

***Zaktualizowane wytyczne postępowania
u pacjentów z niestabilną dławicą
piersiową i zawałem mięśnia sercowego
bez uniesienia odcinka ST (aktualizacja
wytycznych ACCF/AHA z 2007 r.)***



dr n. med. Piotr Kübler
Klinika Kardiologii,
4. Wojskowy Szpital Kliniczny, Wrocław

Opracowano na podstawie: 1. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial

Infarction (Updating the 2007 Guideline): A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. <http://content.onlinejacc.org/cgi/content/full/j.jacc.2011.02.009v1>

W marcu 2011 r. eksperci z amerykańskich towarzystw kardiologicznych (American College of Cardiology i American Heart Association) zaktualizowali wytyczne z roku 2007 dotyczące postępowania u pacjentów z niestabilną dławicą piersiową (UA – *unstable angina*) i zawałem mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI – *non-ST elevation myocardial infarction*).¹ Skoncentrowano się na kilku zagadnieniach dotyczących stosowania terapii antyagregacyjnej i przeciwzakrzepowej oraz postępowania w szczególnych grupach pacjentów: z cukrzycą i przewlekłą chorobą nerek.

Nowe zalecenia związane są m.in. z pojawieniem się na rynku nowego leku z grupy pochodnych tienopirydyny – prazugrelu. Został on przebadany w dużym badaniu klinicznym TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel – Thrombolysis in Myocardial Infarction 38). Prazugrel należy podawać po wykonaniu koronarografii w sytuacji, kiedy zapada decyzja o kwalifikacji do angioplastyki wieńcowej (PCI – *percutaneous coronary intervention*) (klasa zaleceń I), a nie operacji kardiologicznej. Nie jest on zalecany również przy wyborze strategii nieinwazyjnej – wówczas preferowany jest klopidogrel, w dawce wysycającej i podtrzymującej, przez co najmniej miesiąc (optymalnie 12 miesięcy). Zarówno prazugrel, jak i klopidogrel powinny być stosowane przez co najmniej 12 miesięcy po zabiegu PCI. Prazugrel należy odstawić na 7 dni przed ewentualną operacją chirurgiczną i pamiętać, że jest on przeciwwskazany u chorych po udarze mózgu lub przemijającym niedokrwieniu mózgu (TIA – *transient ischemic attack*).

Ekspert zaleca również zastosowanie inhibitorów glikoproteiny IIb/IIIa u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia incydentów niedokrwiennych (podwyższone stężenie tropoiny, deniwelacje odcinka ST lub cukrzyca) poddawanych zabiegowi PCI, jeśli nie są oni jednocześnie w grupie podwyższonego ryzyka wystąpienia krwawienia. Pacjenci z grupy niskiego ryzyka powikłań lub wysokiego ryzyka krwawienia nie są kandydatami do leczenia inhibitorem glikoproteiny IIb/IIIa.

Według zaleceń u pacjentów z UA i NSTEMI wysokiego ryzyka powikłań powinna być preferowana strategia inwazyjna nad zachowawczą. Do tej grupy zaliczają się pacjenci z cukrzycą oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stopniu łagodnym lub umiarkowanym. Nie ma wystarczających danych co do preferowanej strategii postępowania u chorych z ciężką, schyłkową niewydolnością nerek.

Ekspert nie zaleca ponadto rutynowego oznaczania aktywności płytek krwi czy ich genotypu, nie ma bowiem wystarczających danych co do przydatności takich oznaczeń. Zaakcentowana została również potrzeba nawadniania pacjentów i kontroli ilości podanego środka kontrastowego podczas zabiegu PCI w celu uniknięcia pokontrastowej niewydolności nerek.

Zalecenia zawierają także tabele ze szczegółowym dawkowaniem i czasem trwania terapii poszczególnymi lekami stosowanymi w tej grupie pacjentów.

Komentarz:



dr hab. med. Krzysztof Reczuch
Ośrodek Chorób Serca,
4. Wojskowy Szpital Kliniczny, Wrocław
Klinika Chorób Serca, Akademia Medyczna, Wrocław

Podstawę dla zmian dokonanych w wytycznych dotyczących postępowania w UA i NSTEMI stanowiły najważniejsze badania prezentowane w latach 2008 i 2009 podczas dorocznych kongresów trzech najważniejszych towarzystw kardiologicznych na świecie (ACC – American College of Cardiology, AHA – American Heart Association, ESC – European Society of Cardiology) oraz inne ważne publikacje ukazujące się do kwietnia 2010 r. włącznie. Chciałbym przedstawić polskim czytelnikom najważniejsze zmiany, zwłaszcza te, które zainteresują szerszy krąg lekarzy, niekoniecznie kardiologów interwencyjnych.

Zalecenia dotyczące leczenia antyagregacyjnego

Wprowadzono nowe zalecenie zastosowania u pacjentów z niestabilną dławicą piersiową lub NSTEMI kierowanym do zabiegu angioplastyki dawki wysycającej tienopirydyny: klopidogrelu 300-600 mg, tak szybko jak to możliwe lub najpóźniej w trakcie zabiegu (poziom dowodów A), albo prazugrelu w dawce 60 mg, nie później niż 1 h po zabiegu (poziom dowodów B). Prazugrel jest nową tienopirydyną, która w poprzedniej wersji wytycznych nie była jeszcze rekomendowana. Ma silniejsze działanie antyagregacyjne niż klopidogrel, a zatem skuteczniej redukuje liczbę incydentów niedokrwiennych, jednak kosztem zwiększenia liczby powikłań krwotocznych.

U pacjentów z niestabilną dławicą piersiową lub NSTEMI, u których prawdopodobieństwo zastosowania leczenia kardiologicznego wydaje się małe, należy rozważyć podanie prazugrelu w dawce 60 mg nawet przed koronarografią, o ile jednak nie jest zwiększone ryzyko krwawienia (poziom dowodów C). Warto przypomnieć, że w badaniu TRITON-TIMI 38 prazugrelu nie wolno było podawać przed ustaleniem kwalifikacji do zabiegu PCI (czyli przed wykonaniem koronarografii). W badaniu tym pacjenci, którzy zostali poddani operacji pomostowania tętnic wieńcowych (CABG – *coronary artery bypass graft*), mieli prawie 5-krotnie wyższe ryzyko krwawień groźnych dla życia (co było istotne statystycznie) niż poddani CABG pacjenci z grupy przyjmującej klopidogrel.

Należy pamiętać, że prazugrelu nie należy podawać pacjentom, którzy przeżyli udar mózgu lub TIA (poziom dowodów B). W badaniu TRITON-TIMI 38 zdefiniowano jeszcze dwie grupy pacjentów, którzy nie odnieśli korzyści ze stosowania prazu-

grelu w porównaniu do kłopidogrelu: były to osoby w wieku >75 lat i z masą ciała <60 kg.

U pacjentów z małym ryzykiem powikłań krwotocznych, leczonych za pomocą angioplastyki tętnic wieńcowych, zasadne jest podanie większej dawki kłopidogrelu – 150 mg/24 h po dawce nasycającej 600 mg przez okres 6 dni (poziom dowodów B). W badaniu Current-Oasis 7² wykazano, że pacjenci z ostrym zespołem wieńcowym leczeni za pomocą PCI z implantacją stentu, u których przez 6 dni podawano podwójną dawkę kłopidogrelu, doznali istotnie mniej incydentów niedokrwienych, zwłaszcza epizodów zakrzepicy w stencie, w porównaniu do tych, u których zastosowano dawkę 75 mg/24 h. Ze względu na fakt, że korzyści te uzyskano kosztem większej liczby powikłań krwotocznych, zalecenie dotyczy tylko pacjentów z niskim ryzykiem krwawień.

Pacjenci z UA lub NSTEMI leczeni za pomocą angioplastyki wieńcowej powinni przyjmować kłopidogrel w dawce 75 mg lub prazugrel w dawce 10 mg przez co najmniej 12 miesięcy. W razie podwyższonego ryzyka krwawienia należy w każdym przypadku indywidualnie rozważyć korzyści i ryzyko płynące z ewentualnego zaprzestania tego leczenia.

Pomimo że jedno z zaleceń z poziomem dowodów A, dotyczących kwasu acetylosalicylowego u pacjentów kierowanych do zabiegu CABG, nie uległo zmianie, zasadne wydaje się przypomnienie tej kwestii, gdyż wciąż wzbudza wiele kontrowersji (w praktyce, nie w wytycznych!) i jest przedmiotem dyskusji pomiędzy kardiologami i kardiochirurgami. Nie powinniśmy odstawiać kwasu acetylosalicylowego u pacjentów z niestabilną dławicą piersiową lub NSTEMI przed zabiegiem CABG, gdyż odstawienie tego leku, często forsowane przez kardiochirurgów w celu zmniejszenia krwawienia w czasie operacji, przyczynia się do zwiększenia odsetka powikłań niedokrwienych przed operacją. Odstawić natomiast należy zarówno kłopidogrel (przynajmniej 5 dni przed planowanym zabiegiem), jak i prazugrel (przynajmniej 7 dni przed planowanym zabiegiem), chyba że ryzyko odstawienia tych leków przewyższa ryzyko krwawienia w czasie operacji, co w każdej sytuacji wymaga indywidualnej decyzji, najlepiej podjętej w ramach konsylium z udziałem odpowiednich specjalistów. Decyzje dotyczące tej kwestii zawsze są niezwykle trudne i wymagają ustalenia wspólnego stanowiska kardiochirurga i kardiologa.

Nowe zalecenie dotyczy oznaczania aktywności płytek krwi. U części pacjentów, u których wynik testu może wskazać na mniejszą wrażliwość na tienopirydynę i wpłynąć na zmianę terapii antyagregacyjnej, można rozważyć wykonanie tego badania (klasa zaleceń IIb, poziom dowodów B). Podobne nowe zalecenie dotyczy testów genetycznych w kierunku polimorfizmu izoenzymu układu cytochromu P450 – CYP2C19, jednak nie ma na to dowodów naukowych (klasa zaleceń IIb, poziom dowodów C). Autorzy wytycznych podkreślają, że u znacznego odsetka pacjentów występuje zjawisko tzw. oporności lub mniejszej wrażliwości na kłopidogrel. Nie ma jednak dowodów płynących z prospektywnych badań z randomizacją pozwalających stwierdzić, czy w przypadku oporności lub występowania wariantu genetycznego CYP2C19 związa-

nego z mniejszą aktywnością enzymu zamiana kłopidogrelu np. na prazugrel przyczyni się do poprawy rokowania. Autorzy są zdania, że trwające badania dostarczą w niedalekiej przyszłości nowych dowodów, które być może staną się podstawą do częstszej, a może nawet rutynowej oceny skuteczności kłopidogrelu.

Jak rozumieć te mocno enigmatyczne zalecenia? W praktyce u pacjentów z niestabilną dławicą piersiową i NSTEMI, np. po przebytych epizodach zakrzepicy w stencie lub po PCI dużego ryzyka (angioplastyka głównego pnia lewej tętnicy wieńcowej, ostatniej drożnej tętnicy, suboptymalny zabieg na tętnicy zaopatrującej duży obszar), warto ocenić wrażliwość na kłopidogrel, a w przypadku jej braku zastosować np. prazugrel.

Usunięto poprzednie zalecenie, by pacjentom z niestabilną dławicą piersiową i NSTEMI, z incydemem krwawienia z przewodu pokarmowego w wywiadzie, obowiązkowo dodawać leki zmniejszające ryzyko krwawienia (inhibitor pompy protonowej) do kwasu acetylosalicylowego lub kłopidogrelu. Rezygnacja z tego zalecenia jest wyrazem wciąż niejasnej i wzbudzającej olbrzymie kontrowersje roli inhibitorów pompy protonowej (PPI – *proton pump inhibitor*) u pacjentów zażywających kłopidogrel. W kilku badaniach wykazano, że np. omeprazol zmniejsza u części pacjentów aktywność izoenzymu CYP2C19, który jest niezbędny do przekształcenia proleku, jakim jest kłopidogrel, w aktywny lek. W innych badaniach obserwacyjnych wykazano zwiększenie liczby powikłań niedokrwienych u pacjentów przyjmujących kłopidogrel i PPI w porównaniu z chorymi, którzy PPI nie przyjmowali. Znałe są jednak badania, w których takiego związku nie potwierdzono. W badaniu z randomizacją COGENT (Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events)³ nie potwierdzono niekorzystnego wpływu omeprazolu, wykazano natomiast jego korzystny wpływ na zmniejszenie liczby krwawień z przewodu pokarmowego. Problem ten niewątpliwie wymaga dalszych badań.

Nową rekomendacją, która zapewne wzbudzi liczne kontrowersje, nie tylko dlatego, że posiada najsłabszy poziom dowodów (poziom C – zgoda ekspertów niepotwierdzona dowodami płynącymi z badań z randomizacją), jest zalecenie dotyczące rozważenia dłuższego stosowania kłopidogrelu lub prazugrelu – powyżej 15 miesięcy od incydentu niedokrwienego u pacjentów, którym implantowano stent powlekany lekami antyproliferacyjnymi (DES – *drug-eluting stent*). O ile być może zalecenie takie jest usprawiedliwione w przypadku DES pierwszej generacji, kiedy częstota zakrzepicy w stencie, zwłaszcza bardzo późnej, była zjawiskiem ogromnie niepokojącym, o tyle w przypadku DES nowej generacji zakrzepica w stencie zdarza się nie częściej niż u 0,5% pacjentów. Przypadki bardzo późnej zakrzepicy, powyżej roku, już po odstawieniu tienopirydyny, wydają się być również rzadkie, choć nie jest to jeszcze wystarczająco dowiedzione.

Nie uległo zmianie zalecenie dotyczące leczenia potrójną terapią wpływającą na hemostazę: doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi z podwójnym leczeniem antyagregacyjnym. Leczenie to zwiększa ryzyko powikłań krwotocznych i w każdym przypadku należy uważnie oceniać pacjentów pod kątem

tych powikłań, zwłaszcza krwawienia z przewodu pokarmowego. Pacjenci, którzy nie tolerują kłopidogrelu lub nie mają wskazań do jego stosowania, mogą być leczeni doustnymi antagonistami witaminy K (w wytycznych: warfaryną) z zalecanymi wartościami INR 2,5-3,5, jeśli nie przyjmują jednocześnie leków antyagregacyjnych, i 2,0-2,5, jeśli przyjmują kwas acetylosalicylowy w dawce nieprzekraczającej 81 mg/24 h.

Warto wyjaśnić, że w nowych wytycznych nie ma rekomendacji dotyczących stosowania nowego doustnego leku antyagregacyjnego, tykagreloru, porównywanego z kłopidogrelem w badaniu PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes).⁴ Autorzy wytycznych podkreślają, że tykagrelor nie był zarejestrowany na rynku amerykańskim do czasu przygotowania tego dokumentu i brak zaleceń jego stosowania nie oznacza, że lek ten nie będzie rekomendowany w przyszłości.

Zalecenia dotyczące leczenia interwencyjnego

W przeciwieństwie do STEMI kwestia optymalnego czasu przeprowadzenia rewaskularyzacji u pacjentów z niestabilną dławicą piersiową i NSTEMI jest wciąż przedmiotem kontrowersji. Zaletą bardzo wczesnej strategii inwazyjnej jest profilaktyka poważnych powikłań niedokrwiennych w okresie przed wykonaniem cewnikowania. W badaniu ISAR-COOL (Intracoronary Stenting with Antithrombotic Regimen Cooling-Off),⁵ do którego włączono pacjentów z niestabilną dławicą piersiową i NSTEMI dużego ryzyka powikłań, wykazano blisko 50% redukcję ryzyka wystąpienia po 30 dniach zgonu i rozległego zawału mięśnia sercowego u pacjentów poddanych koronarografii do 6 godzin od przyjęcia do szpitala w porównaniu do tych, u których koronarografię wykonano 3-5 dni później. Co ciekawe, różnice dotyczyły właśnie okresu przed wykonaniem koronarografii, bowiem w okresie po koronarografii liczba powikłań w obu grupach była zbliżona. Jest to silny argument przeciwko opinii, że największą wadę wczesnej strategii inwazyjnej stanowi to, że zabieg PCI jest wykonywany u pacjenta „nieschłodzonego”, z „gorącą” blaszką miażdżycową i większą ilością skrzeplin, gdyż leki antyagregacyjne i przeciwkrzepliwie nie zdążyły jeszcze zadziałać. Zjawisko to, określane jako podwyższone ryzyko wczesnej interwencji (*early hazard*), zostało opisane w innych badaniach i metaanalizach.

Nie ulega zmianie zalecenie dotyczące wczesnego leczenia inwazyjnego u pacjentów z oporną dławicą oraz niestabilnością hemodynamiczną lub elektryczną, a także u osób, u których po wstępnej poprawie dochodzi do ponownej destabilizacji. Nowym zaleceniem jest natomiast stosowanie wczesnej strategii inwazyjnej, tj. do 12-24 godzin od przyjęcia do szpitala u tych pacjentów, u których udało się uzyskać stabilizację, jednak mają cechy podwyższonego ryzyka (poziom dowodów B). Są to pacjenci, u których wskaźnik ryzyka w skali GRACE przekracza 140 punktów, czyli ryzyko wewnątrzszpitalnego zgonu jest większe niż 3%. Warto przypomnieć, że wytyczne europejskie już w 2007 r. zalecały stosowanie wczesnej strategii inwazyjnej właśnie w tej grupie pacjentów. Optymalny czas wykonania koronarografii u osób

z pośrednim ryzykiem w skali GRACE nie został do tej pory ustalony i wymaga indywidualnych decyzji.

Warto również przypomnieć zalecenie, które nie uległo zmianie, jednak często nie jest respektowane: Nie należy wykonywać koronarografii u pacjentów z ostrym bólem w klatce piersiowej, lecz z małym prawdopodobieństwem występowania choroby niedokrwiennej serca (niskie ryzyko w skali GRACE: <108 punktów). We wszystkich rejestrach dotyczących pacjentów z niestabilną dławicą piersiową i NSTEMI obserwuje się niepokojące zjawisko, polegające na tym, że pacjenci obciążeni niskim wyjściowym ryzykiem z większym prawdopodobieństwem zostaną poddani strategii inwazyjnej niż pacjenci obciążeni większym ryzykiem powikłań. Jest to nazywane paradoksem rejestrowym. Strategia inwazyjna nie poprawia rokowania u chorych niskiego ryzyka, a zdecydowanie poprawia u chorych obciążonych dużym wyjściowym ryzykiem powikłań.

Podsumowując, wczesna strategia inwazyjna jest zalecana w przypadku: niestabilności hemodynamicznej lub elektrycznej, nawrotu dławicy lub niedokrwienia, podwyższonej aktywności troponin, niewydolności serca, ryzyka w skali GRACE >140 punktów, przebycia CABG lub PCI, niewydolności nerek, cukrzycy, obniżonej <40% frakcji wyrzutowej lewej komory. Strategię zachowawczą autorzy wytycznych zalecają tylko w dwóch sytuacjach: niskiego ryzyka w skali GRACE <108 punktów i preferencji pacjenta lub lekarza, ale tylko w przypadku niskiego ryzyka powikłań niedokrwiennych.

Zalecenia dotyczące pacjentów z niestabilną dławicą piersiową i NSTEMI oraz współistniejącą cukrzycą

Warto zwrócić uwagę na usunięcie zaleceń dotyczących agresywnego obniżania stężenia glukozy. W poprzedniej wersji wytycznych zalecano utrzymywanie stężenia glukozy na czczo <110 mg/dl, po posiłkach <180 mg/dl, zaś poziom HbA_{1c} po wypisie <7%. Dodatkowo przez pierwsze 3 dni hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii zalecano podawanie insuliny w takich dawkach, by stężenie glukozy nie przekraczało 150 mg/dl, zaś od 4. doby miało ono być utrzymywane w rygorystycznych granicach 80-110 mg/dl. Ze względu na związane ze stanami hipoglikemii podwyższone ryzyko zgonu, w tym z przyczyn sercowo-naczyniowych, nowe zalecenie zostało mocno złagodzone: za pomocą insuliny należy utrzymywać glikemię <180 mg/dl i unikać stanów hipoglikemii. Optymalna glikemia u pacjentów z niestabilną dławicą piersiową i NSTEMI nie została do tej pory ustalona.

Wytyczne europejskie i amerykańskie z 2007 r. różniły się w kwestii zastosowania wczesnej strategii inwazyjnej u pacjentów z cukrzycą. W Europie takie postępowanie zalecano. Autorzy nowego dokumentu również stoją na stanowisku, że cukrzyca usprawiedliwia zastosowanie wczesnej strategii inwazyjnej.

Zalecenia dotyczące pacjentów ze współistniejącą przewlekłą chorobą nerek

Warto przypomnieć jedynie nieznacznie zmodyfikowane zalecenie dotyczące konieczności oznaczenia klirensu kreatyniny u każ-

dego pacjenta z niestabilną dławicą piersiową i NSTEMI oraz stosowanej modyfikacji dawkowania leków wydalanych przez nerki.

Usunięte zostało zalecenie dotyczące preferencji w stosowaniu środków kontrastowych izoosmolarnych w stosunku do nisko- i wysokoosmolarnych. Środki niskoosmolarne nie są bardziej toksyczne od izoosmolarnych.

Nowym zaleceniem jest konieczność odpowiedniego nawodnienia pacjentów przed cewnikowaniem serca z planowanym zastosowaniem środków kontrastowych. Ze względu na kontrowersje nie rekomendowano innego poza nawodnieniem sposobu zapobiegania nefropatii pokontrastowej (N-acetylocysteina, wodorowęglan sodowy).

Przed zabiegiem należy ustalić maksymalną dozwoloną dawkę środka kontrastowego, która jest uzależniona od wartości klirensu kreatyniny. W jednym z badań stosunek wartości klirensu kreatyniny do ilości podanego środka kontrastowego $>3,7$ wiązał się ze zmiernie częstszym występowaniem nefropatii kontrastowej.

Zmianie z klasy IIb do IIa uległy zalecenia dotyczące wskazań do leczenia inwazyjnego u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek w klasie II i III. Wciąż nie ma dowodów na korzyści płynące z tego leczenia u pacjentów z bardziej zaawansowaną niewydolnością nerek (klasa IV i V).

Piśmiennictwo:

1. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/NonST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline): A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. <http://content.onlinejacc.org/cgi/content/full/j.jacc.2011.02.009v1>
2. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010;376(9748):1233-43.
3. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without Omeprazole in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2010;363:1909-17.
4. Cannon CP, Harrington RA, James S, et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet* 2010;375(9711):283-93. Epub 2010 Jan 13.
5. Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, et al. Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment ("cooling off" strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized, controlled trial. *JAMA* 2003;290:1593-1599.