

Intensywna terapia kardiologiczna pacjentów w podeszłym wieku – ryzyko powikłań krwotocznych w OZW

Artur Dziewierz, Dariusz Dudek

Zakład Hemodynamiki i Angiokardiografii
Instytut Kardiologii
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Adres do korespondencji

Prof. UJ, dr hab. n. med. Dariusz Dudek
Zakład Hemodynamiki i Angiokardiografii,
Instytut Kardiologii,
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum
ul. Kopernika 17, 31-501 Kraków
e-mail: mcdudek@cyf-kr.edu.pl

Kardiologia po Dyplomie 2011; 10 (4): 73-81

Dzięki rozpowszechnieniu zabiegów kardiologii interwencyjnej poprawiły się wyniki kliniczne leczenia ostrych zespołów wieńcowych (OZW), w tym również pacjentów w wieku podeszłym. Nadal są oni jednak obciążeni zwiększonym ryzykiem zgonu w przebiegu OZW. W tym przypadku czynnikami niekorzystnie wpływającymi na rokowanie mogą być nie tylko choroby współistniejące, np. cukrzyca lub niewydolność nerek, ale także zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań krwotocznych. Liczne badania kliniczne i rejestry wykazały, że ryzyko tego rodzaju powikłań, też tych zagrażających życiu, rośnie z wiekiem, a wiek jest niezależnym czynnikiem ryzyka ich wystąpienia [1,2]. Podeszły wiek może wiązać się również z częstszym występowaniem małopłytkowości w przebiegu OZW, która dodatkowo może zwiększać ryzyko krwawień [3]. Z wiekiem zwiększa się także prawdopodobieństwo powikłań związanych z nakłuciem tętnicy udowej, więc tym istotniejsze wydaje się postępowanie zmniejszające ryzyko powikłań krwotocznych w tej grupie chorych.

Znaczenie kliniczne powikłań krwotocznych

Raportowana częstość krwawień w przebiegu OZW wykazuje dużą zmienność i wynosi od <1% do >10% [4,5]. Jest mniejsza w klinicznych badaniach randomizowanych niż rejestrowych, ponieważ do badań randomizowanych najczęściej nie są włączani pacjenci w wieku podeszłym lub z chorobami współistniejącymi albo potencjalnie zwiększonym

ryzykiem krwawień [6,7]. Różnicowanie dotyczące częstości krwawień związane jest nie tylko z badaną populacją i rodzajem postępowania terapeutycznego (leczenie inwazyjne vs leczenie zachowawcze, rodzaj i czas podania leczenia przeciwzakrzepowego lub przeciwpłytkowego), ale przede wszystkim z użytą definicją powikłań krwotocznych [4]. Najpopularniejsze skale opisujące wystąpienie krwawień to skale GUSTO, TIMI, ACUITY oraz REPLACE-2 [8]. Powikłania krwotoczne w przebiegu OZW wiążą się jednak ze zwiększonym ryzykiem zgonu w obserwacji krótko- i długoterminowej niezależnie od przyjętej definicji krwawień [9-11]. Ryzyko zgonu ściśle koreluje z nasileniem krwawienia. W badaniu Eikelboom i wsp. (34 146 pacjentów z OZW) wystąpienie małego, dużego i zagrażającego życiu krwawienia wiązało się odpowiednio z 1,4, 1,9 i 5,9 razy większym ryzykiem zgonu w ciągu 30 dni w porównaniu z pacjentami bez epizodu krwawienia [9]. Podobnie Rao i wsp. wykazali, że krwawienie małe, umiarkowane i duże (według kryteriów GUSTO) zwiększają ryzyko zgonu w ciągu 30 dni odpowiednio 1,6, 2,6 i 10,6 razy [11]. Co istotne, ten niekorzystny wpływ krwawienia utrzymywał się w 6-miesięcznej obserwacji [11]. Wystąpienie krwawienia wiąże się nie tylko ze zwiększonym ryzykiem zgonu, ale także z innymi powikłaniami niedokrwiennymi, w tym nawrotem niedokrwienia [1,9] i zakrzepicą w stencie [1].

Czynnikiem obciążającym rokowanie odległe, również w odniesieniu do pacjentów w wieku podeszłym, jest przetoczenie krwi w trakcie hospitalizacji związanej z OZW [12,13]. Co istotne, częstość przetoczeń krwi w przebiegu OZW wzrasta z wiekiem [7]. Przetoczenie

krwi może stanowić marker wystąpienia ciężkiego krwawienia lub obecności chorób współistniejących, w tym niedokrwistości. Z drugiej strony w niektórych sytuacjach zastosowanie preparatów krwiopochodnych nie jest klinicznie uzasadnione. Przetoczenie krwi, które nie jest następstwem krwawienia, wiąże się ze szczególnym wzrostem ryzyka zgonu w czasie hospitalizacji i w rocznej obserwacji [13]. Również Rao i wsp. wykazali, że wzrost ryzyka zgonu związanego z przetoczeniem krwi w trakcie hospitalizacji związanej z OZW dotyczył tylko tych chorych, u których hematokryt przekraczał 25% [12].

Mimo że liczne badania potwierdziły zależność między wystąpieniem powikłań krwotocznych w czasie hospitalizacji a zwiększonym ryzykiem zgonu pacjentów z OZW, to nadal czynnik bezpośrednio odpowiedzialny za to powiązanie nie został zidentyfikowany. Obecnie proponuje się wiele mechanizmów, który tłumaczyłyby ten niekorzystny wpływ krwawień [5,6]. Następstwem krwawienia może być spadek objętości krwi krążącej i hipotonia, co prowadzi do wtórnej aktywacji układu adrenergicznego i nasilenia niedokrwienia mięśnia sercowego. Duże krwawienie często wymusza przerwanie leczenia przeciwzakrzepowego lub przeciwplateletowego, co zwiększa ryzyko nawrotu niedokrwienia lub zakrzepicy w stencie, a tym samym zgonu z przyczyn sercowych. Zastosowanie preparatów krwiopochodnych może również zmniejszać zdolność hemoglobiny do uwalniania tlenu w tkankach, nasilać proces zapalny w przebiegu OZW oraz aktywować płytki krwi, a tym samym nasilać niedokrwienie.

Ocena ryzyka krwawień

Aktualne wytyczne towarzystw kardiologicznych jednoznacznie wskazują na konieczność optymalizacji terapii nie tylko na podstawie oceny ryzyka wystąpienia powikłań niedokrwieniowych, ale także krwotocznych [14]. Ocena ryzyka krwawień może opierać się nie tylko na określeniu pojedynczych parametrów klinicznych związanych ze zwiększonym ryzykiem krwawienia (np. niewydolność nerek, przebyte krwawienie, zaburzenia hemostazy), ale także na dedykowanych skalach oceny ryzyka krwawień, np. CRUSADE Bleeding Score [15] czy skali zaproponowanej przez Mehran i wsp. na podstawie danych z badań AUCITY i HORIZONS-AMI [16]. Do opracowania i walidacji skali CRUSADE Bleeding Score posłużyły dane dotyczące ponad 89 000 pacjentów z OZW bez uniesienia odcinka ST [15]. Bierze ona pod uwagę osiem parametrów klinicznych: wyjściowy hematokryt (im mniejszy hematokryt, tym większe ryzyko), wyliczony z formuły Cockrofta-Gaulta klirens kreatyniny (im mniejszy klirens kreatyniny, tym większe ryzyko), czynność serca przy przyjęciu (szybsza czynność serca zwiększa ryzyko), skurczowe ciśnienie tętnicze przy przyjęciu (większe ryzyko, gdy ciśnienie < 120 lub > 180 mm Hg), dodatni wywiad w kierunku miażdżycy tętnic obwodowych (zwiększa ryzyko) lub cukrzycy (zwiększa ryzyko), objawy niewydolności krążenia (zwiększają ryzyko) oraz płeć (płeć żeńska zwiększa ryzyko) [15]. Wyliczenia moż-

na dokonać przy użyciu internetowego kalkulatora: <http://www.crusadebleedingscore.org/>. Wynik jest podawany jako liczba punktów oraz przewidywane ryzyko wystąpienia dużego krwawienia w czasie hospitalizacji. Dzięki dostępności analizowanych parametrów już podczas wstępnej oceny pacjenta z OZW może być on pomocny w wyborze dalszej strategii postępowania. Wyliczone umiarkowane (31-40 punktów) lub duże (>40 punktów) ryzyko krwawień powinno być sygnałem do zastosowania modelu terapii farmakologicznej i zabiegowej wiążącej się z małym ryzykiem powikłań. Skala zaproponowana przez Mehran i wsp. bierze natomiast pod uwagę sześć parametrów klinicznych (płeć, wiek, stężenie kreatyniny w surowicy, liczbę białych krwinek, niedokrwistość oraz typ OZW) i rodzaj zastosowanej farmakoterapii [16]. Skala ta pozwala przewidzieć wystąpienie dużych i małych powikłań krwotocznych niezwiązanych z zabiegiem kardiochirurgicznym w okresie 30 dni, a także zgonu w rocznej obserwacji.

Leczenie przeciwzakrzepowe u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawień

Optymalny dobór leczenia przeciwzakrzepowego i przeciwplateletowego wydaje się mieć ogromne znaczenie w zmniejszaniu ryzyka powikłań krwotocznych. Musi się on opierać nie tylko na ocenie ryzyka zgonu związanego z niedokrwieniem (czas trwania i nasilenie objawów, stopień uszkodzenia mięśnia sercowego, obecność objawów niewydolności krążenia lub groźnych zaburzeń rytmu, anatomia tętnic wieńcowych), ale również na ocenie ryzyka krwawień [14]. Intensywne skojarzone leczenie przeciwplateletowe i przeciwzakrzepowe zmniejsza ryzyko powikłań niedokrwieniowych, z drugiej jednak strony może zwiększać ryzyko krwawienia i związanego z nim zgonu, zwłaszcza u chorych predysponowanych do ich wystąpienia.

Jednym z czynników zwiększających ryzyko powikłań krwotocznych w OZW jest stosowanie dużych dawek leków przeciwzakrzepowych lub przeciwplateletowych. Na przykład w rejestrze CRUSADE [17] przedawkowanie przynajmniej jednego z leków (heparyna niefrakcjonowana, heparyna drobnocząsteczkowa, inhibitor receptora płytkowego GP IIb/IIIa) dotyczyło aż 42% pacjentów i wiązało się z 15% wzrostem ryzyka krwawień. Tym samym prawidłowe dawkowanie leków jest kluczowe w zapobieganiu powikłaniom krwotocznym. W tym przypadku dawka powinna być dobrana nie tylko na podstawie wagi i wieku pacjenta, ale także oceny funkcji nerek. Ma to istotne znaczenie dla pacjentów w wieku podeszłym, u których często klirens kreatyniny jest mniejszy i stwierdza się istotne zaburzenia funkcji nerek. Warto podkreślić, że ocena ta w odniesieniu do pacjentów w wieku podeszłym powinna opierać się nie tylko na stężeniu kreatyniny w surowicy, lecz wyliczonym z formuły Cockrofta-Gaulta lub MDRD klirensie kreatyniny. Również czynność nerek powinna być monitorowana w trak-

TABELA 1

Zalecenia dotyczące modyfikacji dawek leków przeciwplatek i przeciwzakrzepowych u pacjentów z OZW w wieku podeszłym lub niewydolnością nerek

	Zalecana dawka	Modyfikacja dawki u pacjentów w wieku podeszłym	Modyfikacja dawki u pacjentów z niewydolnością nerek [14]
Doustne leki przeciwplatekowe			
Kwas acetylosalicylowy	Dawka początkowa 150-300 mg, podtrzymująca 75-100 mg na dobę	Brak zaleceń	Brak zaleceń
Klopidogrel	Dawka początkowa 600 mg, podtrzymująca 75 mg na dobę	Brak zaleceń*	Brak danych
Prasugrel	Dawka początkowa 60 mg, podtrzymująca 10 mg na dobę	Nie zaleca się stosowania u pacjentów w wieku ≥ 75 lat, jeśli konieczne jest zastosowanie leczenia u pacjenta ≥ 75 roku życia należy zmniejszyć dawkę podtrzymującą do 5 mg	Przeciwwskazany, gdy GFR < 30 ml/min/1,73 m ² Brak zaleceń dotyczących modyfikacji dawki przy GFR 30-60 ml/min/1,73 m ²
Tikagrelor	Dawka początkowa 180 mg, podtrzymująca 90 mg 2 razy na dobę	Brak zaleceń	Zmniejszenie dawki nie jest wymagane
Dożylnie inhibitory GP IIb/IIIa			
Abciximab	Bolus i.v. 0,25 mg/kg, wlew i.v. 0,125 μ g/kg/min	Brak zaleceń dotyczących zastosowania lub dawkowania	Brak zaleceń dotyczących zastosowania i dawkowania
Eptifibatid	Bolus i.v. 180 μ g/kg (lub 2 \times bolus i.v. 180 μ g/kg do leczenia inwazyjnego), wlew i.v. 2 μ g/kg/min	Brak zaleceń dotyczących zastosowania lub dawkowania, ostrożnie przy niewydolności nerek	Ostrożne stosowanie przy GFR < 50 ml/min/1,73 m ² – zalecana redukcja dawki wlewu i.v. do 1 μ g/kg/min
Tirofiban	Bolus i.v. 12 μ g/kg, wlew i.v. 0,1 μ g/kg/min	Brak zaleceń dotyczących zastosowania lub dawkowania, ostrożnie przy niewydolności nerek	Zalecana redukcja dawki o 50% (bolus i.v. 6 μ g/kg, wlew i.v. 0,05 μ g/kg/min) przy GFR < 30 ml/min/1,73 m ²
Leki przeciwzakrzepowe			
Heparyna niefrakcjonowana	60 U/kg i.v.	Zalecana redukcja dawki pod kontrolą czasu kaolinowo-kefalinowego (aPTT) lub aktywowanego czasu krzepnięcia (ACT)	Zalecana redukcja dawki pod kontrolą czasu kaolinowo-kefalinowego (aPTT) lub aktywowanego czasu krzepnięcia (ACT)
Enoksaparyna	1 mg/kg s.c. 2 razy na dobę	U pacjentów w wieku ≥ 75 lat zaleca się dawkę stanowiącą 75% dawki standardowej	Nie stosować przy GFR < 30 ml/min/1,73 m ² lub zredukować dawkę o 50% oraz monitorować aktywność czynnika Xa, przy GFR 30-60 ml/min/1,73 m ² zaleca się dawkę stanowiącą 75% dawki standardowej
Biwalirudyna	Bolus i.v. 0,75 mg/kg, wlew i.v. 1,75 mg/kg/h	Brak zaleceń, ostrożnie przy niewydolności nerek	Rozważyć redukcję dawki wlewu i.v. do 1 mg/kg/h przy GFR < 30 ml/min/1,73 m ² **
Fondaparinux	2,5 mg s.c. na dobę	Brak zaleceń, ostrożnie przy niewydolności nerek	Przeciwwskazany przy GFR < 30 ml/min/1,73 m ² **

* W przypadku leczenia fibrynolitycznego u pacjentów w wieku ≤ 75 lat zaleca się dawkę wysycającą 300 mg klopidogrelu, natomiast u pacjentów > 75 r.ż. rozpoczęcie terapii od dawki 75 mg (patrz tekst).

** U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny (GFR) 30-60 ml/min/1,73 m²) leczenie biwalirudyną lub fondaparinuxem może być preferowane ze względu na małe ryzyko krwawień.

TABELA 2 Model leczenia przeciwzakrzepowego w trakcie angioplastyki w przebiegu OZW w zależności od stosowanej terapii przed przekazaniem do diagnostyki i leczenia inwazyjnego – propozycja autorów

Leczenie przeciwzakrzepowe przed przekazaniem do leczenia inwazyjnego	Leczenie przeciwzakrzepowe w trakcie angioplastyki		
	UFH	Enoksaparyna	Biwalirudyna
UFH	Zalecane	Przeciwwskazane*	Zalecane
Enoksaparyna	Przeciwwskazane	Zalecane	Zalecane
Biwalirudyna	Brak danych	Brak danych	Zalecane
Fondaparinux	Zalecane**	Brak danych	Brak danych

* Zamiana enoksaparyny na heparynę niefrakcjonowaną (UFH) może wiązać się ze wzrostem ryzyka powikłań krwotocznych [24].

** Leczenie przeciwzakrzepowe powinno zostać uzupełnione w trakcie zabiegu angioplastyki o pełną dawkę heparyny niefrakcjonowanej [19].

cie hospitalizacji związanej z OZW, ponieważ może ona ulec pogorszeniu w jej przebiegu, co może wymagać modyfikacji dawek leków. Zalecenia dotyczące stosowania i dawkowania leków przeciwzakrzepowych i przeciwplatekcyjnych podsumowuje tabela 1. Dawkowanie heparyny niefrakcjonowanej u pacjentów z OZW kierowanych do leczenia interwencyjnego powinno być monitorowane przy użyciu aktywowanego czasu krzepnięcia (activated clotting time, ACT). Rutynowo zaleca się zastosowanie dawki początkowej 60 U/kg heparyny niefrakcjonowanej u pacjentów, u których planowana jest terapia z zastosowaniem inhibitora GP IIb/IIIa (docelowe ACT w zakresie 200-250 sekund) i 100 U/kg u chorych, u których nie planuje się podawania inhibitora GP IIb/IIIa (docelowe ACT w zakresie 250-350 sekund) [14].

W badaniu OASIS-5 [18] u pacjentów z OZW bez uniesienia odcinka ST zastąpienie heparyny drobnocząsteczkowej fondaparinuxem wiązało się z istotnym, prawie 50% zmniejszeniem ryzyka (z 4,1 do 2,2%) wystąpienia krwawienia w okresie 9 dni, przy zbliżonej skuteczności w zmniejszaniu ryzyka powikłań niedokrwiennych. Co istotne, korzystny wpływ utrzymywał się w obserwacji długoterminowej u chorych poniżej i powyżej 65 roku życia. Autorzy badania stwierdzili również, że zastosowanie fondaparinuxu może zmniejszać śmiertelność, obniżając ryzyko powikłań krwotocznych. Z drugiej strony fondaparinux jest obecnie zalecany jedynie do leczenia zachowawczego pacjentów z OZW bez uniesienia odcinka ST [14]. Lek ten nie powinien być stosowany u pacjentów kierowanych do pilnego leczenia inwazyjnego w związku ze zwiększonym ryzykiem wykrzepiania krwi w cewnikach wewnątrznaczyniowych w trakcie zabiegu. Jeśli lek zostanie podany, to w świetle wyników najnowszych badań leczenie przeciwzakrzepowe powinno zostać uzupełnione w trakcie zabiegu angioplastyki o pełną dawkę heparyny niefrakcjonowanej [19]. Takie postępowanie nie wiąże się z istotnym wzrostem ryzyka dużych krwawień w porównaniu ze zredukowaną dawką heparyny niefrakcjonowanej, pozwala jednak zmniejszyć ryzyko powikłań niedokrwiennych.

Drugim lekiem przeciwzakrzepowym związanym z mniejszym ryzykiem powikłań krwotocznych jest lek z grupy bezpośrednich inhibitorów trombiny – biwaliru-

dyna. Jej zastosowanie w leczeniu pacjentów z OZW bez uniesienia odcinka ST [20] i pacjentów ze świeżym zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST [21,22] było równie skuteczne w zmniejszaniu ryzyka powikłań niedokrwiennych, jak użycie leczenia skojarzonego za pomocą heparyny i inhibitora GP IIb/IIIa, przy mniejszym ryzyku krwawień. W badaniu HORIZONS-AMI redukcja powikłań krwotocznych związana z zastosowaniem biwalirudyny wiązała się z istotnym zmniejszeniem śmiertelności ogólnej (biwalirudyna *vs* heparyna niefrakcjonowana + inhibitor GP IIb/IIIa: 3,5 *vs* 4,8%, $p=0,037$) i z przyczyn sercowych (2,1 *vs* 3,8%, $p=0,005$) w rocznej obserwacji w grupie pacjentów poddawanych zabiegowi pierwotnej angioplastyki wieńcowej w zawałe mięśnia sercowego [22]. Korzystny wpływ biwalirudyny w zmniejszaniu ryzyka powikłań krwotocznych nie zależał od wieku [3,23] czy przyjętej definicji krwawień. Warto podkreślić, że to właśnie wśród pacjentów w wieku podeszłym korzyść z jej zastosowania była największa. Lopes i wsp. [23] wykazali, że w przypadku chorych ≥ 75 roku życia poddawanych angioplastyce w przebiegu OZW bez uniesienia odcinka ST, aby zapobiec jednemu dużemu krwawieniu niezwiązanemu z zabiegiem pomostowania aortalno-wieńcowego, należy zastosować biwalirudynę u 16 pacjentów (number needed to treat [NNT] 16). NNT dla innych grup wiekowych była odpowiednio większa i wynosiła 38 dla chorych < 55 roku życia, 37 dla osób w wieku 55-64 lat oraz 40 dla pacjentów w wieku 65-74 lat. Innym korzystnym działaniem biwalirudyny jest zmniejszanie ryzyka wystąpienia małopłytkowości w czasie hospitalizacji związanej z OZW [20,21]. Jest ona również lekiem z wyboru u pacjentów z wywiadem małopłytkowości indukowanej heparyną [14]. Biwalirudyna, w przeciwieństwie do fondaparinuxu, jest zalecana w trakcie zabiegów przezskórnej interwencji wieńcowej [14].

W przypadku pacjentów z OZW, u których włączono leczenie przeciwzakrzepowe przed rozpoczęciem diagnostyki i wdrożeniem leczenia inwazyjnego, należy unikać zamiany heparyny drobnocząsteczkowej na heparynę niefrakcjonowaną (i odwrotnie) w czasie zabiegu [14]. W badaniu SYNERGY [24] zamiana leku przeciwzakrzepowego u pacjentów z OZW bez uniesienia odcinka ST leczonych inwazyjnie wiązała się ze wzrostem ryzyka powikłań krwo-

tocznych, w porównaniu z terapią wyłącznie enoksaparyną lub heparyną niefrakcjonowaną. Należy pamiętać jednak, że zastosowanie enoksaparyny czy fondaparinuxu nie powinno być przeciwwskazaniem do kwalifikacji pacjenta do pilnej diagnostyki i leczenia inwazyjnego. W przypadku chorych, którzy otrzymali enoksaparynę podskórnie do 8 godzin przed angioplastyką, nie zaleca się stosowania dawki dodatkowej lub innego leku przeciwzakrzepowego przed zabiegiem przezskórnej interwencji wieńcowej. W okresie 8-12 godzin od ostatniej dawki podskórnej enoksaparyny powinno się zastosować dodatkowo bolus dożylny 0,3 mg/kg [25]. Natomiast podanie heparyny niefrakcjonowanej w czasie >12 godzin od ostatniej dawki enoksaparyny wydaje się bezpieczne. Postępowanie w przypadku heparyn drobnocząsteczkowych innych niż enoksaparyna nie zostało określone. Nie są one rekomendowane do leczenia pacjentów z OZW zarówno leczonych zachowawczo, jak i inwazyjnie [14]. Inną opcją jest zamiana enoksaparyny na biwalirudynę. Dostępne dane sugerują, że postępowanie takie może wiązać ze zmniejszeniem ryzyka krwawień w porównaniu z utrzymaniem leczenia enoksaparyną lub heparyną niefrakcjonowaną [26,27]. W przypadku pacjentów z OZW leczonych przed transportem do pracowni hemodynamiki heparyną niefrakcjonowaną zaleca się kontrolę ACT w momencie rozpoczęcia zabiegu i podanie dodatkowych bolusów heparyny niefrakcjonowanej, jeśli będzie to konieczne, w celu osiągnięcia docelowych wartości ACT [14]. Drugą opcją jest podanie bolusa i wlewu biwalirudyny w ciągu 30 minut od ostatniej dawki heparyny niefrakcjonowanej. W tym przypadku monitorowanie ACT nie jest wymagane. Jak wspomniano powyżej, u pacjentów leczonych fondaparinuxem w trakcie zabiegu angioplastyki należy podać standardową dawkę heparyny niefrakcjonowanej [19]. W przypadku pacjentów leczonych przed transportem do pracowni kardiologii inwazyjnej biwalirudyną zasadne wydaje się utrzymanie wlewu biwalirudyny w okresie okołozabiegowym [28]. Obecnie brakuje danych dotyczących bezpieczeństwa zamiany biwalirudyny na inny lek przeciwzakrzepowy na czas angioplastyki. Propozycję zaleceń dotyczących zamiany leków przeciwzakrzepowych u pacjentów z OZW przedstawia tabela 2. W przypadku niepowikłanego zabiegu przezskórnej angioplastyki wieńcowej przedłużone stosowanie leków przeciwzakrzepowych nie jest uzasadnione i może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem krwawień [14].

Leczenie przeciwplatekcyjne u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawień

Aktualne wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologiczne jednoznacznie zalecają podanie kwasu acetylosalicylowego w dawce wysycającej 150-300 mg najszybciej jak to możliwe w postaci tabletek niepowlekanych i kontynuowanie terapii przewlekłej w dawce 75-100 mg u pacjentów z OZW poddawanych leczeniu interwencyjnemu i leczonych zachowawczo [14]. W przypadku pacjentów leczonych połączeniem kwasu acetylosalicylowego i klo-

pidogrelu lub prasugrelu albo tikagreloru nie zaleca się przekraczania dawki 100 mg kwasu acetylosalicylowego. To wynik obserwacji z badania CURE [29], w którym ryzyko krwawienia wykazywało ścisły związek z zastosowaną dawką kwasu acetylosalicylowego (odpowiednio dla dawek: ≤100, 100-300 i >300 mg odsetek poważnych krwawień wynosił w grupie otrzymującej placebo odpowiednio: 2,0, 2,2 i 4,0%, a w grupie leczonej klopido-grelem: 2,5, 3,5 i 3,9%). W badaniu CURRENT-OASIS-7 natomiast wśród pacjentów z OZW nie wykazano różnic w częstości krwawień między chorymi przydzielonymi do leczenia małą (75-100 mg) i dużą (300-325 mg) dawką kwasu acetylosalicylowego [30]. Brakuje zaleceń dotyczących konieczności zmniejszania dawki kwasu acetylosalicylowego u pacjentów w wieku podeszłym (tab. 1).

Drugim zalecanym lekiem przeciwplatekcyjnym w leczeniu OZW jest klopido-grel. W przypadku pacjentów kierowanych do leczenia inwazyjnego podaje się dawkę wysycającą 600 mg, a następnie kontynuuje się leczenie dawką podtrzymującą 75 mg na dobę. W tym przypadku modyfikacja dawki wysycającej i podtrzymującej dla pacjentów w wieku podeszłym lub z niewydolnością nerek nie jest wymagana [14]. Odmiennie przedstawia się sytuacja w przypadku pacjentów z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST leczonych fibrynolitycznie. Według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dla pacjentów w wieku ≤75 lat zaleca się dawkę wysycającą 300 mg klopido-grelu, natomiast dla pacjentów >75 roku życia terapię należy rozpocząć od dawki 75 mg [31]. Natomiast wytyczne amerykańskie nie różnicują dawki początkowej klopido-grelu w zależności od wieku i zalecają dawkę wysycającą u wszystkich pacjentów [32]. W celu przeciwdziałania powikłaniom żołądkowo-jelitowym podwójna terapia przeciwplatekowa powinna zostać uzupełniona o leczenie inhibitorem pompy protonowej [33]. U chorych leczonych klopido-grelem preferowany jest esomeprazol lub pantoprazol, nie zaleca się natomiast stosowania innych inhibitorów pompy protonowej, a zwłaszcza omeprazolu, z uwagi na ryzyko istotnych interakcji lekowych z klopido-grelem.

Większy od klopido-grelu wpływ przeciwplatekowy wykazuje pochodna tienopirydyn trzeciej generacji – prasugrel. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania prasugrelu (dawka wysycająca 60 mg, dawka podtrzymująca 10 mg) w porównaniu z klopido-grelem (dawka wysycająca 300 mg, dawka podtrzymująca 75 mg) w grupie 13 608 pacjentów z OZW poddawanych angioplastyce wieńcowej oceniono w badaniu TRITON-TIMI-38 [34]. Obydwa leki podawano jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym i innymi standardowo stosowanymi lekami. Prasugrel istotnie zmniejszał ryzyko powikłań niedokrwiniennych, w tym ryzyko zakrzepicy w stencie o 50% (1,1 vs 2,4%, $p < 0,001$) w 15-miesięcznej obserwacji. Większej skuteczności prasugrelu towarzyszyło zwiększenie częstości występowania ciężkich krwawień niezwiązanych z zabiegiem pomostowania aortalno-wieńcowego (2,4 vs 1,8%, $p = 0,03$), przy czym dotyczyło to głównie chorych po przebytym udarze mózgu lub epizodzie przemijających zaburzeń krążenia mózgowego (TIA) oraz chorych

w wieku ≥ 75 lat lub o masie ciała < 60 kg. Warto podkreślić, że obserwowana różnica w częstości krwawień między grupami dotyczyła jedynie obserwacji odległej. W pierwszych 30 dniach podawanie prasugrelu nie zwiększało ryzyka krwawień w porównaniu ze standardową terapią kłopidogrelem [34,35]. Subanaliza dotycząca pacjentów z zawałem mięśnia sercowego, czyli chorych o potencjalnie największym ryzyku włączonych do badania TRITON-TIMI-38, potwierdziła 1% bezwzględną redukcję śmiertelności (z 2,6 do 1,6%, $p=0,0445$) związaną z zastosowaniem prasugrelu, bez istotnego wzrostu ryzyka powikłań krwotocznych (1,3 vs 1,0%, $p=0,34$) [36]. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi [14], zaleca się stosowanie prasugrelu w dawce nasycającej 60 mg i podtrzymującej 10 mg. U osób o masie < 60 kg zaleca się zmniejszenie dawki do 5 mg. Prasugrel jest szczególnie zalecany u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST, u chorych z cukrzycą i po przebytych, mimo leczenia kłopidogrelem, incydencie zakrzepicy w stencie. Prasugrel jest przeciwwskazany u osób po przebytych udarze mózgu lub epizodzie TIA. Ze względu na większe ryzyko krwawień nie zaleca się go również u chorych ≥ 75 roku życia (tab. 1) [14].

Alternatywą dla kłopidogrelu i prasugrelu może być w przyszłości tikagrelor – doustny, nietienopirydynowy, odwracalny bezpośredni antagonist receptoru płytkowego P2Y₁₂. W badaniu PLATO wykazano istotne zmniejszenie częstości występowania łącznego punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem oraz udar mózgu w grupie 18 624 pacjentów z OZW (z uniesieniem odcinka ST lub bez niego) poddawanych angioplastyce wieńcowej z zastosowaniem tikagreloru (dawka wysycająca 180 mg, dawka podtrzymująca 90 mg dwa razy na dobę) w porównaniu z kłopidogrelem (dawka wysycająca 300-600 mg, dawka podtrzymująca 75 mg na dobę). [37]. Tikagrelor istotnie zmniejszał również ryzyko zgonu, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego oraz pewnej lub prawdopodobnej zakrzepicy w stencie. Nie wykazano istotnej różnicy w ryzyku wystąpienia dużych krwawień między grupami (11,6 vs 11,2%, $p=0,43$), przy czym ryzyko krwawienia było większe u chorych leczonych tikagrelorem w podgrupie pacjentów niepoddawanych leczeniu kardiochirurgicznemu (4,5 vs 3,8%, $p=0,03$). Odwracalność działania i krótki czas półtrwania (6-13 godzin) pozwalają na szybszy niż w przypadku antagonistów nieodwracalnych – kłopidogrelu i prasugrelu, powrót funkcji płytek krwi po przerwaniu leczenia tikagrelorem. Może mieć to znaczenie u pacjentów, u których doszło do krwawienia, i leczenie przeciwplatekcyjne musi być przerwane. Właściwości farmakokinetyczne pozwalają zastosować go u pacjentów ze spodziewanym dużym ryzykiem rewaskularyzacji kardiochirurgicznej.

Należy również pamiętać, że pacjenci w wieku podeszłym częściej mają wskazania do przewlekłego leczenia przeciwkrzepliwego antagonistą witaminy K. Potrójna terapia kwasem acetylosalicylowym, kłopidogrelem (lub prasugrelem) i antagonistą witaminy K u pacjentów po OZW lub angioplastyce powinna być prowadzona możli-

wie najkrócej, a docelowy INR powinien zawierać się w zakresie 2-2,5 [14].

Wprowadzenie nowych leków przeciwplatekowych i przeciwzakrzepowych zmniejszyło rolę dożylnych inhibitorów receptora płytkowego GP IIb/IIIa (abciximab, eptifibatid, tirofiban) w terapii OZW. W przypadku pacjentów w wieku podeszłym analiza ryzyka i korzyści wynikających z podania inhibitorów GP IIb/IIIa powinna być szczególnie wnikliwa, ponieważ badania kliniczne nie wykazały korzyści z ich rutynowego zastosowania w leczeniu OZW u pacjentów > 60 roku życia [38]. Obecnie ich zastosowanie zarezerwowane jest głównie dla pacjentów, u których stwierdza się masywny zakrzep w tętnicy wieńcowej odpowiedzialnej za OZW [14]. W przypadku ich zastosowania w celu zmniejszenia ryzyka powikłań krwotocznych konieczna jest redukcja dawki podawanej jednocześnie heparyny niefrakcjonowanej i przestrzeganie docelowych wartości ACT, co omówiono powyżej. Należy pamiętać o przestrzeganiu zalecanej dawki leku, którą w przypadku leczenia tirofibanem i eptifibatidem należy redukować u chorych z ciężką niewydolnością nerek [14] (tab. 1). U pacjentów z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST alternatywą dla standardowego podania abciximabu drogą dożylną (bolus + wlew) może być jego podanie do wieńcowe w postaci bolusa lub za pomocą cewnika infuzyjnego bezpośrednio do skrzepliny. Takie postępowanie może poprawić reperfuzję mięśnia sercowego i zmniejszyć strefę zawału [39], a ponieważ unika się wlewu abciximabu po zabiegu, może to także zmniejszyć ryzyko powikłań krwotocznych.

Przyszłością terapii przeciwplatekowej może być możliwość modyfikacji na podstawie oceny jej działania (monitorowanie aktywności płytek krwi) oraz określenia genomu. Niektóre z dostępnych metod oceny stopnia zahamowania agregacji płytek krwi pozwalają na identyfikację chorych ze zwiększonym ryzykiem powikłań niedokrwiennych, natomiast ich zdolność w zakresie przewidywania wystąpienia krwawienia wydaje się być nadal ograniczona [40,41]. Sibbing i wsp. [42] wykazali, że u pacjentów poddawanych angioplastyce, leczonych połączeniem kwasu acetylosalicylowego i kłopidogrelu istnieje optymalny stopień zahamowania agregacji płytek krwi charakteryzujący się małym ryzykiem zakrzepicy w stencie, przy małym ryzyku powikłań krwotocznych. Silniejszy wpływ przeciwplatekowy (stopień zahamowania agregacji płytek krwi powyżej górnej granicy przedziału) wiązał się natomiast z mniejszym ryzykiem zakrzepicy w stencie, ale przy istotnie zwiększonym ryzyku powikłań krwotocznych. Ta ciekawa obserwacja nie ma niestety przełożenia na postępowanie kliniczne. Dane dotyczące możliwości modyfikacji terapii przeciwplatekowej w oparciu o wyniki oznaczenia stopnia zahamowania agregacji płytek oraz następstw klinicznych takiego postępowania, szczególnie w odniesieniu do pacjentów z podwyższonym ryzykiem krwawień, są nadal ograniczone. W przypadku badań dotyczących genomu udało się zidentyfikować odmianę genu *CYP2C19* powodującą utratę funkcji enzymu, co wiąże się ze zwiększonym ryzy-

kiem powikłań niedokrwiennych, w tym zakrzepicy w stencie wśród pacjentów leczonych kłopidogrelem [43]. Zależności tej nie potwierdzono natomiast dla pacjentów leczonych prasugrelem [44]. Co istotne, nie wykazano zależności między ryzykiem krwawień wśród pacjentów leczonych kłopidogrelem lub prasugrelem a obecnością różnych polimorfizmów genetycznych cytochromu P450 [43,44].

Technika zabiegu u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawień

W przypadku pacjentów z OZW kierowanych do diagnostyki i leczenia inwazyjnego w celu zmniejszenia częstości krwawień zaleca się wykonanie zabiegu z dostępu przez tętnicę promieniową [14], który charakteryzuje się istotnie mniejszym ryzykiem dużych powikłań krwotocznych w porównaniu z dostępem udowym, przy zbliżonej skuteczności zabiegu [45,46]. Dane rejestrowe wskazują, że zaawansowany wiek jest niezależnym czynnikiem warunkującym rzadsze wykorzystanie dostępu promieniowego w codziennej praktyce leczenia zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST [46]. Z drugiej strony obawa przed wykorzystaniem tętnicy promieniowej u pacjentów w wieku podeszłym nie jest uzasadniona, ponieważ skuteczność i bezpieczeństwo zabiegów kardiologii interwencyjnej z dostępu promieniowego u pacjentów poniżej i powyżej 70 roku życia jest zbliżona [47]. Dodatkową korzyścią może być również wczesne uruchomienie chorego i poprawa komfortu, co może mieć niebagatelne znaczenie w przypadku chorych w wieku podeszłym z chorobami współistniejącymi.

Gdy planowany jest zabieg z dostępu udowego w celu zmniejszenia ryzyka powikłań krwotocznych (krwiak okolicy pachwinowej, krwotok do przestrzeni zaotrzewnowej) oraz innych miejscowych powikłań naczyniowych (tętniak rzekomy, przetoka tętniczo-żylna), zaleca się wykonanie nakłucia tętnicy udowej pod kontrolą fluoroskopii [48]. Optymalnym miejscem nakłucia jest tętnica udowa wspólna poniżej wężadła pachwinowego, a powyżej jej podziału na tętnicę udową powierzchowną i głęboką [48,49]. Na obrazie fluoroskopowym miejsce to zlokalizowane jest mniej więcej w połowie wysokości głowy kości udowej. Jeśli to możliwe, szczególnie w przypadku zabiegów diagnostycznych, zaleca się zastosowanie koszulek o mniejszej średnicy. Zastosowanie systemów do przeszskórnego zamykania tętnicy udowej pozwala skrócić czas do osiągnięcia hemostazy po usunięciu koszulki naczyniowej, wyeliminować konieczność przedłużonego ucisku miejsca wkłucia, wcześniej uruchomić i wypisać pacjenta. Z drugiej strony ich zastosowanie nie zmniejsza ryzyka powikłań krwotocznych po zabiegach kardiologii interwencyjnej. Dodatkowo ich użycie może być utrudnione w przypadku obecności zwapnień w ścianie tętnicy udowej, które stwierdza się częściej u chorych w wieku podeszłym.

Ryzyko powikłań krwotocznych oraz wiek pacjenta powinny być brane pod uwagę w trakcie podejmowania

decyzji o rodzaju implantowanego stentu wieńcowego. Zastosowanie stentu powlekanego lekiem antymitotycznym jest względnie przeciwwskazane u pacjentów poddawanych pozasercowym zabiegom chirurgicznym w krótkim czasie od wystąpienia OZW, u chorych ze zwiększonym ryzykiem krwawień, bezwzględnie wskazaniami do stosowania doustnych antykoagulantów lub obciążonych licznymi chorobami współistniejącymi oraz gdy istnieje podejrzenie, że chory nie będzie przestrzegał zaleceń dotyczących przyjmowania podwójnej terapii przeciwplatekowej [14]. Co istotne, powyższe sytuacje kliniczne częściej dotyczą pacjentów w wieku podeszłym niż młodszych chorych.

Postępowanie w przypadku wystąpienia powikłań krwotocznych

Małe krwawienie powinno być leczone bez przerywania dotychczas stosowanego leczenia [50]. Duże krwawienie (na przykład wewnątrzczaszkowe, zaotrzewnowe, z przewodu pokarmowego) może wymagać przerwania lub neutralizacji leczenia przeciwplatekowego i przeciwzakrzepowego tylko wtedy, gdy krwawienie nie może być kontrolowane w inny sposób. Decyzja o przerwaniu leczenia przeciwplatekowego i przeciwzakrzepowego powinna być podjęta na podstawie oceny ryzyka zakrzepicy w stencie lub nawrotu niedokrwienia [8]. Należy pamiętać, że ryzyko ostrych powikłań niedokrwiennych wyraźnie wzrasta po 4-5 dniach od zaprzestania leczenia przeciwplatekowego [9]. W celu zniesienia działania przeciwkrzepliwego heparyny niefrakcjonowanej stosuje się siarczan protaminy. Zaleca się podanie w powolnym wstrzyknięciu dożylnym (trwającym 1-3 min) 1 mg siarczanu protaminy na każde 100 jednostek heparyny niefrakcjonowanej (na przykład 50 mg siarczanu protaminy na 5000 jednostek heparyny). W przypadku pacjentów leczonych dożylnym wlewem heparyny dawkę siarczanu protaminy oblicza się na podstawie dawki heparyny niefrakcjonowanej podanej w ciągu ostatnich trzech godzin. W przypadku chorych leczonych enoksaparyną w poprzedzających ośmiu godzinach, jej działanie można próbować odwrócić, podając 1 mg siarczanu protaminy na każdy 1 mg enoksaparyny. Gdy enoksaparyna została podana >8 godzin, dawkę siarczanu protaminy należy zmniejszyć. Bivalirudyna ze względu na krótki czas półtrwania nie wymaga neutralizacji. W przypadku zaprzestania leczenia kwasem acetylosalicylowym, kłopidogrelem lub prasugrelem ich wpływ przeciwplatekowy może utrzymywać się przez kolejne 5-10 dni. W uzasadnionych przypadkach konieczne może być przetoczenie koncentratu płytek krwi (1-2 jednostek). Działanie abciximabu po przerwaniu jego wlewu może być częściowo zmniejszone po podaniu koncentratu płytek krwi. Ze względu na stosunkowo krótki czas półtrwania eptifibatidu i tirofibanu (ok. 2 godzin) w przypadku wystąpienia krwawienia zaleca się jedynie przerwanie podawania leku. Należy pamiętać, że ich działanie może utrzymywać się zdecydowanie dłużej u pa-

centów z niewydolnością nerek [8]. W przypadku pacjentów, u których wskutek wystąpienia krwawienia zaprzestano leczenia przeciwplateletowego, powinno być ono włączone ponownie po upływie 24 godzin od opanowania krwawienia. Należy pamiętać, że w przypadku krwawienia z przewodu pokarmowego związanego z chorobą wrzodową żołądka lub dwunastnicy należy przed ponownym włączeniem leczenia przeciwplateletowego lub przeciwzakrzepowego dołączyć do terapii inhibitor pompy protonowej [50].

Ze względu na niekorzystny wpływ przetoczenia krwi na rokowanie, zaleca się, aby decyzja o przetoczeniu była podejmowana indywidualnie, przy czym przetoczenie nie jest wskazane u pacjentów w stabilnym stanie hemodynamicznym z hematokrytem >25% lub hemoglobina >8 g/l [50].

Podsumowanie

1. Podeszły wiek wiąże się ze zwiększonym ryzykiem powikłań niedokrwiennych i krwotocznych u pacjentów z OZW.
2. Wystąpienie powikłań krwotocznych jest czynnikiem silnie obciążającym rokowanie w OZW.
3. Optymalny model terapii u pacjentów w wieku podeszłym powinien być ustalany indywidualnie, przez określenie ryzyka wystąpienia niedokrwienia (korzyść) i powikłań krwotocznych (ryzyko).
4. Ryzyko krwawień może być minimalizowane, również w odniesieniu do osób starszych przez:
 - odpowiedni dobór leków,
 - odpowiednie dawkowanie leków z uwzględnieniem czynności nerek,
 - ścisłą kontrolę stosowanej terapii (ACT, INR, w przyszłości określenie siły działania przeciwplateletowego i genotypowanie itd.),
 - unikanie zamiany heparyny drobnocząsteczkowej na niefrakcjonową i odwrotnie,
 - wykonanie zabiegów angioplastyki z dostępu promieniowego.

Piśmiennictwo

1. Manoukian SV, Feit F, Mehran R, et al. Impact of major bleeding on 30-day mortality and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the ACUITY Trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1362-1368.
2. Dziewierz A, Siudak Z, Rakowski T, et al. Early abciximab administration before primary percutaneous coronary intervention improves clinical outcome in elderly patients transferred with ST-elevation myocardial infarction: data from the EUROTRANSFER registry. *Int J Cardiol* 2010; 143: 147-153.
3. Dudek D, Zmudka K, Witenbichler B, et al. Impact of advanced age on the safety and effectiveness of bivalirudin in patients with acute myocardial infarction undergoing primary angioplasty: The HORIZONS AMI trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: B67.
4. Steinhubl SR, Kastrati A, Berger PB. Variation in the definitions of bleeding in clinical trials of patients with acute coronary syndromes and undergoing percutaneous coronary

- interventions and its impact on the apparent safety of antithrombotic drugs. *Am Heart J* 2007; 154: 3-11.
5. Rao SV, Eikelboom JA, Granger CB, et al. Bleeding and blood transfusion issues in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28: 1193-1204.
6. Bassand JP. Bleeding and transfusion in acute coronary syndromes: a shift in the paradigm. *Heart* 2008; 94: 661-666.
7. Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, et al. Acute coronary care in the elderly, part I: Non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation* 2007; 115: 2549-2569.
8. Gutierrez A, Rao SV. Incidence, outcomes, and management of bleeding in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Cleve Clin J Med* 2010; 77: 369-379.
9. Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, et al. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006; 114: 774-782.
10. Rao SV, O'Grady K, Pieper KS, et al. A comparison of the clinical impact of bleeding measured by two different classifications among patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 809-816.
11. Rao SV, O'Grady K, Pieper KS, et al. Impact of bleeding severity on clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2005; 96: 1200-1206.
12. Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, et al. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2004; 292: 1555-1562.
13. Kinnaird TD, Stabile E, Mintz GS, et al. Incidence, predictors, and prognostic implications of bleeding and blood transfusion following percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol* 2003; 92: 930-935.
14. Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010; 31: 2501-2555.
15. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation* 2009; 119: 1873-1882.
16. Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E, et al. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2556-2566.
17. Alexander KP, Chen AY, Roe MT, et al. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA* 2005; 294: 3108-3116.
18. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006; 354: 1464-1476.
19. Steg PG, Jolly SS, Mehta SR, et al. Low-dose vs standard-dose unfractionated heparin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes treated with fondaparinux: the FUTURA/OASIS-8 randomized trial. *JAMA* 2010; 304: 1339-1349.
20. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006; 355: 2203-2216.
21. Stone GW, Witenbichler B, Guagliumi G, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008; 358: 2218-2230.
22. Mehran R, Lansky AJ, Witenbichler B, et al. Bivalirudin in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): 1-year results of a randomized controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1149-1159.
23. Lopes RD, Alexander KP, Manoukian SV, et al. Advanced age, antithrombotic strategy, and bleeding in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from

- the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1021-1030.
24. Cohen M, Mahaffey KW, Pieper K, et al. A subgroup analysis of the impact of prerandomization antithrombin therapy on outcomes in the SYNERGY trial: enoxaparin versus unfractionated heparin in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1346-1354.
 25. Cohen M, Levine GN, Pieper KS, et al. Enoxaparin 0.3 mg/kg IV supplement for patients transitioning to PCI after subcutaneous enoxaparin therapy for NSTEMI ACS: a subgroup analysis from the SYNERGY trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010; 75: 928-935.
 26. White HD, Chew DP, Hoekstra JW, et al. Safety and efficacy of switching from either unfractionated heparin or enoxaparin to bivalirudin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an invasive strategy: results from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1734-1741.
 27. Waksman R, Wolfram RM, Torguson RL, et al. Switching from Enoxaparin to Bivalirudin in Patients with Acute Coronary Syndromes without ST-segment Elevation who Undergo Percutaneous Coronary Intervention. Results from SWITCH – a multicenter clinical trial. *J Invasive Cardiol* 2006; 18: 370-375.
 28. Sejersten M, Nielsen SL, Engstrom T, et al. Feasibility and safety of prehospital administration of bivalirudin in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2009; 103: 1635-1640.
 29. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
 30. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010; 363: 930-942.
 31. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29: 2909-2945.
 32. Kushner FG, Hand M, Smith SC, Jr., et al. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update) a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 2205-2241.
 33. Imiela J, Opolski G, Rydzewska G, et al. Position paper of the Working Group of Three Polish National Consultants in internal medicine, gastroenterology and cardiology concerning the rules of gastrointestinal complications' prevention during antiplatelet treatment]. *Kardiologia Pol* 2009; 67: 536-538.
 34. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001-2015.
 35. Antman EM, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 2028-2033.
 36. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 723-731.
 37. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045-1057.
 38. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 2002; 359: 189-198.
 39. Thiele H, Schindler K, Friedenberger J, et al. Intracoronary compared with intravenous bolus abciximab application in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: the randomized Leipzig immediate percutaneous coronary intervention abciximab IV versus IC in ST-elevation myocardial infarction trial. *Circulation* 2008; 118: 49-57.
 40. Breet NJ, Van Werkum JW, Bouman HJ, et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *JAMA* 2010; 303: 754-762.
 41. Bonello L, Tantry US, Marcucci R, et al. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 919-933.
 42. Sibbing D, Steinhubl SR, Schulz S, et al. Platelet aggregation and its association with stent thrombosis and bleeding in clopidogrel-treated patients: initial evidence of a therapeutic window. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 317-318.
 43. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009; 360: 354-362.
 44. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes. *Circulation* 2009; 119: 2553-2560.
 45. Rao SV, Ou FS, Wang TY, et al. Trends in the prevalence and outcomes of radial and femoral approaches to percutaneous coronary intervention: a report from the National Cardiovascular Data Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2008; 1: 379-386.
 46. Siudak Z, Zawislak B, Dziewierz A, et al. Transradial approach in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with abciximab results in fewer bleeding complications: data from EUROTRANSFER registry. *Coron Artery Dis* 2010; 21: 292-297.
 47. Molinari G, Nicoletti I, De Benedictis M, et al. Safety and efficacy of the percutaneous radial artery approach for coronary angiography and angioplasty in the elderly. *J Invasive Cardiol* 2005; 17: 651-654.
 48. Fitts J, Ver Lee P, Hofmaster P, Malenka D. Fluoroscopy-guided femoral artery puncture reduces the risk of PCI-related vascular complications. *J Interv Cardiol* 2008; 21: 273-278.
 49. Sherev DA, Shaw RE, Brent BN. Angiographic predictors of femoral access site complications: implication for planned percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005; 65: 196-202.
 50. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28: 1598-1660.