone są kolejne badania mające na celu ustalenie czy podawanie statyn u chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi rzeczywiście przynosi natychmiastowe efekty korzystne (A to Z) oraz czy duże dawki są skuteczniejsze od dawek pośrednich (TNT, SEARCH, IDEAL). Wyniki kilku badań angiograficznych, w których oceniano efekty leczenia hipolipemizującego wskazują, że uzyskane korzyści kliniczne nie zawsze były związane z regresją zmian miażdżycowych. Jak się wydaje, mogły one także wynikać ze stabilizacji procesu zapalnego w obrębie blaszki miażdżycowej,

poprawy funkcji śródbłonka lub zmniejszenia stężenia czynników prozakrzepowych.

Sugeruje się przydatność stosowania inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę (*angiotensin converting enzyme* – ACE) w prewencji wtórnej incydentów wieńcowych. W randomizowanych badaniach SAVE (*Survival and Ventricular Enlargement*) i SOLVD (*Studies on Left Ventricular Dysfunction*), przeprowadzonych u chorych z upośledzeniem funkcji lewej komory, obserwowano zmniejszenie liczby incydentów sercowych w grupie pacjentów z chorobą niedokrwienną serca leczonych inhibitorami ACE (212-214). Zmniejszenie liczby zawałów serca obserwowano po 6 miesiącach stosowania leku. Wyniki przedstawionych badań zdecydowanie wskazują, że korzyści ze stosowania inhibitorów ACE wynikają nie tylko z kontroli ciśnienia tętniczego (215,216). Hipotezę tę potwierdzają także obserwacje z badań eksperymentalnych wskazujące, że korzystne efekty leczenia mogą być także następstwem stabilizacji blaszki miażdżycowej oraz wyniki badania HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*), w którym stwierdzono zmniejszenie częstości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych z 8.1% do 6.1% (ARR: 2%, ryzyko względne: 0.4; (95% CI 0.64-0.87); $P < 0.001$) oraz zawałów serca (ryzyko względne: 0.80; (95% CI 0.70-0.90); $P < 0.001$) w ciągu 4-6 lat (217). W badaniu HOPE nie wykazano korzyści ze stosowania inhibitorów ACE u chorych z niestabilną dławicą piersiową rozpoznawaną w oparciu o zmiany odcinka ST lub załamka T, obserwacja ta może być jednak przypadkowa (218). W celu potwierdzenia tych obserwacji prowadzone są inne badania: EUROPA (*European Trial of Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease*) i PEACE (*Prevention of Events with ACE Inhibitors Study*), których wyniki mogą mieć wpływ na ustanowienie nowych standardów postępowania w zapobieganiu ACS.

Ponieważ rozwój miażdżycy naczyń wieńcowych i jej powikłań jest zależny od wielu czynników, w celu zapobiegania powtórnym incydentom wieńcowym należy podejmować działania mające na celu eliminację możliwych do modyfikacji czynników ryzyka.

PODSUMOWANIE

Ostre zespoły wieńcowe stanowią poważny problem zdrowotny w Europie, co roku są one przyczyną wielu hospitalizacji. Pomimo stosowania nowoczesnych metod leczenia, oceniany po 6 miesiącach odsetek zgonów, zawałów serca i ponownych hospitalizacji związanych z ACS nadal jest bardzo duży.

Po zbadaniu chorego, konieczne jest wykonanie elektrokardiogramu, a następnie rozpoczęcie ciągłego monitorowania odcinka ST w kilku odprowadzeniach. Należy pobrać próbki krwi w celu oznaczenia stężenia troponiny T lub I oraz CK-MB.

- A. Chorzy, u których stwierdza się przetrwałe uniesienie odcinka ST wymagają natychmiastowego udroźnienia tętnicy wieńcowej w wyniku wykonania PCI lub leczenia trombolitycznego.
- B. Chorzy bez przetrwałego uniesienia odcinka ST powinni otrzymać leczenie podstawowe złożone z: aspiryny, LMWH, kłopidogrelu, beta-blokera (przy braku przeciwwskazań) i nitratów. Na podstawie danych klinicznych, elektrokardiograficznych i oznaczeń stężenia troponin, należy dokonać oceny ryzyka.

Możliwe jest wyodrębnienie dwóch grup chorych:

- 1. Chorych z dużym ryzykiem (utrzymujące się lub nawracające niedokrwienie, obniżenie odcinka ST, cukrzyca, niestabilność hemodynamiczna lub arytmiczna), którzy wymagają poza leczeniem podstawowym także dożylnego podania blokera receptora GP IIb/IIIa, a następnie wykonania koronarografii w czasie pobytu w szpitalu.

Badanie to powinno być wykonane w trybie pilnym u chorych niestabilnych hemodynamicznie oraz z nawracającymi, zagrażającymi życiu zaburzeniami rytmu. Chorzy ze zmianami kwalifikującymi się do PCI powinni otrzymywać kłopidogrel. Stosowanie tego leku jest także wskazane u pacjentów ze zmianami nie nadającymi się do jakiegokolwiek formy rewaskularyzacji. Chorzy zakwalifikowani do CABG nie powinni otrzymywać kłopidogrelu, z wyjątkiem przypadków, w których zabieg został odroczone. U tych chorych, podawanie kłopidogrelu należy przerwać na 5 dni przed planowaną operacją. Leku nie należy stosować także u chorych ze stwierdzonymi w koronarografii prawidłowymi tętnicami wieńcowymi.

2. Chorych z małym ryzykiem, bez nawracających bólów w klatce piersiowej, z odwróceniem lub spłaszczeniem załamka T albo prawidłowym zapisem EKG oraz ujemnym wynikiem testu troponinowego.

W tych przypadkach, test troponinowy należy powtórzyć po 6-12 godzinach. Jeżeli oba wyniki testu są ujemne, można przerwać podawanie heparyny, natomiast kontynuować podawanie aspiryny, beta-blokera, nitratów i kłopidogrelu. Przed wypisem ze szpitala lub, jeśli nie jest to możliwe, niedługo po nim, należy wykonać test wysiłkowy mający na celu potwierdzenie rozpoznania i ocenę zaawansowania choroby wieńcowej. W oparciu o wynik testu wysiłkowego należy ocenić wskazania do koronarografii.

W każdym przypadku należy podjąć intensywne działania mające na celu modyfikację czynników ryzyka: zakaz palenia, systematyczna aktywność fizyczna, stosować aspirynę, kłopidogrel przez co najmniej 9 miesięcy, beta-bloker (przy braku przeciwwskazań) i statynę.

PIŚMIENNICTWO

Cytowane w tekście piśmiennictwo dostępne jest w oryginalnej publikacji w European Heart Journal (Eur. Heart J. 2002, 23, 1809-1840) i na stronach internetowych ESC (www.escardio.org)

**Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego
dotyczące postępowania w ostrych zespołach wieńcowych
bez trwałego uniesienia ST**

Komentarz

Wytyczne dostarczają skondensowanych informacji na temat epidemiologii, patofizjologii i postępowania w ostrych zespołach wieńcowych (OZW) bez uniesienia ST.

Stosowana jest, choć nie całkiem konsekwentnie, klasyfikacja rekomendacji i skala dowodów opartych na piśmiennictwie i poglądach ekspertów. Jest to dokument medycyny faktów.

Oprócz cytowania wyników wielu badań autorzy powołują się na rejestry ostrych zespołów wieńcowych (EuroHeart Survey, GRACE), które dają pełniejszy obraz populacji niewyselekcjonowanych chorych z OZW niż randomizowane badania kliniczne. Jednakże najmocniejsze rekomendacje opierają się na wynikach powtarzalnych dużych randomizowanych badań klinicznych.

Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK) zdecydowało się skorzystać z wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC). Polski przekład wytycznych został przygotowany w celu szerokiego rozpropagowania zaleceń w polskim środowisku medycznym. Informacje zawarte w wytycznych zostaną skonfrontowane z naszymi poglądami, dotychczasowym postępowaniem, warunkami i możliwościami działania. W komentarzu chciałbym poruszyć także problemy z tym związane.

Wytyczne ESC poświęcają sporo miejsca diagnozie OZW, zwracając także uwagę na objawy nietypowe i różnicowanie OZW. Bardzo dużą wagę przywiązuje się do badania EKG, na podstawie którego rozróżnia się OZW z i bez uniesienia ST i podejmuje się zasadnicze decyzje terapeutyczne. Z kolei biochemiczne markery uszkodzenia mięśnia sercowego, przede wszystkim troponiny, są także kluczowe dla rozpoznania zawału serca.

Wytyczne uświadamiają nam więc potrzebę bardzo wnikliwego zbierania wywiadu i starannego badania chorego, wykonywania pełnego i/lub rozszerzonego zapisu EKG oraz posługiwania się wskaźnikami biochemicznymi uszkodzenia mięśnia sercowego z odpowiednią ich interpretacją. W polskich ośrodkach można, jak sądzę, sporo poprawić na podstawowym polu rozpoznawania OZW.

Następną kwestią podkreślaną w wytycznych ESC jest ocena wczesnego i późnego ryzyka w OZW. Ocena ryzyka służy podejmowaniu odpowiednich decyzji terapeutycznych, jak również racjonalnemu dysponowaniu środkami przeznaczonymi na leczenie chorych. Mam wrażenie, że w Polsce zbyt małe fundusze i zapaść systemu służby zdrowia powodują działanie na zasadzie „ratuj się kto może”. Środki przeznaczone na leczenie OZW a także sposoby leczenia różnią się w związku z tym znacznie w różnych regionach naszego kraju. Zgodnie z wytycznymi ESC stratyfikacja ryzyka powinna pomóc w odpowiednim doborze leczenia.

Zalecenia ESC podają szereg indywidualnych klinicznych, biochemicznych, angiograficznych wskaźników ryzyka. Nie proponują żadnego złożonego punktowego wskaźnika, który uwzględniałby wzajemne relacje między indywidualnymi wskaźnikami. Dzieje się tak prawdopodobnie dlatego, że żaden z dotychczas proponowanych systemów oceny ryzyka nie został dostatecznie zweryfikowany. Zainteresowanie budzi proponowany obecnie system punktowy na podstawie rejestru GRACE.

W wytycznych ESC proponuje się 5 kategorii leczenia: przeciwniedokrwienne, przeciwtrombinowe, przeciwplatekcyjne i fibrynolityczne oraz rewaskularyzującą wieńcową. Rekomendacje w tekście nie pokrywają się z rekomendacjami zamieszczonymi w tabeli 5 w odniesieniu do β -blokerów, Ca-blokerów, heparyny drobnocząsteczkowej i rewaskularyzacji. Wśród leków przeciwniedokrwienych wymienia się β -bloker, nitraty, Ca-bloker, a także w dyskusji aktywator kanału potasowego.

Autorzy wytycznych pominęli stosowanie inhibitorów konwertazy w okresie szpitalnym leczenia OZW bez uniesienia ST. Uważam to za istotny niedostatek wytycznych. Inhibitory konwertazy są wymienione w najnowszych zaleceniach ACC/AHA jako klasa IB u chorych z nadciśnieniem leczonych NTG i β -blokerami, z dysfunkcją lewej komory, niewydolnością serca i u chorych z OZW i cukrzycą, i jako klasa IIa/B u wszystkich chorych po OZW. Wprawdzie nie ma dużych randomizo-

wanych badań z inhibitorami konwertazy wykonanych tylko w grupie OZW bez uniesienia ST, ale znaczna część chorych badania ISIS-4 i GISSI-3 należała do tej grupy. Wykazano także, że w grupie chorych z OZW bez uniesienia ST dochodzi do aktywacji układu RAA. Moim zdaniem stanowi to dostateczne uzasadnienie, podobne do argumentacji dotyczącej β -blokerów, aby zalecać stosowanie inhibitorów konwertazy w OZW bez uniesienia ST.

Spośród leków przeciwtrombinowych w wytycznych ESC wymienia się heparynę niefrakcjonowaną, heparynę drobnocząsteczkową oraz hirudynę, którą stosuje się u chorych z poheparynową trombocytopenią. Autorzy wytycznych podkreślają przewagę enoksaparyny nad heparyną niefrakcjonowaną w OZW bez uniesienia ST. Heparyny drobnocząsteczkowe mają klasę IA rekomendacji.

Zalecane w wytycznych ESC leki przeciwplatekcyjne to: aspiryna, clopidogrel, tiklopidyna oraz blokery receptorów GP IIb/IIIa. W zakresie tej grupy leków nowością jest wprowadzenie klopidogrelu do stosowania wcześniej i jako przedłużone leczenie przez co najmniej 9-12 miesięcy. Według wytycznych klopidogrel powinien być podawany także u chorych, u których planowana jest koronarografia, z wyjątkiem tych, u których istnieje duże prawdopodobieństwo wykonania operacji kardiologicznej w ciągu 5 dni.

Na podstawie analizy danych z CURE powstało zalecenie, aby wraz z klopidogrelem stosować aspirynę w dawce ≤ 100 mg. Wyższe dawki aspiryny nie są bardziej skuteczne, a powodują, wraz z klopidogrelem, większą częstość powikłań krwotocznych. Wydaje się, że klopidogrel, choć stosunkowo drogi, może być szeroko stosowany w OZW bez uniesienia ST zarówno u chorych wysokiego, jak i średniego i niskiego ryzyka według klasyfikacji TIMI. Ze względu na szybki efekt działania, w przeciwieństwie do tiklopidyny, właśnie klopidogrel powinien być podawany jak najwcześniej, także przed angioplastyką, co potwierdzają wyniki badania CREDO. Oba badania CURE i CREDO zgodnie wykazują korzyści stosowania klopidogrelu co najmniej przez 9-12 miesięcy w prewencji wtórnej. Dostępność klopidogrelu dla chorych w Polsce powinna być poprawiona.

Najwięcej miejsca w wytycznych ESC poświęcono blokerom receptorów GP IIb/IIIa. Dożylnie leki tej grupy: abciximab, eptifibatid i tirofiban, uzyskały rekomendację IIA, do stosowania u chorych z OZW bez uniesienia ST poddanych angioplastyce. Zwraca uwagę szczególna skuteczność

u chorych z cukrzycą. Leki te nie są skuteczne u chorych bez podwyższonego poziomu troponiny. Wydaje się, że w polskich warunkach dożylna blokada GP IIb/IIIa stosowana jest w OZW bez uniesienia ST zbyt rzadko i zbyt późno. Względy ekonomiczne nakazują wybór tańszych preparatów z tej grupy.

Wytyczne ESC potwierdziły jednoznacznie, że leczenie fibrynolityczne nie jest wskazane w OZW bez uniesienia ST.

W zaleceniach ESC wiele miejsca poświęcono także leczeniu inwazyjnemu. Na podstawie wyników badania FRISC II, TACTICS, a także nie cytowanych RITA-3, w wytycznych określono wskazania do wczesnej koronarografii i leczenia inwazyjnego dla chorych wysokiego ryzyka. Są to chorzy z: nawracającym niedokrwieniem (ze zmianami ST w EKG), wczesną pozawałową niewydolnością wieńcową, podwyższonym poziomem troponiny, z niestabilnością hemodynamiczną, z groźnymi komorowymi zaburzeniami rytmu, z cukrzycą, z EKG uniemożliwiającym ocenę odcinka ST. Wymienione cechy wskazują na chorych wysokiego ryzyka, jednakże niejasne są wzajemne relacje tych cech. Zwykle u chorych wysokiego ryzyka występuje jednocześnie kilka cech. Nie wykazano jakie znaczenie dla skuteczności interwencji ma izolowane podwyższenie poziomu troponin lub izolowana cukrzyca lub EKG uniemożliwiające ocenę odcinka ST. Jednocześnie nie uwzględnia się znaczenia wskaźników wydolności nerek, czynności oddechowej a także wieku czy też wystąpienia zatrzymania krążenia.

Przedstawione w wytycznych określenie grupy chorych wysokiego ryzyka mającej wskazania do wczesnej interwencji jest, moim zdaniem, ograniczone i pozostawia możliwości arbitralnych kwalifikacji do tego leczenia. Sądzę, że istnieje potrzeba opracowania złożonego wskaźnika klinicznego i oceny skuteczności leczenia interwencyjnego z jego zastosowaniem. Wciąż pozostają niejasne kwestie braku skuteczności leczenia interwencyjnego u kobiet oraz optymalnego czasu wykonywania interwencji i stabilizacji blaszki miażdżycowej przy pomocy leczenia farmakologicznego. Zaplanowane są badania, które mają te sprawy wyjaśnić.

W zakresie wtórnej prewencji wytyczne ESC wymieniają leczenie przy pomocy aspiryny, klopidogrelu (9-12 miesięcy), β -blokerów, statyn oraz inhibitorów konwertazy, a także ograniczenie możliwych do modyfikowania czynników ryzyka. Nie są dyskutowane ani proponowane inne poza statynami leki obniżające lipidy, nitraty, doustne leki przeciwkrzepliwe, ani dieta.

Wytyczne postępowania oparte są na aktualnych wynikach badań. Jednakże nawet w krótkim 3-4-miesięcznym okresie od wydrukowania wytycznych ESC w *European Heart Journal* do wydania polskiego przekładu w „*Kardiologii Polskiej*” pojawiły się wyniki kilku ważnych nowych badań (CREDO, RITA-3). Powstanie wkrótce potrzeba uaktualnienia wytycznych.

Zalecenia ESC, które stały się także wytycznymi PTK, mają za zadanie spowodować standaryzację leczenia OZW w Polsce. Potrzeba do tego poznania wytycznych i przeprowadzenia ich analizy oraz zapewnienia warunków i środków do ich zastosowania. Oby wprowadzenie wersji polskiej wytycznych ESC w mniejszym stopniu wskazywało na rozmiar kryzysu w polskiej służbie zdrowia, a bardziej przyczyniało się do znalezienia rozwiązań prowadzących do europejskich standardów medycznych.