

Ostry zespół wieńcowy i co dalej?

Redakcja naukowa
Stanisław Bartuś, Jacek Legutko

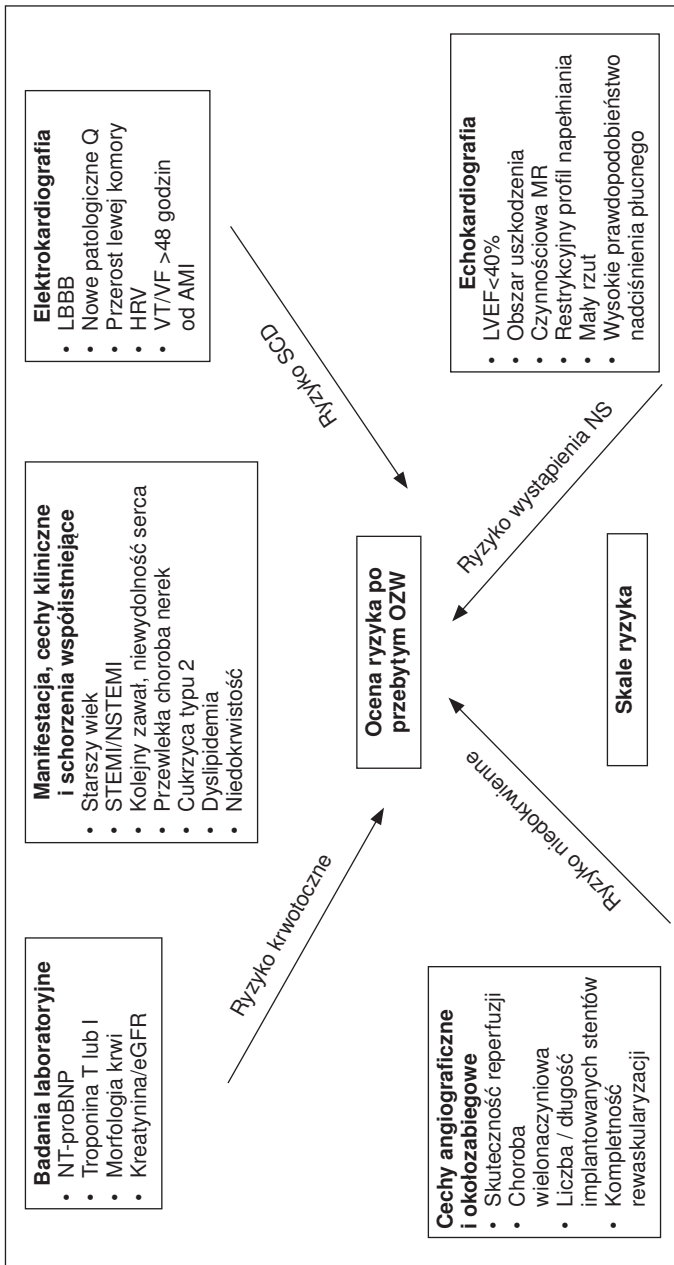
Stratyfikacja ryzyka w ostrym zespole wieńcowym w celu optymalizacji opieki szpitalnej

Andrzej Gackowski, Artur Dziewierz,
Łukasz Niewiara

Ryzyko powikłań komplikujących przebieg ostrego zespołu wieńcowego (OZW) jest największe w pierwszych godzinach i dobach od początku objawów, ale występuje także podczas hospitalizacji i utrzymuje się przez wiele miesięcy po wypisie ze szpitala. Największe wczesne ryzyko wiąże się z ostrym zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI – ST-segment elevation myocardial infarction), ale łączna liczba zgonów w obserwacji rocznej u pacjentów z ostrym zawałem serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI – non-ST-segment elevation myocardial infarction) jest większa niż u tych ze STEMI.

Współczesne leczenie OZW umożliwia w większości chorych skuteczne udrożnienie tętnicy dozawałowej i szybką stabilizację kliniczną oraz zapewnienie dobrego samopoczucia w momencie wypisu ze szpitala. Nie jest to jednak równoznaczne z dobrym rokowaniem odległym i zmniejsza motywację pacjentów do bezterminowego stosowania zaleceń prewencji wtórnej. Nadal zagrażają im zaburzenia rytmu, niewydolność serca, nasilenie lub nawrót niedokrwienia i zgon, ale także krwawienia, których przyczyną bywa terapia przeciwkrzepliwa.

Ryzyko jest indywidualnie zróżnicowane i zmienne w czasie. Dlatego jego ocena powinna być prowadzona na każdym etapie leczenia OZW w celu doboru optymalnej terapii i nadzoru. Skale oceny ryzyka opracowane na podstawie danych z dużych populacji pacjentów z OZW pozwalają na kalkulację prawdopodobieństwa zgonu w pierwszych 14 dniach i do 6 lub 12 miesięcy po zawale. Modele te nie są jednak precyzyjne i oszacowanie indywidualnego ryzyka odległego pozostaje wyzwaniem. Odbywa się ono na podstawie analizy podstawowych danych klinicznych, elektrokardiogramu, badań biochemicznych, obrazu angiograficznego oraz echokardiografii i innych badań obrazowych (ryc. 1).



Rycina 1. Zestawienie wybranych elementów oceny ryzyka długoterminowego u pacjentów z OZW

OBRAZ KLINICZNY I CHOROBY WSPÓŁISTNIEJĄCE

Wywiad chorobowy i objawy kliniczne w chwili przyjęcia do szpitala mają znaczenie przede wszystkim we wczesnym okresie leczenia, ale mogą zwiększać ryzyko powikłań w obserwacji długoterminowej. Z analiz dużych grup pacjentów wynika, że czynnikami obciążającymi są: podeszły wiek, otyłość, wywiad przebytego wcześniej zawału serca, niewydolności serca, miażdżycy obwodowej, cukrzyca, niewydolności nerek. Obciążającymi czynnikami są też hipotonia w pierwszej dobie leczenia, tachykardia, obecność zastoju płucnego, zmienność odcinka ST, konieczność stosowania diuretyków, leków inotropowych oraz insuliny.

Elektrokardiogram

Patologie obserwowane w spoczynkowym zapisie EKG, które utrzymują się po leczeniu ostrej fazy zawału serca, wiążą się z niekorzystnym rokowaniem odległym.

U pacjentów ze STEMI kluczowa bywa ocena stopnia rezolucji uniesień odcinka ST po leczeniu reperfuzyjnym. Brak lub tylko częściowe ustąpienie uniesień odcinka ST po zabiegu angioplastyki wieńcowej może świadczyć o niezyskaniu pełnej reperfuzji mięśnia sercowego. W dotychczasowych badaniach chorzy ze STEMI z potwierdzonym brakiem rezolucji uniesień odcinka ST charakteryzowali się większymi: strefą zawału i śmiertelnością odległą. Ponadto blok lewej odnogi pęczka Hisa (LBBB – left bundle branch block) wiązał się z ponad 3-krotnym zwiększeniem ryzyka zgonu lub niekorzystnego zdarzenia sercowo-naczyniowego w perspektywie 10-letniej. Sama obecność LBBB nie stanowi automatycznie wskazania do elektroterapii, ale chorych z tą nieprawidłowością należy szczególnie wnikliwie obserwować w kierunku cech niewydolności serca z upośledzoną frakcją wyrzutową lewej komory, gdyż może to być wskazaniem do jak najwcześniejszej pełnej terapii niewydolności serca, w tym stymulacji resynchronizującej.

Stwierdzono, że występowanie cech przerostu lewej komory czy nowych patologicznych załamek Q łączyło się z ponad 2-krotnym zwiększeniem ryzyka śmierci w ciągu 10 lat. Z kolei stwierdzenie fragmentacji zespołu QRS w zapisach spoczynkowych, rejestrowane u ponad 30% pacjentów ze STEMI, może wiązać się z ponad 3-krotnym zwiększeniem ryzyka zgonu w porównaniu z pacjentami bez takiej patologii.

Wczesne (czyli rejestrowane do 48 godzin od zachorowania) komorowe zaburzenia rytmu serca u pacjentów ze STEMI zwiększają około 6-krotnie ryzyko zgonu w ostrej fazie choroby, ale nie obciążają istotnie rokowania odległego. Z kolei zarejestrowanie komorowych arytmii (migotania komór lub częstoskurczu komorowego przebiegającego z niestabilnością hemodynamiczną) >48 godzin od wystąpienia zawału jest wskazaniem klasy I według wytycznych ESC do implantacji kardiowertera-defibrylatora w prewencji wtórnej nagłego zgonu sercowego (SCD – sudden cardiac death).

Występowanie w zapisie znamienych załamków Q lub zespołów QS w typowych odprowadzeniach oznacza przebytą pełnościenną martwicę miokardium i wiąże się z ryzykiem niewydolności serca.

Migotanie przedsionków jest dodatkowym czynnikiem, który zwiększa ryzyko niewydolności serca i powikłań zatorowych. Jednocześnie implikuje ono stosowanie leków przeciwzakrzepowych, które zwłaszcza w połączeniu z koniecznymi lekami przeciwplatekcyjnymi zwiększają ryzyko krwawień. Stratyfikacja ryzyka wystąpienia SCD u pacjentów po zawale serca może obejmować również mikrowoltową zmienność załamka T (TWA – microvolt T-wave alternans), zmienność dobową częstości akcji serca (HRV – heart rate variability) lub analizę uśrednionego zapisu EKG (SAECG – signal-averaged electrocardiography), techniki te nie są jednak zalecane przez wytyczne ESC do rutynowego stosowania. Wczesna stratyfikacja ryzyka SCD przy wykorzystaniu badania elektrofizjologicznego (EPS – electrophysiologic study) pozwala wykazać obecność substratu dla wystąpienia arytmii komorowej i może być przydatna u wybranych chorych z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory, ale takie postępowanie jest dopiero przedmiotem prób klinicznych (badanie PROTECT-ICD).

Angiografia

Badanie koronarograficzne, najczęściej z następowym zabiegiem przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI – percutaneous coronary intervention), stanowi podstawę diagnostyki i leczenia OZW. W wielu sytuacjach pozwala na potwierdzenie rozpoznania OZW, identyfikację zmiany odpowiedzialnej za jego wystąpienie, a następnie leczenie celowane. Ponadto informacje uzyskane w czasie badania pozwalają na stratyfikację ryzyka.

U około 2/3 pacjentów ze STEMI i 1/3 pacjentów z NSTEMI stwierdza się brak przepływu w zakresie tętnicy odpowiedzialnej

za zawał. Co istotne, brak przepływu w tej tętnicy wiąże się często z obecnością większego ładunku skrzepliny, niższą skutecznością zabiegu PCI, mniej skuteczną reperfuzją miokardium i większym ryzykiem zgonu w obserwacji odległej. Dokładniejszą ocenę stopnia upośledzenia przepływu w zakresie tętnicy odpowiedzialnej za OZW umożliwia użycie 4-stopniowej skali (0-3) przepływu nasierdziowego (TIMI – thrombolysis in myocardial infarction). W uproszczeniu przepływ TIMI 0 oznacza brak przepływu nasierdziowego, a TIMI 3 pełen przepływ nasierdziowy. Stopnie TIMI 1 i 2 obejmują stany pośrednie o różnym stopniu upośledzenia przepływu. W wyjściowym badaniu koronarograficznym ocenie może podlegać również obecność skrzepliny w tętnicy odpowiedzialnej za OZW. Do tego celu wykorzystuje się 6-stopniową (0-5) skalę TIMI Thrombus Grade. Stopnie 0 (brak cech skrzepliny) i 1 (przejaśnienie, zatarcie obrysów zmiany bez obecności cech skrzepliny) są stanami o najniższym ryzyku powikłań okołozabiegowych. Natomiast stopień 2 (mała skrzeplina, $\leq 0,5$ x wymiar referencyjny naczynia), 3 (umiarkowana skrzeplina, $0,5-2$ x wymiar referencyjny naczynia), 4 (duża skrzeplina, ≥ 2 x wymiar referencyjny naczynia) oraz 5 (okluzja naczynia) wiążą się odpowiednio ze zmniejszeniem skuteczności PCI oraz zwiększeniem ryzyka powikłań okołozabiegowych, w tym wystąpienia dystalnej embolizacji i zjawiska braku przepływu (no reflow). Omówiona wcześniej skala TIMI jest przydatna również do oceny skuteczności samego zabiegu PCI, gdyż warunkiem dla uznania zabiegu jako skutecznego jest osiągnięcie przepływu TIMI 3 w zakresie tętnicy nasierdziowej. Obecność pełnego przepływu nasierdziowego nie jest jednak gwarantem uzyskania reperfuzji na poziomie tkankowym. Nawet u 2/3 pacjentów ze STEMI stwierdza się zaburzenia perfuzji na poziomie mikrokrażenia po skutecznym PCI. Przy użyciu metod angiograficznych brak reperfuzji na poziomie tkankowym może być opisywany za pomocą skali przepływu tkankowego – kontrastowania miokardium (MBG – myocardial blush grade) oraz perfuzji miokardium (TMPG – TIMI myocardial perfusion grade). Różnią się one metodą oceny, przy czym w przypadku obu skal poziom 0 oznacza brak reperfuzji na poziomie miokardium, natomiast 3 – pełną reperfuzję miokardium. Nieosiągnięcie pełnej reperfuzji miokardium (brak MBG 3 lub TMPG 3) wiąże się ze zwiększeniem strefy zawału serca, niekorzystną przebudową lewej komory serca oraz gorszym rokowaniem odległym. Zaburzenia reperfuzji

miokardium mogą być wynikiem wspomnianego zespołu braku przepływu definiowanego jako brak adekwatnego przepływu w zakresie tętnicy nasierdziejowej pomimo braku ewidencji angiograficznej obecności mechanicznej przeszkody w zakresie naczynia. Jest ono najczęściej wynikiem zaburzeń przepływu na poziomie mikrokrążenia wieńcowego. Wystąpienie tego zjawiska wiąże się również z pogorszeniem rokowania odległego i zwiększaniem strefy zawału serca. O ile wyjściowa niedrożność i/lub obecność skrzepliny w tętnicy dozawałowej skłaniają do częstszego użycia trombektomii oraz inhibitorów receptora płytkowego GP IIb/IIIa w celu prewencji powikłań angiograficznych zabiegu PCI w OZW, o tyle brakuje danych dotyczących indywidualizacji postępowania leczniczego u tych chorych po wypisie ze szpitala. Podobnie nie ma danych dotyczących specyficznych interwencji nakierowanych na pacjentów, którzy nie uzyskali pełnej skuteczności zabiegu PCI w zakresie reperfuzji nasierdziejowej czy miokardium. W tej grupie wytyczne sugerują relatywnie wczesne określenie rezydualnego niedokrwienia i jeśli uzasadnione, żywotności mięśnia lewej komory serca. Z powodu zwiększonej strefy zawału, częstszego niekorzystnego remodelingu lewej komory tacy pacjenci mogą być zagrożeni zwiększonym ryzykiem wystąpienia niewydolności krążenia. Konieczna bywa też intensyfikacja leczenia w tym zakresie.

Różne charakterystyki angiograficzne zmiany poddawanej zabiegowi mogą definiować ryzyko okołozabiegowe PCI oraz rokowanie odległe. Klasyfikacja ACC/AHA zmian w zakresie tętnic wieńcowych bierze pod uwagę m.in. długość zmiany, obecność zagięć tętnicy, zwapnień, przewlekłej okluzji czy też skrzepliny, lokalizację obejmującą ujście lub rozgałęzienie naczynia. Zmiany proste (typ A) nie mają cech dużego ryzyka, a zabieg w ich zakresie wiąże się z relatywnie niskim ryzykiem powikłań. Kolejne typy – B1, B2 oraz C wiążą się z coraz większą złożonością zmian i większym ryzykiem powikłań okołozabiegowych i odległych. Z powodu częstej obecności skrzepliny zmiany poddawane PCI w OZW będą zmianami co najmniej typu B1. Brakuje danych dotyczących indywidualizacji postępowania z pacjentami po OZW w zależności od typu zmiany poddawanej PCI. Sugeruje się jednak, że zmiany typu C mogą wymagać ściślejszej kontroli w obserwacji odległej. Szczególne znaczenie mają wybrane charakterystyki zmiany, w szczególności obecność masywnych zwapnień w tętnicach wieńcowych. Pomimo użycia technik modyfikujących

blaszkę miazdżycową implantacja stentu w ich zakresie może być związana z gorszą apozycją stentu i tym samym wyższym ryzykiem zakrzepicy w stencie w okresie obserwacji odległej. Kompleksowe zmiany obejmujące odgałęzienia lub długie segmenty tętnic wieńcowych wymagają często użycia technik wielostentowych, które również mogą zwiększać ryzyko odległe. Tym samym wszczęcie co najmniej trzech stentów, leczenie co najmniej trzech zmian, zabieg z użyciem techniki dwustentowej w zakresie rozgałęzienia tętnic, wszczęcie stentów o łącznej długości >60 mm, obecność choroby wielonaczyniowej (w szczególności u chorych z cukrzycą) czy też leczenie przewlekłej okluzji tętnicy wieńcowej uważane są za cechy wysokiego ryzyka nawrotowych powikłań niedokrwiennych związanych z implantacją stentu. Cechy te są brane pod uwagę przy określaniu stosunku ryzyka niedokrwiennego do krwotocznego i wyborze optymalnej terapii dla pacjentów wymagających łącznego zastosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej i doustnych antykoagulantów, co omówiono szerzej w jednym z artykułów tej monografii. Obecność cech wysokiego ryzyka zmiany czy wykonanie kompleksowego zabiegu PCI nie obliguje do rutynowego wykonania kontrolnej koronarografii. Decyzja o takim postępowaniu jest podejmowana indywidualnie przez operatora na podstawie ostatecznego wyniku zabiegu i ewentualnej konieczności jego optymalizacji.

Jedną z cech wysokiego ryzyka niedokrwiennego w OZW jest obecność choroby wielonaczyniowej. Stwierdzana jest ona u 40-50% chorych z zawałem serca. W szczególności u pacjentów ze STEMI uznaje się, że zabieg PCI ma być ograniczony do tętnicy odpowiedzialnej za zawał, a kolejne etapy rewaskularyzacji powinny być przeprowadzone w ciągu kilku tygodni od incydentu, optymalnie w okresie hospitalizacji. W zasadzie wszystkie ostatnie badania dotyczące tego zagadnienia wykazały przewagę pełnej rewaskularyzacji mięśnia sercowego nad rewaskularyzacją ograniczoną jedynie do tętnicy dozawałowej. Tym samym w trakcie obserwacji szpitalnej pacjentów z chorobą wielonaczyniową kluczowa jest weryfikacja planowanych zabiegów i ocena konieczności dalszych etapów rewaskularyzacji po potwierdzeniu istotności zwężeń w innych niż dozawałowa tętnicach. Jedną z głównych przyczyn nieuzyskania pełnej rewaskularyzacji jest obecność przewlekłych okluzji tętnic wieńcowych. Może to się wiązać z brakiem skuteczności zabiegu w tym zakresie lub w ogóle brakiem

kwalifikacji do tego typu zabiegu. Taki pacjent po określeniu wskazań, w szczególności potwierdzeniu niedokrwienia i żywotności w zakresie zaopatrywanego obszaru serca, może być skierowany do ośrodków specjalizujących się w leczeniu przewlekłej okluzji naczyń wieńcowych.

Istnieją sytuacje kliniczne, w których pomimo prezentacji typowej dla OZW nie stwierdza się patologii w tętnicach wieńcowych. Brak potwierdzenia istotnych zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych w badaniu koronarograficznym przy podejrzeniu OZW nie zwalnia lekarza z poszukiwania innej przyczyny bólu w klatce piersiowej i/lub podwyższenia wskaźników nekrotycznych mięśnia sercowego, a wręcz do tego obliguje. Pojęcie MINOCA (myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries) jest rodzajem rozpoznania wstępnego wskazującego na konieczność przeprowadzenia pełnej diagnostyki różnicowej i wykluczenia innych przyczyn dolegliwości, takich jak zatorowość płucna, zapalenie mięśnia sercowego, zaburzenia funkcji mikrokrążenia, zawału typu 2 związanego z nierównowagą między podażą a zapotrzebowaniem mięśnia sercowego na tlen. W przypadku nieustalenia jednoznacznej przyczyny zachorowania pacjenci powinni być objęci ściślejszą kontrolą w warunkach ambulatoryjnych. Inną mniej typową prezentacją OZW, którą można rozpoznać w koronarografii, jest spontaniczne rozwarstwienie tętnicy wieńcowej (SCAD – spontaneous coronary artery dissection). Najczęściej pacjenci ze SCAD powinni być leczeni zachowawczo, bez implantacji stentu, co może nakazywać ściślejszą obserwację kliniczną ze względu na ryzyko ponownego incydentu, w tym związanego z innym łóżyskiem naczyniowym. Jeśli w okresie hospitalizacji związanej z OZW nie przeprowadzono pełnej diagnostyki, w tej grupie chorych wskazane jest wykluczenie dysplazji włóknisto-mięśniowej i schorzeń z grupy chorób tkanki łącznej.

Badania biochemiczne

Biochemiczne czynniki rokowania u pacjentów z zawałem serca mogą być zarówno substancjami uwalnianymi z uszkodzonego miokardium, pochodzącymi spoza miokardium, ale wydzielonymi w odpowiedzi na zawał, jak również cząsteczkami obecnymi w organizmie jeszcze przed zachorowaniem, powiązanych z procesami chorobowymi wpływającymi na rokowanie odległe.

Wytyczne postępowania w NSTEMI z 2020 r. dotyczące oceny rokowania wskazują na dwa markery – troponiny sercowe oraz

fragment N-końcowy propeptydu natriuretycznego (NT-proBNP), odpowiednio z zaleceniem ESC klasy I oraz IIa. Z kolei inne markery biochemiczne, takie jak białko C-reaktywne, środkowy odcinek pro-adrenomoduliny, czynnik wzrostu i różnicowania 15 (GDF-15 – growth differentiation factor 15), kopeptyna lub białko wiążące kwasy tłuszczowe (H-FABP – heart-type fatty acid-binding protein), nie są wskazane do rutynowego zastosowania w ocenie rokowania po zawale serca.

Poza wymienionymi w wytycznych badanych jest wiele substancji wskazywanych jako potencjalne nowe markery wiązane z rokowaniem po zawale serca, w szczególności cytokiny, pro-hormony, a w ostatnim okresie cząsteczki mikroRNA (miRNA).

Biomarkery uszkodzenia miokardium

Troponina sercowa to białko strukturalne, uwalniane z uszkodzonych kardiomiocytów, które od wielu lat jest złotym standardem diagnostyki zawału serca. Maksymalne wartości troponin sercowych T oraz I wiązane są z rokowaniem i częstością występowania niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w populacji ogólnej oraz populacjach szczególnych, np. z rozpoznaniem objawowej choroby tętnic obwodowych. Seryjne oznaczenia stężenia troponiny T, jak również I, mają podobną zdolność prognostyczną, a ryzyko zgonu jest proporcjonalne do maksymalnego stężenia biomarkera.

H-FABP jest niewielkim białkiem cytoplazmatycznym zaangażowanym w transport kwasów tłuszczowych w obrębie komórek mięśniowych i uwalnianym z ulegających martwicy kardiomiocytów. Stężenie H-FABP jest wiązane z rozległością poreperfuzyjnego uszkodzenia miokardium, jak również może być uważane za czynnik rokowania u pacjentów po zawale serca w perspektywie długoterminowej.

Kolejnym z badanych markerów rokowania po zawale jest **naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF** – vascular endothelial growth factor), który zgodnie ze swoją nazwą stanowi miejscowo specyficzną cytokinę, mogącą wpływać na migrację i proliferację komórek śródbłonka oraz angiogenezę. Wysokie stężenia VEGF-A, wydzielanego z uszkodzonego miokardium w celu usprawnienia gojenia tkanki oraz angiogenezy, były wiązane w horyzoncie 6-miesięcznym z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory, natomiast stężenie VEGF-C było czynnikiem rokowniczym całkowitej śmiertelności po zawale serca.

Cytokiny prozapalne oraz biomarkery systemowej odpowiedzi zapalnej

Stężenie **białka C-reaktywnego**, nieselektywnego markera nasilenia procesu zapalnego, uwalnianego z wątroby pod wpływem cytokin prozapalnych, takich jak interleukina 6 (IL-6), wzrasta również w przebiegu zawału serca i wiąże się z gorszym krótko- i długoterminowym rokowaniem. Martwicze procesy powodują wzrost stężenia wielu cytokin prozapalnych, w szczególności tych z rodziny interleukiny 1. W piśmiennictwie dostępne są dane wskazujące na związek stężeń IL-1, rozpuszczalnego receptora IL-1 typu 2 oraz IL-6 z przebudową mięśnia sercowego po zawale. To powiązanie, poza zastosowaniem diagnostycznym, może stanowić atrakcyjny potencjalny cel terapeutyczny.

GDF-15 jest cytokiną z nadrodziny transformujących czynników wzrostu β /białka morfogenetycznego kości (MBP), wydzielaną z kardiomiocytów, makrofagów, komórek mięśni gładkich, adipocytów czy komórek śródbłonna w warunkach niedotlenienia, uszkodzenia mechanicznego lub pod wpływem innych cytokin prozapalnych. Jej podwyższone stężenie u pacjentów z zawałem serca wiązano ze zwiększonym ryzykiem zgonu, hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub innego poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego.

Biomarkery włóknienia miokardium

Galektyna 3 jest glikoproteiną obecną w licznych narządach, m.in. w mięśniu sercowym, śledzionie, żołądku, wątrobie i trzustce. Opisano jej udział w procesach apoptozy, modulacji podziałów komórkowych, angiogenezy czy włóknienia tkanek. Poprzez swoją immunomodulującą czynność odgrywa również rolę w procesach aterogenezy. Podwyższone stężenia galektyny 3 wiązały się z gorszym rokowaniem po zawale serca, zwiększoną śmiertelnością sercowo-naczyniową oraz rozwojem niewydolności serca.

Biomarkery systemowe i prohormony związane z biomechanicznym obciążeniem mięśnia sercowego

Ze względu na krótkie czasy półtrwania aktywnych postaci większości substancji o charakterze endo- i parakrynnym często oznaczane są stężenia prekursorów lub fragmenty cząstek powstające w trakcie wytwarzania się ich form czynnych.

NT-proBNP jest pro-hormonem wydzielanym z mięśniówki przedsionków podczas ich mechanicznego rozciągania, jak również w trakcie ostrego zawału serca. Stężenia NT-proBNP mierzone u chorych z zawałem serca wykazywały silny związek z rokowaniem, zwłaszcza w podgrupie osób starszych z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (EF <40%). Metaanaliza 19 badań obejmująca >12 tysięcy pacjentów potwierdziła podobne obserwacje wiążące podwyższone stężenie NT-proBNP ze śmiertelnością ogólną i z występowaniem niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Kopeptyna, będąca C-terminalnym fragmentem propeptydu wazopresyny, jest uwalniana w obrębie przysadki mózgowej we wczesnej fazie zawału serca. Jej stężenie to dobry czynnik rokowniczy odległych niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (zgonów sercowo-naczyniowych, ponownych hospitalizacji i zawałów, rozwoju niewydolności serca oraz nawrotu zwężenia w miejscu wcześniejszej interwencji).

Środkowy fragment proadrenomeduliny (MR-proADM) jest peptydem prekursorowym adrenomeduliny, polipeptydu wykazującego czynności wazoaktywne oraz natriuretyczne, którego obecność potwierdzono w tkance mięśnia sercowego, naczyń krwionośnych, nerek oraz nadnerczy. Wysokie stężenia MR-proADM są powiązane ze śmiertelnością krótko- oraz długoterminową, jak również z ryzykiem wystąpienia niewydolności serca u pacjentów z ostrym zawałem serca.

Niekodujące cząsteczki RNA to kolejny interesujący marker ryzyka. Choć same cząsteczki **miRNA** są fragmentami niekodującymi kwasu rybonukleinowego o długości 19-25 nukleotydów, to poprzez swoje działanie na poziomie komórek mogą wpływać na zmniejszenie apoptozy kardiomiocytów (miRNA-124), redukować stopień włóknienia mięśnia sercowego (miRNA-208b) lub hamować przebudowę serca po zawale (miRNA-93). Pierwszymi miRNA o zdolności określenia prawdopodobieństwa zgonu w okresie 6 miesięcy po zawale serca były cząsteczki miRNA-133a oraz miRNA-208b, ale w miarę postępu badań lista miRNA, które można wykorzystać do prognozowania niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, staje się coraz dłuższa.

Echokardiografia i inne badania obrazowe

Badanie obrazowe serca (w pierwszej kolejności echokardiograficzne) jest zalecane (przynajmniej w formie skróconej) u wszystkich pacjentów z OZW w chwili przyjęcia do szpitala w celu:

- oceny rozległości odcinkowych zaburzeń kurczliwości oraz frakcji wyrzutowej lewej komory
- wykrycia ewentualnych powikłań mechanicznych zawału
- oceny stanu prawej komory (ważne w różnicowaniu zatorowości płucnej)
- oceny stanu zastawek, osierdzia, dostępnych badaniu odcinków aorty.

Pełne, dokładne badanie wykonane w okresie stabilizacji choroby stanowi punkt wyjścia do dalszej obserwacji i przedwypisowej oceny rokowania. Czynniki obciążającymi rokowanie są: istotna dysfunkcja skurczowa lewej komory ($EF < 40\%$, a zwłaszcza $< 30\%$), występowanie istotnych wad zastawek serca, zwłaszcza wtórnej niedomykalności zastawki mitralnej. Dodatkowe obciążenie stanowią cechy zaawansowanej niewydolności serca (oprócz obniżonej EF także restrykcyjny profil napełniania lewej komory, obniżona objętość wyrzutowa lewej komory [$SVI < 35 \text{ ml/m}^2$], dysfunkcja prawej komory, wysokie prawdopodobieństwo nadciśnienia płucnego, cechy zwiększonego ośrodkowego ciśnienia żylnego).

Obrazowanie serca jest ważne nie tylko u chorych z potwierdzoną w angiografii niedrożnością/zwężeniem tętnicy dozawałowej, ale także (a może zwłaszcza) u pacjentów, u których nie stwierdzono istotnych zmian w tętnicach wieńcowych (MINOCA), w celu poszukiwania przyczyn bólu w klatce piersiowej, zmian w EKG i podwyższonego stężenia troponiny sercowej mimo braku uchwytanych zmian w tętnicach wieńcowych.

Niedostateczny obraz serca powinien skłonić do zastosowania kontrastu echokardiograficznego lub badania metodą rezonansu magnetycznego (MR). Metoda ta oferuje nie tylko wysokiej jakości obrazy miokardium z możliwością obrazowania obrzęku, zwłóknień, martwicy, nieprawidłowych nacieków, ale także perfuzji wieńcowej. Ma to znaczenie zwłaszcza w przypadku MINOCA, ponieważ aż u 3/4 pacjentów pozwala wykryć prawdziwą przyczynę choroby, taką jak np.: martwica o lokalizacji typowej dla niedokrwienia w przebiegu zawału serca z prawdopodobną zakrzepicą/zatorowością wieńcową i spontaniczną rekanalizacją tętnicy dozawałowej,

ostre zapalenie mięśnia sercowego, kardiomiopatie, zespół takotsubo, choroby aorty, osierdzia i inne. Takie różnicowanie pozwala rozróżnić te choroby od typowego OZW i skorygować rokowanie stosownie do rozpoznania.

U pacjentów z nawracającymi dolegliwościami w klatce piersiowej po OZW badania obrazowe służą do oceny resztkowego lub nawracającego niedokrwienia i decyzji o ponownej angiografii. Znaczenie mają tu echokardiografia obciążeniowa, scyntygrafia wysiłkowa lub farmakologiczna, rezonans magnetyczny lub tomografia komputerowa. Wykluczenie niedokrwienia za pomocą tych metod wiąże się z dobrym rokowaniem odległym. Metody te mają większą dokładność niż coraz rzadziej stosowana elektrokardiograficzna próba wysiłkowa.

SKALE RYZYKA

W przypadku pacjentów ze STEMI kluczową rolę w ocenie ryzyka krótkoterminowego odgrywają czynniki wysokiego ryzyka, takie jak zaawansowany wiek, klasa Killipa >1 , zawał serca ściany przedniej, stan po zawale serca, przewlekła choroba nerek, wywiad przewlekłej niewydolności krążenia. Proponowane skale ryzyka, takie jak GRACE i TIMI STEMI Risk Score, obejmujące wiele czynników klinicznych, są dobrymi czynnikami prognostycznymi rokowania krótko- i długoterminowego. Aczkolwiek brakuje danych dotyczących modyfikacji postępowania terapeutycznego w fazie wewnątrzszpitalnej i po wypisie na ich podstawie. W przeciwieństwie do tego zastosowanie skali ryzyka GRACE jest rekomendowane u pacjentów z OZW bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI-ACS). W przypadku pacjentów z wynikiem oceny skali GRACE >140 punktów rekomendowane jest wdrożenie wczesnej strategii inwazyjnej z wykonaniem diagnostyki inwazyjnej w ciągu <24 godzin. Klasa rekomendacji do użycia skali GRACE w ocenie NSTEMI-ACS została jednak obniżona z I do IIa z powodu braku korzyści z zastosowania doboru strategii opartej na ocenie skali GRACE w badaniach randomizowanych. Ponadto aktualna strategia lecznicza oparta jest raczej na identyfikacji pacjentów o najwyższym ryzyku ze względu na cechy kliniczne i wdrożeniu natychmiastowego leczenia inwazyjnego. Inne zwalidowane skale ryzyka, takie jak TIMI NSTEMI Risk Score, SIMPLE, ZWOLLE, BANACH czy ACEF, mają dużą zdolność prognozowania incydentów sercowo-naczyniowych, ale nie są rekomendowane do wyboru strategii leczniczych w okresie szpitalnym i poszpitalnym.

Oprócz oceny ryzyka niedokrwiennego kluczową rolę u pacjentów z OZW odgrywa ocena ryzyka krwotocznego. W tym celu możliwe jest wykorzystanie skal ACUITY oraz CRUSADE. Ich przydatność w przewidywaniu krwawień w populacjach leczonych w dużym odsetku inwazyjnie z użyciem dostępu promieniowego, a także z użyciem nowych doustnych antykoagulantów bywa ograniczona. W ocenie ryzyka krwawień autorzy obowiązujących wytycznych sugerują użycie definicji pacjenta wysokiego ryzyka krwawień, opracowanej przez Academic Research Consortium (ARC-HBR – Academic Research Consortium for High Bleeding Risk). Obejmuje ona m.in. ocenę wcześniejszych krwawień, wiele czynników klinicznych (zaawansowany wiek, anemia, małopłytkowość, choroba nowotworowa, przewlekła niewydolność nerek), konieczność stosowania doustnego leczenia przeciwzakrzepowego czy też wykonania zabiegu chirurgii pozasercowej. Jej przydatność w ocenie krwawień w ostrej fazie OZW nie została jednoznacznie określona. Bywa ona natomiast przydatna do indywidualizacji terapii przeciwplatekowej i przeciwzakrzepowej w OZW. Podobne zastosowanie ma skala PRECISE-DAPT, która może zostać użyta w momencie wypisu ze szpitala. Pozwala ona na określenie ryzyka krwawień i powikłań niedokrwiennych związanych ze skróconą (3-6 miesięcy) i wydłużoną (12-24 miesięcy) podwójną terapią przeciwplatekową. U pacjentów z wysokim ryzykiem krwawień (PRECISE-DAPT ≥ 25 punktów) przedłużona podwójna terapia przeciwplatekowa nie wiązała się z redukcją ryzyka powikłań niedokrwiennych, przy znaczącym wzroście ryzyka krwawień. U chorych z PRECISE-DAPT < 25 punktów leczonych przedłużoną podwójną terapią przeciwplatekową obserwowano redukcję ryzyka powikłań niedokrwiennych przy braku wpływu na powikłania krwotoczne. Skala ta ma umiarkowaną zdolność przewidywania krwawień w podgrupie pacjentów z OZW; opierała się na przypadkach, w których ograniczono podawanie tikagreloru i prasugrelu (leków preferowanych w zestawieniu z kłopidogrelem u pacjentów z OZW). Nowe badania rejestrowe wskazują na dobrą wartość przewidywania krwawień również u chorych leczonych nowymi antagonistami receptora płytkowego P2Y₁₂. Ocena ryzyka powikłań niedokrwiennych (zakrzepica w stencie lub zawał serca) bądź krwotocznych (duże krwawienie – BARC 3 lub 5) w ciągu 2 lat od implantacji stentu pokrywanego lekiem antymitotycznym możliwa jest również przy użyciu skali PARIS. Jednym z głównych determinantów

powikłań niedokrwiennych w tej skali jest zabieg PCI związany z OZW. Odmienne podejście do oceny ryzyka niedokrwienia i krwawień zastosowano w skali DAPT. Pozwala ona na ocenę ryzyka kontynuacji podwójnej terapii przeciwplatekowej opartej na kwasie acetylosalicylowym i kłopidogrelu/prasugrelu u pacjentów, u których podczas 12 miesięcy jej stosowania nie doszło do incydentu niedokrwiennego lub dużego krwawienia. Oprócz czynników klinicznych, takich jak wiek, cukrzyca, miażdżyca obwodowa, zabieg związany z OZW, zawiera ona ocenę zmiennych dotyczących zabiegu, jak implantacja stentu o średnicy <3 mm i PCI pomostu żylnego. Wyniki wyliczenia skali DAPT mogą być przydatne w wyborze opcji terapeutycznych, ale same w sobie nie wskazują na rekomendację określonego sposobu postępowania. Skale te oraz charakterystyki zmian poddawanych PCI w OZW są kluczowe dla indywidualizacji terapii przeciwplatekowej i przeciwzakrzepowej na podstawie oceny ryzyka krwotocznego i niedokrwiennego. Opiera się ona na wyborze optymalnego czasu trwania (skrócona czy przedłużona) i intensywności leczenia. W momencie wypisu proponowany jest model postępowania, natomiast powinien on być weryfikowany w trakcie kolejnych wizyt po ocenie tolerancji terapii i ewentualnych powikłań w okresie jej trwania.

Kolejną skalą wykorzystywaną często w praktyce klinicznej jest SYNTAX Score integrująca dane dotyczące charakterystyki i lokalizacji zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych. Pozwala ona na ilościowe opisanie stopnia ich nasilenia i kompleksowości. Jest ona szczególnie przydatna w wyborze metody rewaskularyzacji (PCI vs. pomostowanie aortalno-wieńcowe) przy wielonaczyniowej chorobie wieńcowej. Zarówno SYNTAX Score, jak i jego pochodną, SYNTAX Score II integrującą dodatkowe zmienne kliniczne, opracowano dla grupy ze stabilną dławicą piersiową. Skal tych nie potwierdzono dla pacjentów z OZW, w szczególności ze STEMI. Ponadto w związku z częstą okluzją tętnicy odpowiedzialnej za zawał ocena wszystkich charakterystyk opisujących dane naczynie i uwzględnianych w skali może być niemożliwa. Dlatego częściej wykorzystuje się tzw. rezydualny SYNTAX Score na podstawie zmian niepoddanych rewaskularyzacji w czasie wyjściowego zabiegu. Dostępne dane wskazują raczej na umiarkowaną trafność powyższych skal w ocenie rokowania odległego po OZW.

Przed wypisem pacjenta po ostrym zespole wieńcowym należy przeprowadzić ocenę rokowniczą obejmującą:

- wywiad chorób serca przed hospitalizacją
- wystąpienie powikłań w okresie hospitalizacji, zwłaszcza nawracającego niedokrwienia, niewydolności serca, zaburzeń rytmu serca
- ocenę wymiarów i czynności skurczowej lewej komory serca (frakcja wyrzutowa), patologii zastawek i innych cech prowadzących do niewydolności serca
- ocenę troponiny i NT-proBNP (obecnie jedynych zaakceptowanych przez wytyczne ESC biochemicznych markerów ryzyka)
- stopień nasilenia zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych i kompletność rewaskularyzacji
- obecności i/lub predyspozycji do wystąpienia krwawień
- współistnienie chorób, zwłaszcza: cukrzycy, niewydolności nerek, niedokrwistości, hiperlipidemii, nadciśnienia tętniczego, miażdżycy obwodowej
- pomocne jest stosowanie skal ryzyka (np. GRACE, CRUSADE itp.)

Piśmiennictwo

1. Adela R, Banerjee SK. GDF-15 as a Target and Biomarker for Diabetes and Cardiovascular Diseases: A Translational Prospective. *J Diabetes Res* 2015;490842. doi:10.1155/2015/490842.
2. Aimo A, Georgiopoulos G, Panichella G, et al. High-Sensitivity Troponins for Outcome Prediction in the General Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Intern Med* 2022;98:61-8.
3. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, et al. Cardiac-Specific Troponin I Levels to Predict the Risk of Mortality in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 1996;335:1342-9.
4. Baber U, Mehran R, Giustino G, et al. Coronary Thrombosis and Major Bleeding After PCI With Drug-Eluting Stents: Risk Scores From PARIS. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2224-34.
5. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2023; 44: 3720-3826.
6. Costa F, van Klaveren D, James S, et al. PRECISE-DAPT Study Investigators. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet* 2017;389:1025-34.
7. Gatti M, Carisio A, D'Angelo T, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries patients: A review. *World J Cardiol* 2020;12:248-61.
8. Gong X, Zhang T, Feng S, et al. Association between N-Terminal pro-BNP and 12 Months Major Adverse Cardiac Events among Patients Admitted with NSTEMI. *Ann Palliat Med* 2021;10:5231243-5243.
9. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society

- of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42:373-498.
10. Kanjanahattakij N, Rattanawong P, Riangwiwat T, et al. Fragmented QRS and Mortality in Patients Undergoing Percutaneous Intervention for ST-Elevation Myocardial Infarction: Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2018;23:e12567. doi:10.1111/ANEC.12567.
 11. Koivula K, Konttila KK, Eskola MJ, et al. Long-Term Outcome of Pre-Specified ECG Patterns in Acute Coronary Syndrome. *J Electrocardiol* 2020;62:178-83.
 12. Lahti R, Rankinen J, Lyytikäinen LP, et al. J. High-Risk ECG Patterns in ST Elevation Myocardial Infarction for Mortality Prediction. *J Electrocardiol* 2022;74:13-9.
 13. Liew R, Chiam PTL. Risk Stratification of Sudden Cardiac Death After Acute Myocardial Infarction. *J Innov Card Rhythm Manag* 2018;9:3035. doi: 10.19102/ICRM.2018.090201.
 14. Lindholm D, James SK, Gabrysch K, et al. Association of Multiple Biomarkers With Risk of All-Cause and Cause-Specific Mortality After Acute Coronary Syndromes: A Secondary Analysis of the PLATO Biomarker Study. *JAMA Cardiol* 2018;3:1160-6.
 15. Mincu RI, Jánosi RA, Vinereanu D, et al. Preprocedural C-Reactive Protein Predicts Outcomes after Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction a Systematic Meta-Analysis. *Sci Reports* 2017;7:1-10.
 16. Myers PD, Huang W, Anderson F, et al. Choosing Clinical Variables for Risk Stratification Post-Acute Coronary Syndrome. *Sci Rep* 2019;9, 14631.
 17. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;40:87-165.
 18. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, et al. Cardiac Troponin T Levels for Risk Stratification in Acute Myocardial Ischemia. *N Engl J Med* 1996;335:1333-42.
 19. Shen S, Ye J, Wu X, et al. Association of N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide Level with Adverse Outcomes in Patients with Acute Myocardial Infarction: A Meta-Analysis. *Heart Lung* 2021;50:863-9.
 20. Stătescu C, Anghel L, Tudurachi BS, et al. From Classic to Modern Prognostic Biomarkers in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Int J Mol Sci* 2022;23:9168.
 21. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, et al. How to Use High-Sensitivity Cardiac Troponins in Acute Cardiac Care. *Eur Heart J* 2012;33:2252-7.
 22. Tscherny K, Kienbacher C, Fuhrmann V, et al. Risk stratification in acute coronary syndrome: Evaluation of the GRACE and CRUSADE scores in the setting of a tertiary care centre. *Int J Clin Pract* 2020;74:e13444.
 23. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018;39:213-60.
 24. Vrsalovic M, Vrsalovic Presecki A, Aboyan V. Cardiac Troponins Predict Mortality and Cardiovascular Outcomes in Patients with Peripheral Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Adjusted Observational Studies. *Clin Cardiol* 2022;45:198-204.
 25. Węgiel M, Wojtasik-Bakalarz J, Malinowski K, et al. Mid-Regional pro-Adrenomedullin and Lactate Dehydrogenase as Predictors of Left Ventricular Remodeling in Patients with Myocardial Infarction Treated with Percutaneous Coronary Intervention. *Polish Arch Intern Med* 2022;132:16150. doi:10.20452/PAMW.16150.
 26. Wu Y, Pan N, An Y, et al. Diagnostic and Prognostic Biomarkers for Myocardial Infarction. *Front Cardiovasc Med* 2021;7:427.
 27. Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, et al. DAPT Study Investigators. Development and Validation of a Prediction Rule for Benefit and Harm of Dual Antiplatelet Therapy Beyond 1 Year After Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA* 2016;315(1):1735-49.

28. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. 2022 ESC Guidelines for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. *Eur Heart J* 2022;43:3997-4126.
29. Zhou SS, Jin JP, Wang JQ, et al. MiRNAS in Cardiovascular Diseases: Potential Biomarkers, Therapeutic Targets and Challenges. *Acta Pharmacol Sin* 2018;39:1073-84.