

# Ostre zespoły wieńcowe: diagnostyka i leczenie (niestabilna dławica piersiowa i NSTEMI)

Amit Kumar, MD,<sup>1</sup>

Christopher P. Cannon, MD<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Hospital  
Medicine, University of  
Massachusetts Medical School,  
Worcester

<sup>2</sup> Cardiovascular Division,  
Department of Medicine,  
Brigham & Women's Hospital  
and Harvard Medical School,  
Boston MA

Acute Coronary Syndromes:  
Diagnosis and Management, Part I  
*Mayo Clin Proc* 2009; 84 (10):  
917-938

Tłum. lek. Piotr Niewiński



## W SKRÓCIE

Określenie ostrego zespołu wieńcowego (OZW) odnosi się do wszystkich zespołów klinicznych, w których występuje ostre niedokrwienie mięśnia sercowego. Zaliczamy do nich: niestabilną dławicę piersiową (UA – *unstable angina*), zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI – *non-ST-segment elevation myocardial infarction*) i zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI – *ST-segment elevation myocardial infarction*). Są one głównie konsekwencją miażdżycy tętnic wieńcowych, częstą przyczyną zgłaszania się do instytucji opieki zdrowotnej w trybie nagłym w Stanach Zjednoczonych i stanowią zagrożenie dla życia. Szybka, ale dokładna ocena danych z wywiadu, badania przedmiotowego, elektrokardiogramu, badań radiologicznych i oznaczenie biomarkerów sercowych umożliwiają ustalenie rozpoznania i ułatwiają wstępną stratyfikację ryzyka, co jest niezbędne przy wyborze strategii postępowania. Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka z niestabilną dławicą piersiową lub NSTEMI wymagają często wczesnego leczenia inwazyjnego, tj. cewnikowania serca i szybkiej rewaskularyzacji wieńcowej w celu zachowania żywotnego miokardium. Wyniki leczenia może poprawić rewaskularyzacja w połączeniu z agresywną terapią farmakologiczną, w której skład wchodzi leki ograniczające niedokrwienie, antyagregacyjne, przeciwzakrzepowe oraz hipolipemizujące. Zasady postępowania w ostrych zespołach wieńcowych są zawarte w oparciu na wynikach badań naukowych wytycznych; ulegają one jednak ciągłym zmianom w związku z licznymi, wciąż prowadzonymi na dużą skalę badaniami klinicznymi z randomizacją. W związku z tym lekarze coraz częściej stają przed problemem ustalenia, które leki i jakie strategie postępowania przynoszą największą korzyść. W artykule podsumowano dane z badań, które dostarczają aktualnych informacji dotyczących patofizjologii, objawów, stratyfikacji ryzyka ostrych zespołów wieńcowych oraz leczenia niestabilnej dławicy i NSTEMI.

Określenie ostrego zespołu wieńcowego odnosi się do wszystkich zespołów klinicznych, w których występuje ostre niedokrwienie mięśnia sercowego. Obejmuje ono: niestabilną dławicę piersiową (UA – *unstable angina*), zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI – *non-ST-segment elevation myocardial infarction*) oraz zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI – *ST-elevation myocardial infarction*). Niestabilna dławica piersiowa i NSTEMI mają wiele wspólnych cech, w tym podobne podłoże patofizjologiczne i obraz kliniczny, różnią się jednak pod względem rokowania. NSTEMI można rozpoznać wówczas, gdy niedokrwienie mięśnia sercowego jest na tyle poważne, że powoduje jego uszkodzenie z uwolnieniem do krążenia markerów martwicy miokardium (swoistych dla mięśnia sercowego troponin T lub I, lub mięśniowej i mózgowiej frak-

cji kinazy kreatynowej [CK-MB]). Jeśli natomiast stężenie lub aktywność tych biomarkerów we krwi nie są podwyższone w pewnym okresie po wystąpieniu typowego bólu w klatce piersiowej, należy rozważyć rozpoznanie niestabilnej dławicy piersiowej. Niestabilna dławica objawia się jako co najmniej jeden z trzech następujących zespołów klinicznych: (1) dławica spoczynkowa (zwykle trwająca >20 min), (2) pierwszy epizod ciężkiej dławicy (pierwsze objawy od <2 miesięcy), (3) dławica gwałtownie narastająca, inaczej crescendo (szybko zwiększająca się częstość, czas trwania lub natężenie objawów). Każdego roku w Stanach Zjednoczonych odnotowuje się 1,36 mln hospitalizacji z powodu ostrego zespołu wieńcowego (gdzie jest on rozpoznaniem głównym lub dodatkowym przy wypisie ze szpitala), spośród których 0,81 mln stanowią zawały serca, a resztę przypad-

ki niestabilnej dławicy piersiowej. U około 2/3 pacjentów z zawałem serca występuje NSTEMI, u pozostałych STEMI.<sup>1</sup>

## Patofizjologia ostrych zespołów wieńcowych Początek procesu miażdżycowego: rola śródbłonna

Miażdżycowe uszkodzenie naczyń jest dynamicznym procesem polegającym na tworzeniu się blaszek przede wszystkim w błonie wewnętrznej dużych i średnich naczyń tętniczych. Proces ten stale postępuje, zanim ujawni się klinicznie jako ostry zespół wieńcowy. Mają na niego wpływ czynniki ryzyka wieńcowego, takie jak hipercholesterolemia, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca i palenie tytoniu.<sup>2-4</sup> Powodują one uszkodzenie śródbłonna, a co za tym idzie, jego dysfunkcję, która ma kluczowe znaczenie w inicjacji zmian prowadzących do rozwoju miażdżycy. Uszkodzenie śródbłonna wiąże się ze zmniejszoną biodostępnością tlenu azotu, nadmiernym wytwarzaniem endoteliny-1 (która zaburza hemostazę naczyniową), zwiększoną ekspresją cząstek adhezyjnych (np. selektyn, cząsteczek adhezji komórkowej naczyń [VCAM – *vascular cell adhesion molecules*], cząsteczek adhezji międzykomórkowej [ICAM – *intercellular adhesion molecules*]) oraz zwiększoną aktywnością prozakrzepową krwi w wyniku uwalniania miejscowo różnych substancji czynnych.<sup>5,6</sup>

## Rozwój blaszki miażdżycowej: rola stanu zapalnego

Po uszkodzeniu śródbłonna komórki zapalne, zwłaszcza monocyty, łącząc się z cząstkami adhezyjnymi, migrują do warstw podśródbłonkowych, gdzie ulegają przekształceniu w makrofagi. Makrofagi pochłaniają utlenowane lipoproteiny o małej gęstości (LDL – *low density lipoprotein*), które również przeniknęły przez ścianę tętnic i przekształcają się w komórki piankowe, powodując tworzenie się pasm tłuszczowych. Aktywowane makrofagi wydzielają chemoatraktanty i cytokiny (np. białko chemotaktyczne monocytów typu 1, TNF- $\alpha$  i interleukiny), które nasilają opisany wczesny proces aterogenezy poprzez rekrutację nowych makrofagów i komórek mięśni gładkich naczyń (które syntetyzują elementy macierzy pozakomórkowej) w okolicy blaszki miażdżycowej. Makrofagi wytwarzają również metaloproteinazy – enzymy, które trawią macierz pozakomórkową, co prowadzi do pęknięcia blaszki.<sup>3</sup> Stosunek liczby komórek mięśni gładkich do makrofagów ma duże znaczenie dla stabilności blaszki i jej podatności na pęknięcie. Mimo że pęknięcie blaszki może prowadzić do ostrego zespołu wieńcowego, w 99% przypadków nie ma ono następstw klinicznych.<sup>7</sup> Tempo progresji zmian miażdżycowych jest zmienne, nieliniowe i nieprzewidywalne.<sup>8</sup>

## Stabilność blaszki miażdżycowej i jej podatność na pęknięcie

Stabilność blaszek miażdżycowych jest różna. Blaszkę wysokiego ryzyka czy blaszkę podatną na pęknięcie charakteryzują się dużym rdzeniem lipidowym, cienką pokrywą włóknistą, dużą liczbą makrofagów i limfocytów T<sub>H</sub><sup>9,10</sup> a względnie małą komórek mięśni gładkich,<sup>11</sup> miejscowo wzmożoną ekspresją rozkładających kolagen metaloproteinaz macierzy,<sup>12,13</sup> przebudową odśrodkową<sup>14,15</sup> oraz zwiększoną neowaskulogenezą i częstszymi wylewami krwi

do wnętrza blaszki.<sup>16</sup> Budowa blaszek miażdżycowych jest zaskakująco zróżnicowana, nawet u tej samej osoby.<sup>17</sup> Stan zapalny w istotny sposób wpływa na ich stabilność.<sup>9,18</sup> Jest to związane ze wzmożoną aktywnością makrofagów, która prowadzi do powiększenia rdzenia lipidowego i ściętnienia pokrywy włóknistej, co zwiększa podatność blaszek na pęknięcie. Zwiększone stężenie białka C-reaktywnego (CRP – *C-reactive protein*) koreluje ze zwiększoną liczbą pęknięć blaszek miażdżycowych<sup>19</sup> i może odzwierciedlać aktywność makrofagów.<sup>20</sup>

## Pęknięcie blaszki miażdżycowej i powstanie skrzepliny a ostry zespół wieńcowy

Na patofizjologię ostrego zespołu wieńcowego składają się skomplikowane zależności między śródbłonkiem, komórkami zapalnymi i zwiększoną aktywnością prozakrzepową krwi.<sup>21,22</sup> Nawet 2/3 spośród wszystkich zespołów wieńcowych może powstawać w wyniku nagłej progresji (do ciężkiej lub całkowitej okluzji) zmian ocenianych angiograficznie jako niekrytyczne (tj. zwięzających <50% światła naczynia wieńcowego).<sup>23,24</sup> Czynniki takie jak skład blaszki miażdżycowej (lipidy, czynnik tkankowy), wielkość pęknięcia, stopień nasilenia miejscowego stanu zapalnego, ukrwienie okolicy blaszki miażdżycowej, stan układu krzepnięcia (równowaga między czynnikami pro- i przeciwzakrzepowymi) mają duży wpływ na rozmiar skrzepliny i na to, czy skutkiem pęknięcia blaszki miażdżycowej będzie ostry zespół wieńcowy.<sup>25-27</sup> W badaniach z zastosowaniem ultrasonografii wewnątrzwieńcowej u co najmniej 80% pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym obserwowano liczne pęknięte blaszki miażdżycowe w lokalizacjach innych niż zmiana odpowiadająca za incydent wieńcowy.<sup>28</sup>

W badaniach autopsyjnych stwierdzono, że pęknięcie blaszki miażdżycowej jest przyczyną około 75% zgonów z powodu zawału mięśnia sercowego, podczas gdy za pozostałe 25% odpowiadają powierzchowne nadżerki śródbłonna.<sup>17,29</sup> Po pęknięciu blaszki miażdżycowej lub powstaniu nadżerki śródbłonna dochodzi do kontaktu macierzy podśródbłonkowej (bogatej w czynnik tkankowy będący silnym aktywatorem procesów krzepnięcia krwi) z krążącą krwią, co prowadzi do adhezji płytek, ich aktywacji i agregacji i w konsekwencji do powstania skrzepliny. Można wyróżnić dwa typy skrzeplin: skrzeplinę bogatą w płytki (nazywaną białą), która powstaje w miejscach działania dużych sił ścinających i tylko częściowo zwięża światło naczynia, oraz skrzeplinę bogatą w włókniak (nazywaną czerwoną), którego obecność jest skutkiem aktywacji osoczowej kaskady krzepnięcia i zmniejszonego przepływu krwi w tętnicy. Skrzepliny czerwone często nakładają się na białe, co powoduje zamknięcie naczynia. Istnieją dowody przemawiające za kluczową rolą zakrzepicy w patogenezie ostrych zespołów wieńcowych.<sup>30-32</sup>

## Cele terapeutyczne i strategie postępowania w ostrym zespole wieńcowym

Stan kliniczny pacjenta z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) jest odzwierciedleniem nasilenia zmian w naczyniach wieńcowych ocenianych angiograficznie i angioskopowo. U chorych

**Tabela 1. Diagnostyka różnicowa bólu w klatce piersiowej**

Sercowo-naczyniowy niezwiązany z niedokrwieniem
Rozwarstwienie aorty*
Zapalenie mięśnia sercowego
Zapalenie osierdzia
Kardiomiopatia przerostowa
Kardiomiopatia wywołana stresem [inaczej zespół takotsubo lub zespół balotującego koniuszka – przyp. red.]
Związany ze ścianą klatki piersiowej/mięśniowo-szkieletowy
Choroby krążka międzykręgowego w szyjnym odcinku kręgosłupa
Zapalenie chrząstek żebrowych
Półpasiec
Ból neuropatyczny
Złamanie żebra
Związany z patologią układu oddechowego
Zapalenie płuc
Zatorowość płucna*
Odma płučna*
Zapalenie opłucnej
Związany z patologią układu pokarmowego
Zapalenie pęcherzyka żółciowego
Choroba wrzodowa
Bez perforacji przewodu pokarmowego
Z perforacją przewodu pokarmowego*
Choroba refluksowa przełyku
Skurcz przełyku
Zespół Boerhaavego (pęknięcie przełyku i zapalenie śródpiersia)*
Zapalenie trzustki
Podłoże psychiczne
Depresja
Zaburzenia lękowe/lęk paniczny
Somatyzacja i ból psychogeny

\*schorzenia mogące zagrażać życiu

z niestabilną dławicą piersiową lub NSTEMI stwierdza się obecność wyłącznie skrzeplin białych,<sup>33</sup> podczas gdy u pacjentów ze STEMI tworzą się skrzepliny czerwone.<sup>34</sup> Różnice w patofizjologii niestabilnej dławicy lub NSTEMI i STEMI nakazują więc przyjęcie różnych celów terapeutycznych i odmiennych strategii postępowania. W niestabilnej dławicy piersiowej i NSTEMI celem jest zapobieganie postępowi procesu zakrzepowego oraz aktywacja endogennej fibrynolizy skrzepliny, a tym samym zmniejszenie stopnia niedrożności naczynia wieńcowego.<sup>35-39</sup> W celu poprawy przepływu krwi, zapobiegania reokluzji lub nawrotowi niedokrwienia często wykonywana jest rewaskularyzacja wieńcowa.<sup>40</sup> W STEMI, w którym tętnica dozawałowa jest najczęściej całkowicie zamknięta, zasadniczą metodą leczenia pozostaje natomiast natychmiastowa farmakologiczna bądź zabiegowa reperfuzja mająca na celu uzyskanie prawidłowego przepływu wieńcowego.<sup>41</sup> In-

ne sposoby postępowania, takie jak terapia ograniczająca niedokrwienie i obniżająca stężenie lipidów, stosuje się u wszystkich pacjentów, aby uzyskać długotrwałą stabilizację blaszek miażdżycowych.

### Ocena wstępna

Objawy niestabilnej dławicy piersiowej, NSTEMI i STEMI są podobne, więc różnicowanie pomiędzy nimi wymaga wykonania badań dodatkowych, w tym 12-odprowadzeniowego elektrokardiogramu. Według wytycznych ACC (American College of Cardiology) i AHA (American Heart Association) pacjentów należy poinformować, że w razie wystąpienia objawów sugerujących ostry zespół wieńcowy powinni zadzwonić pod numer pogotowia ratunkowego (w Stanach Zjednoczonych 911 [w Polsce 999/112 – przyp. tłum.]). Należy ich przewieźć do ośrodka medycznego, w którym możliwe jest wykonanie EKG, oznaczenie biomarkerów i ocena lekarska (np. na szpitalny oddział ratunkowy).<sup>42</sup> Pacjenci z dyskomfortem lub bólem w klatce piersiowej, którym wcześniej przepisano nitroglicerynę, powinni niezwłocznie przyjąć jedną dawkę podjęzykowo. Jeśli nie przynosi to poprawy lub objawy nasilają się po 5 min od przyjęcia pierwszej dawki, należy natychmiast wezwać pogotowie.<sup>42</sup> Pacjenci z grupy podwyższonego ryzyka wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego, czyli np. z rozpoznaną wcześniej chorobą wieńcową, miażdżycą tętnic obwodowych, chorobą naczyń mózgowych, cukrzycą lub z 10-letnim ryzykiem wystąpienia choroby wieńcowej oszacowanym w skali Framingham na  $\geq 20\%$ , powinni zostać przeszkoleni w zakresie rozpoznawania objawów ostrego zespołu wieńcowego i poinformowani o konieczności szybkiego wezwania pogotowia, jeśli objawy takie wystąpią.<sup>43</sup>

Wszyscy pacjenci zgłaszający się na oddział ratunkowy z bólem w klatce piersiowej lub innymi objawami sugerującymi OZW powinni być traktowani podczas wstępnej selekcji (triage) jako grupa wysokiego ryzyka. Dalsza ocena i leczenie powinny się odbywać zgodnie z protokołami postępowania. Jeśli lekarz oddziału ratunkowego nie ma pewności co do wstępnego rozpoznania i planu postępowania, zaleca się pilną konsultację z kardiologiem. Każdego roku w Stanach Zjednoczonych na oddziały ratunkowe trafia 6-7 mln osób z bólem w klatce piersiowej lub innymi objawami sugerującymi ostry zespół wieńcowy; spośród nich u 20-25% ostatecznie rozpoznaje się niestabilną dławicę piersiową lub zawał mięśnia sercowego.<sup>44</sup> Diagnostykę różnicową u osób z bólem w klatce piersiowej przedstawiono w tabeli 1.

Według wytycznych ACC/AHA dotyczących postępowania w niestabilnej dławicy piersiowej i NSTEMI w ocenie pacjenta z bólem w klatce piersiowej lub innymi objawami sugerującymi ostry zespół wieńcowy w pierwszej kolejności należy określić prawdopodobieństwo, że objawy podmiotowe i przedmiotowe są wynikiem OZW spowodowanego istotnym zwężeniem naczyń wieńcowych (tabela 2). Następnie należy oszacować ryzyko niepomyślnego rokowania u chorych z umiarkowanym lub wysokim ryzykiem wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego (stratyfikacja ryzyka; tabela 3).<sup>42</sup> Wczesna ocena ryzyka jest oparta na wstępnych

---

danych z wywiadu, badania przedmiotowego, EKG i oznaczenia biomarkerów sercowych.

## Objawy kliniczne

### Wywiad i badanie przedmiotowe

Dokładny i ukierunkowany wywiad oraz badanie przedmiotowe są kluczowe zarówno dla oceny prawdopodobieństwa, że zgłaszane dolegliwości są objawami ostrego zespołu wieńcowego, jak i do określenia ryzyka niepomyślnego rokowania. Podczas gdy objawy stabilnej dławicy piersiowej są opisywane przez pacjentów zwykle jako głęboko zlokalizowany, trudny do umiejscowienia dyskomfort w klatce piersiowej lub kończynie górnej, który nasila się przy wysiłku lub pod wpływem stresu, a ustępuje w spoczynku lub po zażyciu nitrogliceryny, to dolegliwości związane z dławicą niestabilną są silniejsze, występują w spoczynku i zwykle są określane bez wątpliwości jako ból. Ból lub ucisk, często odczuwane w okolicy zamostkowej (czasem w nadbrzuszu), niejednokrotnie promieniują do szyi, żuchwy, lewego barku i lewej kończyny górnej. U niektórych pacjentów występują objawy inne niż dyskomfort lub ból w klatce piersiowej; takim „równoważnikiem” bólu dławicowego może być duszność (najczęściej), nudności i wymioty, wzmożona potliwość i osłabienie o nieznannej przyczynie.<sup>46</sup> Niety-

powe objawy częściej obserwuje się u kobiet i osób w podeszłym wieku. Rzadko wyrazem OZW może być utrata przytomności. Ostry, kłujący lub opłucnowy ból, nasilający się przy palpacji i przy poruszaniu się albo pojawiający się przy uciśnięciu palcem dokładnie w miejscu ucisku, ma najczęściej inne przyczyny niż niedokrwienie mięśnia sercowego. Występowanie bólu w klatce piersiowej, który ustępuje po podjęzykowym podaniu nitrogliceryny, nie potwierdza ostrego zespołu wieńcowego. Pięć najważniejszych czynników (ustalonych na podstawie wywiadu), które ułatwiają rozpoznanie niedokrwienia spowodowanego chorobą wieńcową, to (w kolejności od najważniejszego): charakter zgłaszanych objawów (tab. 2), wcześniej rozpoznana choroba niedokrwienna serca, płeć męska, starszy wiek i występowanie klasycznych czynników ryzyka.<sup>47,48</sup> Okazuje się, że te ostatnie (np. nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia, palenie tytoniu, cukrzyca oraz rodzinne występowanie przedwczesnej choroby wieńcowej) są słabymi predyktorami rozwoju ostrego niedokrwienia,<sup>49</sup> choć ich obecność wiąże się z gorszym rokowaniem u pacjentów z już rozpoznany ostrym zespołem wieńcowym.

Głównym celem badania przedmiotowego jest poszukiwanie schorzeń, które mogły wywołać niedokrwienie mięśnia sercowego, oraz ocena jego hemodynamicznych konsekwencji. Do obja-

Tabela 2. Prawdopodobieństwo występowania ostrego zespołu wieńcowego spowodowanego chorobą naczyń wieńcowych w zależności od danych z wywiadu i wyników badania przedmiotowego oraz badań dodatkowych

	Duże prawdopodobieństwo <i>Występowanie co najmniej jednego z poniższych:</i>	Średnie prawdopodobieństwo <i>Nieobecność czynników wskazujących na duże prawdopodobieństwo i występowanie co najmniej jednego z poniższych:</i>	Małe prawdopodobieństwo <i>Nieobecność czynników wskazujących na duże lub średnie prawdopodobieństwo, ale możliwe występowanie poniższych:</i>
<b>Wywiad</b>	Ból lub dyskomfort w klatce piersiowej lub lewej kończynie górnej (jako główny objaw) bardzo podobny do wcześniejszych dolegliwości związanych z występowaniem potwierdzonej dusznicy Choroba wieńcowa w wywiadzie, w tym także zawał mięśnia sercowego	Ból lub dyskomfort w klatce piersiowej lub lewej kończynie górnej (jako główny objaw) Wiek $\geq 70$ lat Płeć męska Cukrzyca	Objawy wskazujące na niedokrwienie, przy tym brak jakiegokolwiek kryterium pośredniego prawdopodobieństwa Niedawne przyjmowanie kokainy
<b>Badanie przedmiotowe</b>	Prześciowy szmer niedomykalności mitralnej, hipotonia, wzmożona potliwość, obrzęk płuc lub rzężenia	Pozasercowa choroba naczyniowa	Ból w klatce piersiowej nasilający się przy palpacji
<b>EKG</b>	Nowe lub prawdopodobnie nowe zmiany odcinka ST ( $\geq 1$ mm) lub ujemne załamki T w wielu odprowadzeniach przedsercowych	Załamki Q o stałej morfologii Obniżenie odcinka ST o 0,5-1,0 mm lub ujemne załamki T o głębokości $> 1,0$ mm	Płaskie załamki T lub ujemne załamki T o głębokości $< 1,0$ mm w odprowadzeniach z dominującym załamkiem R Prawidłowy zapis EKG
<b>Markery sercowe</b>	Podwyższone stężenie sercowych troponin I, troponin T lub aktywność CK-MB	W normie	W normie

CK-MB (creatine kinase – muscle and brain fraction) – mózgowia i mięśniowa frakcja kinazy kreatynowej

Na podstawie Agency for Health Care Policy and Research Clinical Practice Guidelines No.10.<sup>45</sup>

wów przedmiotowych, które wskazują na znaczny obszar niedokrwienia i wysokie ryzyko, należy zaliczyć wzmożoną potliwość, bladą i chłodną skórę, tachykardię zatokową, obecność trzeciego lub czwartego tonu serca, a także rzężeń u podstawy płuc i hipotonii. Badanie przedmiotowe może również dostarczyć informacji ułatwiających diagnostykę różnicową. Na przykład niesymetryczne tętna na obwodzie lub szmer niedomykalności aortalnej wskazują na możliwość rozwarstwienia aorty, podczas gdy szmer tarcia osierdziowego sugeruje ostre zapalenie osierdzia.

### Elektrokardiografia

Według wytycznych ACC/AHA doświadczony lekarz oddziału ratunkowego powinien ocenić EKG pacjenta z dyskomfortem w klatce piersiowej lub innymi objawami sugerującymi ostry zespół wień-

cowy w czasie nie dłuższym niż 10 min od przyjęcia.<sup>42</sup> EKG ma podwójne znaczenie: potwierdza kliniczne rozpoznanie ostrego zespołu wieńcowego i ułatwia stratyfikację ryzyka. Badanie to ma jednak kilka ograniczeń. Nie odzwierciedla na przykład adekwatnie ściany tylnej, bocznej oraz koniuszka lewej komory. Poza tym prawidłowe EKG nie wyklucza ostrego zespołu wieńcowego.

Do zmian w EKG związanych z niestabilną dławicą zaliczamy: obniżenie odcinka ST, przejściowe uniesienia odcinka ST, ujemne załamki T; w zależności od ciężkości stanu klinicznego występują one u 30-50% chorych.<sup>39,50,51</sup> Nowe odchylenie odcinka ST nawet o 0,05 mV jest ważnym i swoistym markerem niedokrwienia, a także wskaźnikiem rokowniczym.<sup>50-52</sup> Ujemne załamki T są czułym wskaźnikiem niedokrwienia, ale mniej swoistym, chyba że ich głębokość wynosi  $\geq 0,3$  mV.<sup>39</sup> Uniesienie odcinka ST o  $\geq 0,1$  mV

Tabela 3. Ryzyko wystąpienia zgonu lub zawału mięśnia sercowego niezakończonych zgonem w obserwacji krótkoterminowej u pacjentów z niestabilną dławicą piersiową lub NSTEMI

	Duże ryzyko <i>Występowanie co najmniej jednego z poniższych:</i>	Średnie ryzyko <i>Nieobecność czynników wskazujących na duże ryzyko i występowanie co najmniej jednego z poniższych:</i>	Małe ryzyko <i>Nieobecność czynników wskazujących na duże lub średnie prawdopodobieństwo; mogą występować poniższe:</i>
<b>Wywiad</b>	Nasilanie się objawów dławicowych w ciągu ostatnich 48 h	Przebyty zawał serca, choroba naczyń obwodowych, epizod niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego lub CABG; wcześniejsze stosowanie kwasu acetylosalicylowego	
<b>Charakter bólu</b>	Długotrwały (>20 min) ból spoczynkowy	Długotrwała (>20 min) dławica spoczynkowa, która obecnie ustąpiła, z umiarkowanym lub wysokim ryzykiem obecności choroby wieńcowej Długotrwała (>20 min) dławica spoczynkowa ustępująca w spoczynku lub po przyjęciu nitrogliceryny podjęzykowo Dławica nocna Dławica <i>de novo</i> lub dławica postępująca do klasy CCS III lub IV w czasie ostatnich 2 tygodni bez długotrwałego (>20 min) spoczynkowego bólu dławicowego, ale ze średnim lub wysokim ryzykiem obecności choroby wieńcowej*	Ból dławicowy o zwiększającej się częstości, natężeniu lub czasie trwania Obniżenie progu wysiłku fizycznego, przy którym występuje ból dławicowy Dławica <i>de novo</i> rozpoczynająca się 2 tygodnie do 2 miesięcy przed przyjęciem
<b>Ocena kliniczna</b>	Obrzęk płuc, najprawdopodobniej spowodowany niedokrwieniem Nowy lub nasilający się szmer niedomykalności mitralnej Trzeci ton serca lub nowe czy też nasilające się rżężenia Hipotonia, bradykardia, tachykardia Wiek $\geq 75$ lat	Wiek $\geq 70$ lat	
<b>EKG</b>	Dławica w spoczynku z przemijającymi zmianami odcinka ST $>0,5$ mm Blok odnogi pęczka Hisa – nowy lub przypuszczalnie nowy Utrwalony częstoskurcz komorowy	Zmiany załamek T Patologiczne załamek Q lub obniżenie odcinka ST w spoczynku $<1$ mm w wielu grupach odprowadzeń (ściana przednia, dolna, boczna)	Prawidłowy zapis EKG lub brak zmian w porównaniu z zapisami poprzednimi
<b>Markery sercowe</b>	Podwyższone stężenia sercowych troponin T i I lub zwiększona aktywność CK-MB (np. troponina T lub I $>0,1$ ng/ml)	Nieznacznie podwyższone stężenia sercowych troponin T i I lub CK-MB (np. troponina T lub I $>0,01$ ale $<0,1$ ng/ml)	W normie

CABG – pomostowanie tętnic wieńcowych, CK-MB (*creatine kinase – muscle and brain fraction*) – mózgowia i mięśniowa frakcja kinazy kreatynowej

\* patrz tabela 2

Na podstawie Agency for Health Care Policy and Research Clinical Practice Guidelines No.10<sup>45</sup>

Tabela 4. Zastosowanie biochemicznych markerów sercowych u pacjentów diagnozowanych w kierunku ostrego zespołu wieńcowego bez uniesienia odcinka ST w EKG					
Marker	Zalety	Wady	Test przyżółtkowy	Komentarz	Zalecenia
Troponiny sercowe	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Znakomite narzędzie do stratyfikacji ryzyka</li> <li>2. Większa czułość i swoistość niż CK-MB</li> <li>3. Wykrywanie przebiegu zawału serca do 2 tygodni od jego wystąpienia</li> <li>4. Pomocne w wyborze strategii postępowania</li> <li>5. Ocena reperfuzji</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mała czułość w bardzo wczesnej fazie zawału serca (&lt;6 h od początku objawów) i konieczność powtórzenia oznaczenia po 8-12 h, jeśli pierwszy wynik jest ujemny</li> <li>2. Ograniczona użyteczność w wykrywaniu późnego, niewielkiego dorzutu zawału</li> </ol>	Tak	Istnieje coraz więcej danych z badań klinicznych dotyczących użyteczności diagnostycznej i możliwych konsekwencji terapeutycznych	<p>Użyteczne jako jedyne badanie wystarczające do rozpoznania NSTEMI (w tym niewielkiego uszkodzenia mięśnia sercowego) przy zastosowaniu kilkunastu oznaczeń</p> <p>Lekarze powinni znać zakres normy przyjęty w miejscowym laboratorium</p>
CK-MB	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Badanie szybkie, stosunkowo niedrogi i dokładne</li> <li>2. Umożliwia wykrywanie wczesnego dorzutu zawału</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Utrata swoistości w przypadku choroby lub uszkodzenia mięśni szkieletowych (w tym po zabiegu chirurgicznym)</li> <li>2. Niska czułość w bardzo wczesnej fazie zawału serca (&lt;6 h od początku objawów) lub późnej (&gt;36 h) i przy niewielkim uszkodzeniu mięśnia sercowego (które można wykryć, oznaczając troponiny)</li> </ol>	Tak	Badanie znane większości lekarzy	<p>Poprzednio standardowe, obecnie wciąż dopuszczalne badanie diagnostyczne w większości przypadków</p>
Mioglobina	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Duża czułość</li> <li>2. Użyteczna we wczesnej diagnostyce zawału serca</li> <li>3. Umożliwia ocenę skuteczności reperfuzji</li> <li>4. Najbardziej użyteczna w wykluczeniu zawału mięśnia sercowego</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bardzo mała swoistość przy chorobie lub uszkodzeniu mięśni szkieletowych</li> <li>2. Szybki powrót do wartości prawidłowych</li> </ol>	Tak	Lepszy wczesny marker niż izoformy CK-MB z powodu większej dostępności zestawów do oznaczania; szybkie uwalnianie, co czyni ją użyteczną w nieinwazyjnej ocenie reperfuzji u chorych z zawałem mięśnia sercowego	

CK-MB (creatine kinase – muscle and brain fraction) – móżgowa i mięśniowa frakcja kinazy kreatynowej  
 Na podstawie J Am Coll Cardiol, <sup>42</sup> za zgodą Elsevier

w co najmniej dwóch sąsiadujących odprowadzeniach wskazuje na ostry zawał mięśnia sercowego [STEMI – przyp. tłum.] u 90% chorych, co potwierdzono seryjnymi oznaczeniami biomarkerów sercowych.<sup>53</sup> Ważne, by porównać obecny i poprzednie zapisy EKG, z badań wynika bowiem, że ryzyko powikłań u pacjentów bez nowych zmian w EKG jest mniejsze niż u tych, u których zmiany takie występują.<sup>54</sup>

Ponieważ proces niedokrwienno zachodzący w miokardium jest dynamiczny, a pojedynczy zapis 12-odprowadzeniowego EKG oddaje tylko chwilowy obraz sytuacji, wytyczne ACC/AHA rekomendują, aby u pacjentów hospitalizowanych z powodu niestabilnej dławicy piersiowej lub NSTEMI wykonywać kolejne badania EKG lub prowadzić ciągle monitorowanie EKG odcinka ST.<sup>42,55,56</sup>

### **Biomarkery martwicy mięśnia sercowego**

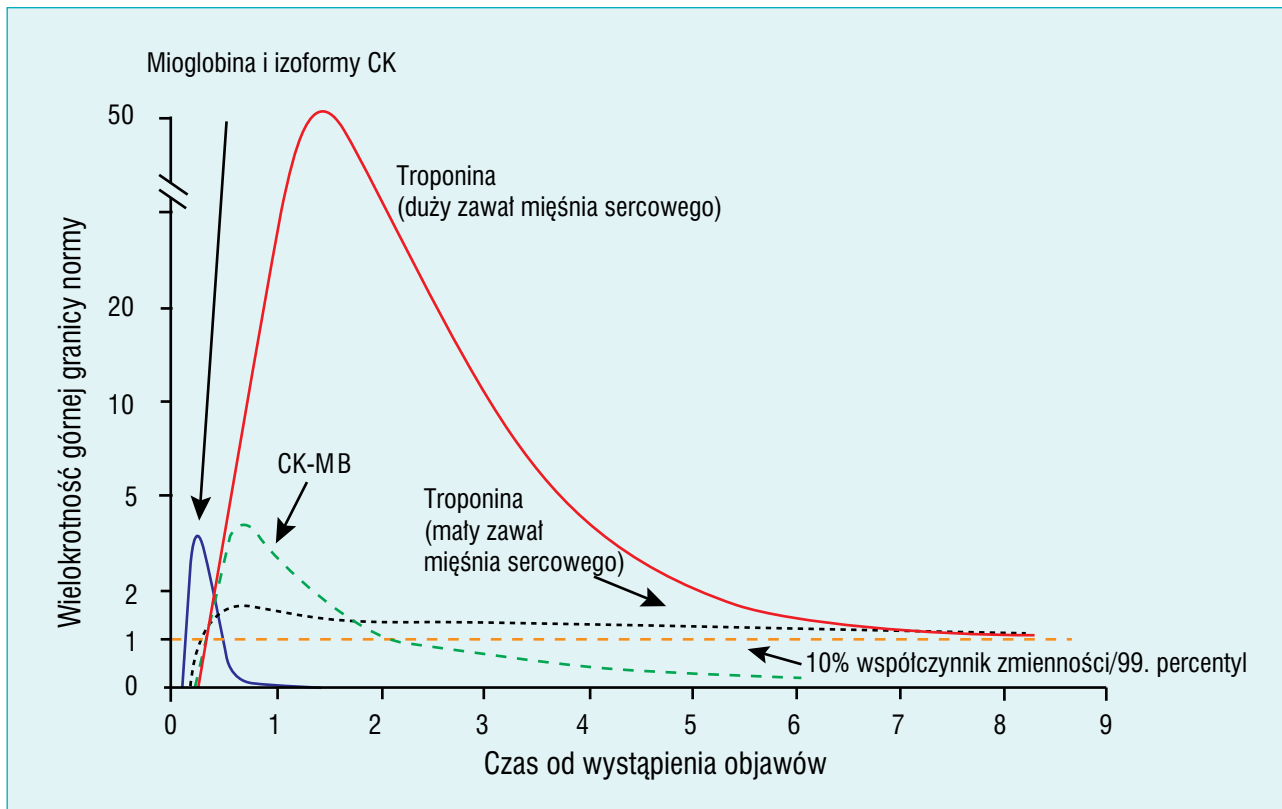
Oznaczenie biomarkerów sercowych powinno zostać wykonane u wszystkich pacjentów, którzy zgłaszają się z dyskomfortem w klatce piersiowej lub innymi objawami sugerującymi OZW. Pomiar swoistych dla mięśnia sercowego troponin – T oraz I – w bardzo dokładny, czuły i swoisty sposób potwierdza uszkodzenie miokardium; troponiny zastąpiły obecnie CK-MB jako preferowany marker służący rozpoznawaniu martwicy mięśnia sercowego. Oznaczanie stężenia troponin ma jednak pewne wady. Zwiększa się ono zwykle dopiero po co najmniej 6 h od wystąpienia objawów; tak więc uzyskanie negatywnego wyniku w tym pierwszym okresie nakazuje powtórzenie badania po 8-12 h od wystąpienia dolegliwości. Ponieważ po wystąpieniu martwicy mięśnia sercowego podwyższone stężenie troponin utrzymu-

je się przez długi czas (5-14 dni), użyteczność jego pomiaru w rozpoznawaniu nawrotu niedokrwienia jest ograniczona. Z drugiej strony oznaczenie stężenia troponin jest pomocne w wykrywaniu martwicy mięśnia sercowego u pacjentów zgłaszających się do lekarza po kilku dniach od czasu wystąpienia dolegliwości. Ze względu na krótszy okres półtrwania CK-MB pomiar stężenia tego izoenzymu jest wykorzystywany do rozpoznawania dorzutu zawału (*reinfarction*) oraz zawału okołoproceduralnego. Obecnie są opracowywane testy przyłóżkowe służące oznaczeniu biomarkerów, które mają na celu zmniejszenie opóźnień i umożliwienie szybszego podejmowania decyzji terapeutycznych, ich zastosowanie jest jednak ograniczone.<sup>57</sup> Zalety i wady poszczególnych biomarkerów wyszczególniono w tabeli 4, natomiast dynamikę zmian ich stężeń lub aktywności w zawałe mięśnia sercowego przedstawiono na ryc. 1.<sup>58</sup>

### **Inne badania dodatkowe**

Przy przyjęciu jest zwykle wykonywane zdjęcie RTG klatki piersiowej w celu wykrycia ewentualnych innych schorzeń mogących powodować ból w klatce piersiowej oraz zastoju w krążeniu płucnym, który jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym.<sup>59</sup> Zgodnie z zaleceniami NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III)<sup>60</sup> i wytycznymi ACC/AHA<sup>42</sup> w czasie 24 h od wystąpienia objawów ostrego zespołu wieńcowego należy oznaczyć pełen lipidogram. U wybranych pacjentów powinno się poszukiwać wtórnych przyczyn ostrego zespołu wieńcowego, np. przy objawach OZW i uporczywej tachykardii należy oznaczyć stężenie hormonów tarczycy. Można tak-





**Rycina 1.** Dynamika zmian stężeń lub aktywności różnych biomarkerów po ostrym zawale mięśnia sercowego. Zmieniające się w czasie stężenia lub aktywności biomarkerów są wyrażone jako wielokrotności w stosunku do punktu odcięcia przyjętego dla rozpoznania zawalu mięśnia sercowego. Przerywana linia pozioma pokazuje górną granicę normy (zdefiniowaną jako 99. percentyl w populacji ogólnej, bez martwicy mięśnia sercowego; współczynnik zmienności testu powinien wynosić  $\leq 10\%$ ). Najwcześniej rosnącymi biomarkerami są mioglobina i izoformy kinazy kreatynowej (krzywa najbardziej z lewej). Mózgowa i mięśniowa frakcja kinazy kreatynowej (CK-MB, linia przerywana) rośnie, przekraczając 2-5-krotnie górną granicę normy i zwykle wraca do wartości prawidłowych 2-3 dni po zawale. Stężenie troponin swoistych dla mięśnia sercowego zwiększa się niewiele powyżej górnej granicy normy w małych zawałach mięśnia sercowego (co często obserwuje się w NSTEMI), ale rośnie do wartości przewyższających 20-50-krotnie górną granicę normy w dużych zawałach (typowo w STEMI). Po zawale serca stężenia troponin mogą się utrzymywać powyżej górnej granicy normy przez 7 dni i więcej. Na podstawie „Mayo Clinic Cardiology: Concise Textbook”, 3rd ed.<sup>58</sup>

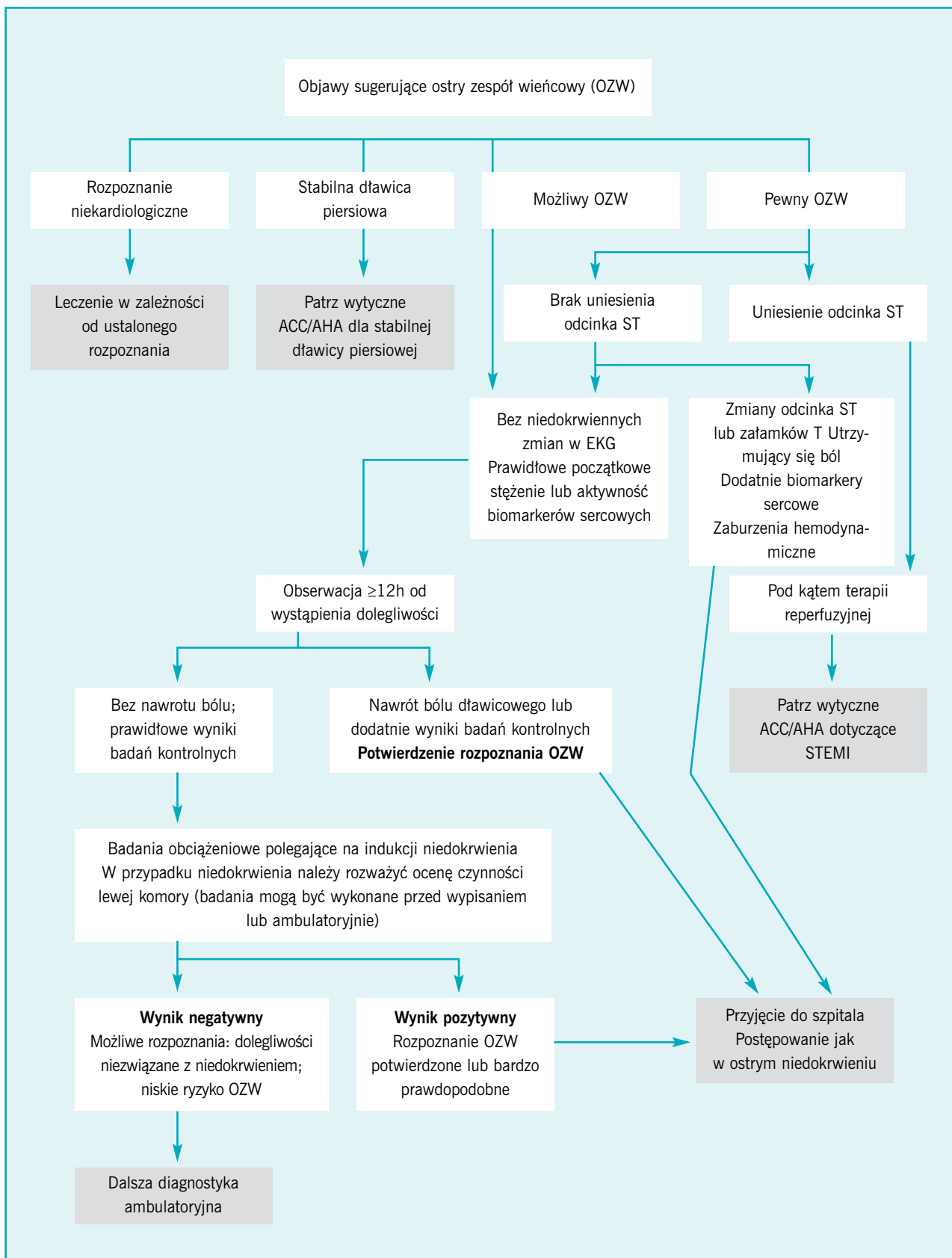
że rozważyć pomiar innych markerów ryzyka (patrz „Troponiny i inne markery”).

### Strategia postępowania na oddziale ratunkowym

Strategia postępowania na oddziale ratunkowym z pacjentem, u którego może występować ostry zespół wieńcowy, opiera się na: wywiadzie zebrany od pacjenta, zapisie EKG, oznaczeniu markerów sercowych oraz wyniku próby obciążeniowej. Na tej podstawie można zaliczyć pacjenta do jednej z czterech kategorii: (1) pacjenci z problemem niekardiologicznym, (2) pacjenci ze stabilną dławicą piersiową, (3) pacjenci, u których może występować ostry zespół wieńcowy, (4) pacjenci z pewnym ostrym zespołem wieńcowym.<sup>42</sup> Schemat postępowania zaproponowany w wytycznych ACC/AHA przedstawiono na rycinie 2.

Pacjenta z pewnym ostrym zespołem wieńcowym należy przyjąć do szpitala w celu dalszego leczenia. Przyjęcie na oddział intensywnej opieki medycznej jest zalecane w przypadku narastającego niedokrwienia lub uszkodzenia miokardium albo niestabilności hemodynamicznej lub elektrycznej; w pozosta-

łych przypadkach można umieścić chorego podłączonego do monitora EKG na sali wzmożonego nadzoru medycznego (*step-down unit*). U pacjentów z utrzymującym się uniesieniem odcinka ST należy dążyć do jak najszybszego wdrożenia leczenia reperfuzyjnego. Pacjenci z nietypowym bólem w klatce piersiowej i dowodami na obecność schorzenia niekardiologicznego (np. z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi lub mięśniowo-szkieletowymi) mogą być wypisani do domu z zaleceniem dalszego leczenia w ramach podstawowej opieki zdrowotnej (jest to dopuszczalne również w przypadku rozpoznania stabilnej dławicy piersiowej). Pozostali chorzy, w tym pacjenci z możliwym ostrym zespołem wieńcowym, powinni być obserwowani na oddziale zapewniającym kardiomonitoring (np. na sali diagnostycznej dla pacjentów z bólem w klatce piersiowej, na oddziale ratunkowym lub innym oddziale dysponującym urządzeniem telemetrycznym), przy czym zapisy EKG (lub ciągły monitoring 12-odprowadzeniowego EKG) i oznaczanie biomarkerów sercowych powinny być powtarzane w ustalonych odstępach czasu. Jeśli zaobserwowano nowe zmiany odcinka ST lub zwiększenie stężenia albo aktywno-



Rycina 2. Algorytm postępowania u pacjentów z podejrzeniem ostrego zespołu wieńcowego (OZW). Na podstawie „J Am Coll Cardiol”,<sup>42</sup> za zgodą Elsevier

Tabela 5. Zalecenia klasy I w leczeniu niedokrwienia

<p>Postępowanie nefarmakologiczne</p> <p>Pozostawianie w łóżku (dla wszystkich pacjentów)</p> <p>Ciągłe monitorowanie elektrokardiograficzne u pacjentów z utrzymującym się bólem w klatce piersiowej w spoczynku</p> <p>Tlenoterapia u pacjentów z sinicą lub nasilonym wysiłkiem oddechowym</p> <p>Ocena saturacji krwi tlenem za pomocą pulsoksymetru lub gazometria tętnicza u pacjentów z hipoksemią w celu monitorowania wysycenia krwi tętnicznej</p>
<p>Postępowanie farmakologiczne</p> <p>Nitrogliceryna podjęzykowo w tabletkach lub aerozolu, a następnie we wlewie dożylnym u wszystkich pacjentów</p> <p>Morfina dożylnie u pacjentów, u których występują objawy pomimo zastosowania nitrogliceryny, lub przy ostrym zastoinowym w krążeniu płucnym, lub znacznym pobudzeniu <math>\beta</math>-adrenolityk dożylnie, a następnie doustnie (przy braku przeciwwskazań) u pacjentów z utrzymującym się bólem w klatce piersiowej</p> <p>Niedihydropirydynowy antagonisty wapnia jako leczenie wstępne przy nieobecności ciężkiej dysfunkcji lewej komory lub innych przeciwwskazań u pacjentów z utrzymującym się lub często nawracającym niedokrwieniem, jeśli <math>\beta</math>-adrenolityki są przeciwwskazane</p> <p>Inhibitor ACE u pacjentów z podwyższonym ciśnieniem tętniczym pomimo leczenia nitrogliceryną i <math>\beta</math>-adrenolitykiem oraz ze skurczową dysfunkcją lewej komory lub zastoinową niewydolnością serca; u chorych z cukrzycą</p>

ści markerów sercowych, zwiększa się prawdopodobieństwo rozpoznania ostrego zespołu wieńcowego – stosowany schemat postępowania przestaje mieć rację bytu, a pacjenta należy przyjąć do szpitala [w celu leczenia jak w ostrym niedokrwieniu mięśnia sercowego – przyp. tłum.]. Jeśli objawy nie nawracają, zapis EKG jest prawidłowy, a stężenie lub aktywność markerów sercowych mieszczą się w normie, należy wykonać wczesną próbę obciążeniową (przed wypisaniem pacjenta lub ambulatoryjnie w ciągu 72 h). Jeśli w takim badaniu nie stwierdzono nieprawidłowości, chory może być wypisany z odpowiednimi zaleceniami dotyczącymi aktywności fizycznej, farmakoterapii i potrzeby wykonywania dalszych badań. Pacjenci, u których próba obciążeniowa wykazała niedokrwienie lub dysfunkcję lewej komory, powinni zostać zatrzymani w szpitalu i leczeni jak w ostrym niedokrwieniu.

### Stratyfikacja ryzyka

Zgodnie z wytycznymi ACC/AHA stratyfikacja ryzyka jest integralną składową procesy podejmowania decyzji terapeutycznych.<sup>42</sup> Rokowanie u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym może być różne: dane ze światowego rejestru pokazują, że 30-dniowa umieralność mieści się w zakresie od 1,7% u chorych z niestabilną dławicą, przez 7,4% u pacjentów z NSTEMI, do

11,1% u chorych ze STEMI.<sup>61</sup> Wczesna stratyfikacja ryzyka jest pomocna przy wyborze miejsca dalszej opieki (oddział kardiologiczny zajmujący się leczeniem OZW lub sala wzmożonego nadzoru medycznego z możliwością monitorowania), sposobu leczenia (jak zastosowanie antagonistów receptorów glikoproteinowych [GP] IIb/IIIa<sup>62,63</sup> i wczesnej strategii inwazyjnej<sup>40,64</sup>) oraz ocenie dalszego rokowania.

### Grupy dużego ryzyka

Pewne czynniki istotnie zwiększają częstość powikłań u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym. Zaliczamy do nich podeszły wiek,<sup>50,65</sup> cukrzycę (u chorych na cukrzycę z niestabilną dławicą piersiową lub NSTEMI stwierdza się o blisko 50% większe ryzyko powikłań niż u pacjentów bez cukrzycy),<sup>66,67</sup> chorobę naczyń pozasercowych,<sup>68</sup> cechy zastoinowej niewydolności serca (co najmniej II klasa Killipa)<sup>59,65</sup> oraz ostry zespół wieńcowy mimo przebiegu leczenia kwasem acetylosalicylowym.<sup>69</sup>

### Elektrokardiografia

Wynik EKG przy przyjęciu jest silnym czynnikiem zarówno krótko-, jak i długoterminowego rokowania. W rejestrze TIMI III (Thrombolysis in Myocardial Infarction) u pacjentów z niestabilną dławicą piersiową lub NSTEMI odchylenie odcinka ST nawet o 0,05 mV zwiększało ryzyko zgonu lub zawału mięśnia sercowego około dwukrotnie zarówno w obserwacji 30-dniowej, jak i 12-miesięcznej.<sup>50</sup> W innym badaniu zaobserwowano związek między obniżeniem odcinka ST o co najmniej 0,05 mV w EKG przy przyjęciu a umieralnością w okresie 4 lat; ryzyko zgonu rosło wraz z obniżaniem się odcinka ST.<sup>52</sup> Z drugiej strony obecność ujemnego załamka T o głębokości  $\geq 0,1$  mV wiąże się co najwyżej z umiarkowanym wzrostem ryzyka zgonu lub zawału serca.<sup>52</sup> Liczba odprawień, w których widoczne są uniesienia odcinka ST, jest przydatnym czynnikiem prognostycznym u pacjentów ze STEMI.<sup>70</sup>

### Troponiny i inne markery

Oznaczanie stężenia troponiny jest ważnym narzędziem służącym stratyfikacji ryzyka u wszystkich pacjentów z objawami ostrego niedokrwienia serca. Nawet niewielki wzrost stężenia tego markera pogarsza rokowanie i pozwala wyłonić chorych wysokiego ryzyka, u których korzystne będzie zastosowanie antagonisty GP IIb/IIIa lub wczesnej strategii inwazyjnej bądź też obu tych form leczenia.<sup>71</sup> Istnieje poza tym ilościowa zależność między stężeniem troponiny a ryzykiem zgonu.<sup>72</sup>

W ostatniej dekadzie coraz częściej główną rolę w patogenezie miażdżycy i jej powikłań przypisywano mechanizmom zapalnym. Ostatnio zwraca się uwagę na znaczenie osoczowych markerów stanu zapalnego jako czynników rokowniczych u pacjentów z OZW; spośród nich najwięcej badań poświęcono białku C-reaktywnemu. Podwyższone stężenie CRP wykrywane testem o dużej czułości [hsCRP – przyp. tłum.] koreluje ze zwiększonym ryzykiem zgonu. U pacjentów z prawidłowym stężeniem troponiny, u których całkowity odsetek zgonów w okresie 14 dni wynosi tylko 1,5%, stężenie CRP pozwala rozróżnić

Tabela 6. Wybór wstępnej strategii postępowania: inwazyjna lub zachowawcza

<b>Inwazyjna</b>	<p>Nawracająca dławica lub niedokrwienie w spoczynku lub przy niewielkiej aktywności mimo intensywnej terapii farmakologicznej</p> <p>Podwyższone biomarkery sercowe (troponina T lub troponina I)</p> <p>Nowe lub przypuszczalnie nowe obniżenie odcinka ST</p> <p>Objawy podmiotowe i przedmiotowe niewydolności serca lub nowej albo pogarszającej się niedomykalności mitralnej</p> <p>Czynniki wysokiego ryzyka w badaniach nieinwazyjnych</p> <p>Niestabilność hemodynamiczna</p> <p>Utrwalony częstoskurcz komorowy</p> <p>Plastyka wieńcowa w czasie ostatnich 6 miesięcy</p> <p>Przebyte CABG</p> <p>Wysokie ryzyko (obliczone wg skali TIMI lub GRACE)</p> <p>Pogorszenie funkcji lewej komory (LVEF &lt;40%)</p>
<b>Zachowawcza</b>	<p>Niskie ryzyko (obliczone wg skali TIMI lub GRACE)</p> <p>Wybór pacjenta lub lekarza przy braku czynników wysokiego ryzyka</p>

CABG (coronary artery bypass grafting) – pomostowanie tętnic wieńcowych, GRACE – Global Registry of Acute Coronary Events, LVEF (left ventricular ejection fraction) – frakcja wyrzutowa lewej komory, TIMI – Thrombolysis in Myocardial Infarction  
 Na podstawie „J Am Coll Cardiol”,<sup>43</sup> za zgodą

chorych z wysokim i niskim ryzykiem. Przy podwyższonym stężeniu CRP częstość zgonów rośnie do 5,8%, przy prawidłowym natomiast wynosi zaledwie 0,4%.<sup>73</sup> Warto zauważyć, że w ostrym zespole wieńcowym punktem odcięcia dla stężenia CRP jest wartość 5-krotnie wyższa (> 15 mg/l) (aby zamienić na nmol/l, należy pomnożyć przez 9,524) niż w stabilnej chorobie wieńcowej (> 3 mg/l). Innym łatwym do oznaczenia markerem stanu zapalnego jest liczba krwinek białych: u pacjentów z niestabilną dławicą piersiową lub NSTEMI leukocytoza korelowała ze zwiększoną umieralnością i ryzykiem ponownego zawału mięśnia sercowego.<sup>74,75</sup> W badaniu obejmującym 1090 chorych z ostrym zespołem wieńcowym wykazano, że podwyższone stężenie mieloperoksydazy w surowicy było niezależnym czynnikiem prognostycznym wystąpienia zgonu i ponownego zawału serca w obserwacji 6-miesięcznej.<sup>76</sup>

Stężenie peptydu natriuretycznego typu B (BNP – *B-type natriuretic peptide*) dostarcza ważnej informacji co do rokowania u wszystkich pacjentów z OZW. W badaniu GUSTO-IV (Global Utilization of Strategies To Open Occluded Arteries IV), które objęło 6809 chorych z niestabilną dławicą piersiową lub NSTEMI, wykazano, że ryzyko zgonu w ocenie krótko- i długoterminowej rośnie proporcjonalnie do stężenia N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-pro-BNP).<sup>77</sup> W badaniu OPUS-TIMI 16 (Orbofiban in Patients with Unstable Coronary Syndromes-Thrombolysis in Myocardial Infarction 16) wykazano, że u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym i podwyższonym stężeniem BNP (>80 pg/ml) (aby przeliczyć na ng/l, należy pomnożyć przez 1,0), ryzyko zgonu w okresie 10 miesięcy było 2-3 razy wyższe niż u pacjentów z prawidłowym stężeniem tego biomarkera.<sup>78</sup> Podwyższone stężenie BNP u chorych ze STEMI koreluje z większym ryzykiem zgonu w obserwacji krótkotermini-

nowej. Okazuje się, że wartość maksymalnego stężenia BNP jest proporcjonalna do rozległości zawału mięśnia sercowego.<sup>80</sup>

W celu lepszej stratyfikacji ryzyka i poprawy wyników leczenia zaleca się stosowanie kilku markerów biochemicznych jednocześnie. W jednym z badań, w którym w celu oceny ryzyka oznaczano stężenie troponiny I, CRP i BNP, stwierdzono, że każdy z tych markerów był niezależnym predyktorem wystąpienia zgonu, zawału mięśnia sercowego lub niewydolności serca ocenianych łącznie. Warto zauważyć, że zwiększeniu liczby markerów o nieprawidłowym stężeniu towarzyszyło prawie dwukrotne zwiększenie ryzyka zgonu.<sup>81</sup>

### Złożone skale oceny ryzyka

Kilka grup badawczych opracowało złożone, wieloczynnikowe modele ewaluacji ryzyka, które zapewniają jego całościową ocenę u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym i mają dużą wartość rokowniczą. Skala ryzyka TIMI (TIMI risk score) uwzględnia siedem niezależnych czynników:

- wiek  $\geq 65$ . r.ż.
- $\geq 3$  czynniki ryzyka rozwoju choroby wieńcowej
- udokumentowaną koronarograficznie chorobę wieńcową
- odchylenie (uniesienie lub obniżenie) odcinka ST o  $\geq 0,5$  mV
- $\geq 2$  epizody dławicy piersiowej w czasie ostatnich 24 h
- przyjmowanie kwasu acetylosalicylowego w ostatnim tygodniu
- podwyższone stężenie lub aktywność markerów sercowych.

Stosując tę skalę, można uszeregować pacjentów według rosnącego 10-krotnie ryzyka [wystąpienia zgonu, zawału serca lub nawrotu niedokrwienia – przyp. red.] (od 4,7% do 40,9%) ( $p < 0,001$ ).<sup>82</sup> Skala TIMI umożliwia więc identyfikację pacjentów wysokiego ryzyka, którzy odniosą większą korzyść z zastosowania nowych, intensywnych sposobów leczenia, np. za pomocą antagonistów re-

ceptorów GP IIb/IIIa<sup>83</sup> czy wczesnej strategii inwazyjnej.<sup>40,84</sup> Inne skale ryzyka, jak skala GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) i PURSUIT (Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy), mają większe znaczenie w przewidywaniu ryzyka zgonu.<sup>65,85,86</sup> Do przewidywania umieralności u pacjentów ze STEMI służą osobne skale oceny ryzyka.<sup>87,88</sup>

### Niestabilna dławica piersiowa lub NSTEMI

W wytycznych ACC/AHA stwierdza się, że w początkowej fazie leczenia pacjentów z niestabilną dławicą piersiową lub NSTEMI celem terapeutycznym jest zmniejszenie niedokrwienia i zapobieganie powikłaniom, które mogłyby wynikać z jego nawrotu.<sup>42</sup> Podstawą skutecznej realizacji tych celów jest stosowanie leków zmniejszających stopień niedokrwienia, leków antyagregacyjnych i przeciwzkrzepowych. Oprócz intensywnej terapii farmakologicznej w niestabilnej dławicy piersiowej i NSTEMI stosuje się wczesną strategię inwazyjną lub strategię zachowawczą. Stratyfikacja ryzyka ułatwia właściwy dobór intensywności leczenia farmakologicznego (tab. 5) oraz przyjęcie odpowiedniej dalszej strategii postępowania.

### Wczesna strategia inwazyjna czy strategia zachowawcza

Wczesna strategia inwazyjna obejmuje koronarografię, wykonywaną zwykle 4-24 h od przyjęcia, z następczą przezskórną interwencją wieńcową (PCI – *percutaneous coronary intervention*) lub pomostowaniem tętnic wieńcowych (CABG – *coronary artery bypass grafting*), w zależności od anatomii zmian w naczyniach wieńcowych. Strategia zachowawcza z kolei polega na zastosowaniu leczenia farmakologicznego, a koronarografię i rewaskularyzację wieńcową wykonuje się tylko w razie nawrotu niedokrwienia (zarówno w spoczynku, jak i w czasie nieinwazyjnej próby obciążeniowej) mimo intensywnej terapii farmakologicznej. W wytycznych ACC/AHA stosowaniu wczesnej strategii inwazyjnej u pacjentów wysokiego ryzyka z niestabilną dławicą piersiową lub NSTEMI przyznano rangę zaleceń klasy I z poziomem dowodów A (tab. 6).<sup>42</sup> W wytycznych dotyczących chorych z grupy niskiego ryzyka zaleca się – ze względu na podobną skuteczność – albo strategię zachowawczą, albo inwazyjną. Niemniej u kobiet z grupy niskiego ryzyka stosowaniu strategii zachowawczej przyznano rangę zaleceń klasy I.

Obie te strategie postępowania porównywano w 10 badaniach klinicznych z randomizacją. W pierwszych trzech i najnowszym z nich nie stwierdzono istotnych różnic, jeśli chodzi o rokowanie, w pozostałych sześciu natomiast wykazano istotne korzyści z zastosowania wczesnej strategii inwazyjnej.

W badaniu FRISC II (Framingham and Fast Revascularisation During Instability in Coronary Artery Disease II), w którym brało udział 2457 pacjentów z niestabilną dławicą piersiową lub NSTEMI, wykazano, że przyjęcie wczesnej strategii inwazyjnej wiązało się z istotnie mniejszą częstością występowania pierwotnego punktu końcowego (zgon lub zawał serca) w okresie 6 miesięcy (9,4%) w porównaniu z leczeniem zachowawczym (12,1%;  $p=0,031$ ).<sup>89</sup> W badaniu TACTICS-TIMI 18 (Treat Angina With

Aggrastat and Determine Cost of Therapy With an Invasive or Conservative Strategy – Thrombolysis in Myocardial Infarction 18) 2200 pacjentów leczonych kwasem acetylosalicylowym, heparyną i tyrofibanem losowo przydzielono do wczesnego leczenia inwazyjnego lub zachowawczego.<sup>40</sup> Po 6 miesiącach częstość występowania pierwotnego punktu końcowego (zgon, zawał serca, ponowna hospitalizacja z powodu OZW) wynosiła 19,4% w grupie leczonej zachowawczo i 15,9% w grupie, w której stosowano wczesne leczenie inwazyjne (OR 0,78;  $p=0,025$ ).<sup>40</sup> Największą korzyść z wczesnego leczenia inwazyjnego odnieśli pacjenci z podwyższonym stężeniem troponin, zmianami odcinka ST i wysokim ryzykiem w skali TIMI ( $\geq 3$ ). W najnowszym badaniu ICTUS (Invasive Versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndromes), w którym 1200 pacjentów z OZW randomizowano do wczesnego leczenia inwazyjnego lub zachowawczego, nie wykazano istotnych różnic w częstości występowania złożonego pierwotnego punktu końcowego (zgon, zawał serca, ponowna hospitalizacja z powodu dławicy) w obserwacji 12-miesięcznej<sup>90</sup> i 3-letniej.<sup>91</sup>

W metaanalizie randomizowanych badań klinicznych dotyczących leczenia NSTEMI wykazano, że wczesne leczenie inwazyjne w porównaniu ze strategią zachowawczą koreluje z istotnym, 25% zmniejszeniem całkowitej umieralności ( $p=0,001$ ).<sup>92</sup> W innej metaanalizie 8 badań z randomizacją porównujących strategię inwazyjną i zachowawczą u kobiet i mężczyzn z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST [niestabilna dławica piersiowa i NSTEMI – przyp. tłum.] stwierdzono, że wczesne postępowanie inwazyjne było równie korzystne u pacjentów obu płci, których zaliczono do grupy wysokiego ryzyka na podstawie podwyższonego stężenia biomarkerów martwicy mięśnia sercowego.<sup>93</sup>

W niedawnym randomizowanym badaniu klinicznym TIMACS (Timing of Intervention in Patients With Acute Coronary Syndromes) porównywano rokowanie przy zastosowaniu wczesnej strategii inwazyjnej (interwencja w czasie 24 h od początku objawów) i opóźnionej (interwencja po 36 h od początku objawów) u 3031 pacjentów wysokiego ryzyka z niestabilną dławicą lub NSTEMI.<sup>94</sup> Wczesne leczenie inwazyjne nie było skuteczniejsze od leczenia opóźnionego pod względem redukcji częstości występowania pierwotnego punktu końcowego, na który składał się zgon, zawał serca lub udar w okresie 6 miesięcy (9,6% i 11,3%; HR 0,85; 95% CI 0,68-1,06;  $p=0,15$ ), z wyjątkiem chorych wysokiego ryzyka z wynikiem w skali GRACE  $> 140$  (13,9% v. 21,0%; HR 0,65; 95% CI 0,48-0,89;  $p=0,006$ ). [Według aktualizacji z 2009 r. wytycznych ACC/AHA u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka z niestabilną dławicą i NSTEMI z  $> 140$  pkt w skali GRACE należy rozważyć przeprowadzenie wczesnej interwencji wieńcowej w czasie do 12-24 h od przyjęcia. Postępowanie takie ma również uzasadnienie u pacjentów z grup innych niż wysokiego ryzyka (klasa zaleceń IIa, poziom dowodów B) – przyp. red.]

### Leczenie ograniczające niedokrwienie

W tabeli 5 zebrano zalecenia ACC/AHA klasy I dotyczące leczenia ograniczającego niedokrwienie z podziałem na metody farmakologiczne i niefarmakologiczne.

□ Rycina 3. Algorytm postępowania u pacjentów z niestabilną dławicą piersiową lub NSTEMI – początkowa strategia inwazyjna. Jeśli wymienione jest kilka leków, podano je w kolejności alfabetycznej.

<sup>a</sup> Informacje na temat pełnego dawkowania w tabeli 13 w pozycji 42 piśmiennictwa.

<sup>b</sup> Istnieją dowody, że podanie antagonisty receptorów GP IIb/IIIa może nie być konieczne, jeśli pacjent otrzymał klopidogrel w dawce wysycającej co najmniej 300 mg co najmniej 6 h wcześniej (klasa zaleceń I, poziom dowodów B dla klopidogrelu), a bivalirudyna jest stosowana jako lek przeciwzakrzepowy (klasa zaleceń IIa, poziom dowodów B).

<sup>c</sup> Szczegółowe informacje dotyczące postępowania po koronarografii u chorych z niestabilną dławicą piersiową lub NSTEMI na rycinie 9 w pozycji 42 piśmiennictwa.

Na podstawie „J Am Coll Cardiol”,<sup>42</sup> za zgodą Elsevier

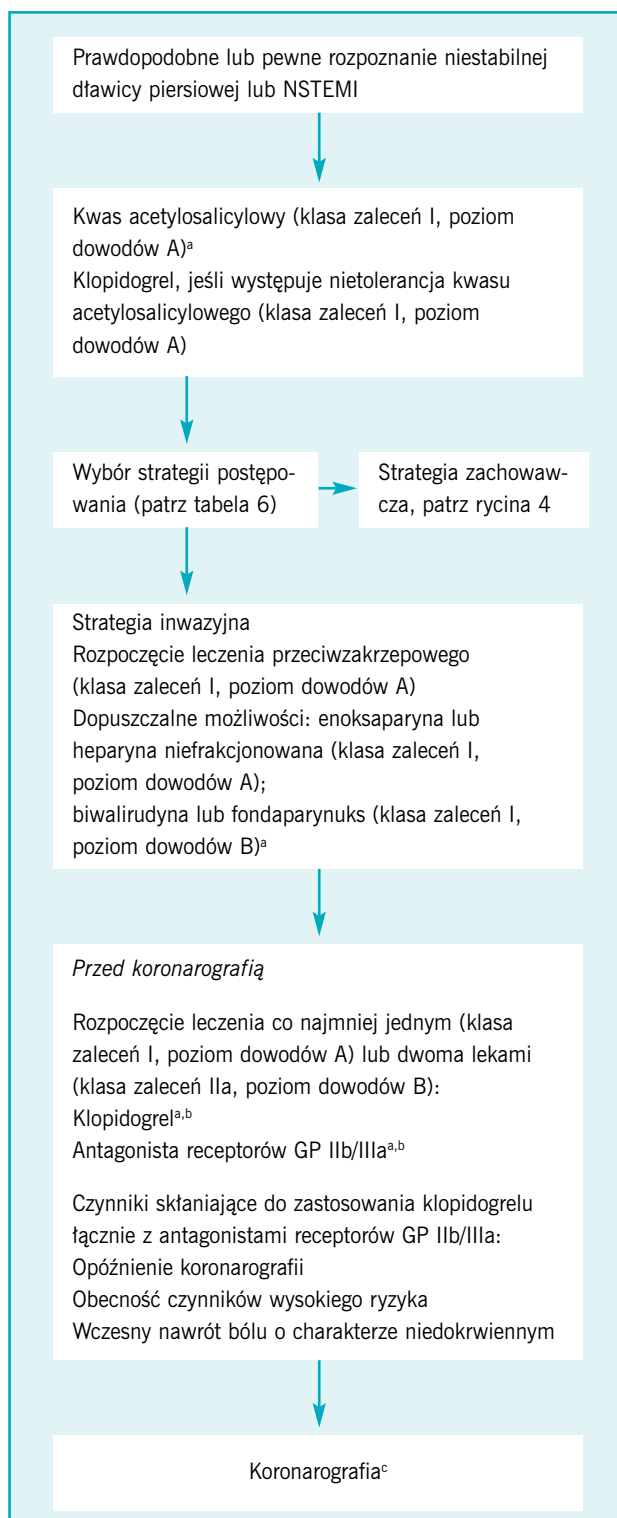
## Nitrogliceryna

Nitrogliceryna jest lekiem rozszerzającym naczynia krwionośne. Poprzez wywołanie rozkurczu łożyska żylnego zmniejsza obciążenie wstępne i tym samym redukuje zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen; zwiększenie zaopatrzenia miokardium w tlen zachodzi natomiast w wyniku rozszerzenia dużych tętnic wieńcowych i redystrybucji przepływów do obszarów niedokrwionych. Nitrogliceryna powinna być początkowo podawana podjęzykowo lub w formie aerozolu (0,3-0,6 mg) co 5 min – w sumie nie więcej niż 3 dawki [leczenie w warunkach szpitalnych – przyp. tłum.]. Jeśli ból się utrzymuje, należy rozpocząć podawanie nitrogliceryny we wlewie dożylnym (z początkową szybkością 5-10  $\mu\text{g}/\text{min}$ , zwiększaną o 10  $\mu\text{g}/\text{min}$  co każde 3-5 min aż do ustąpienia objawów lub obniżenia skurczowego ciśnienia tętniczego <100 mmHg). Jeśli ból minie, można zastosować azotany doustnie – można nimi zastąpić nitroglicerynę podawaną dożylnie wówczas, gdy objawy nie występują przez 12-24 h. Bezwzględny przeciwwskazaniem do terapii nitrogliceryną są hipotonia, przyjęcie sildenafilu w czasie ostatnich 24 h lub tadalafilu w ciągu ostatnich 48 h [a także wardenafilu – przyp. red.].<sup>95</sup>

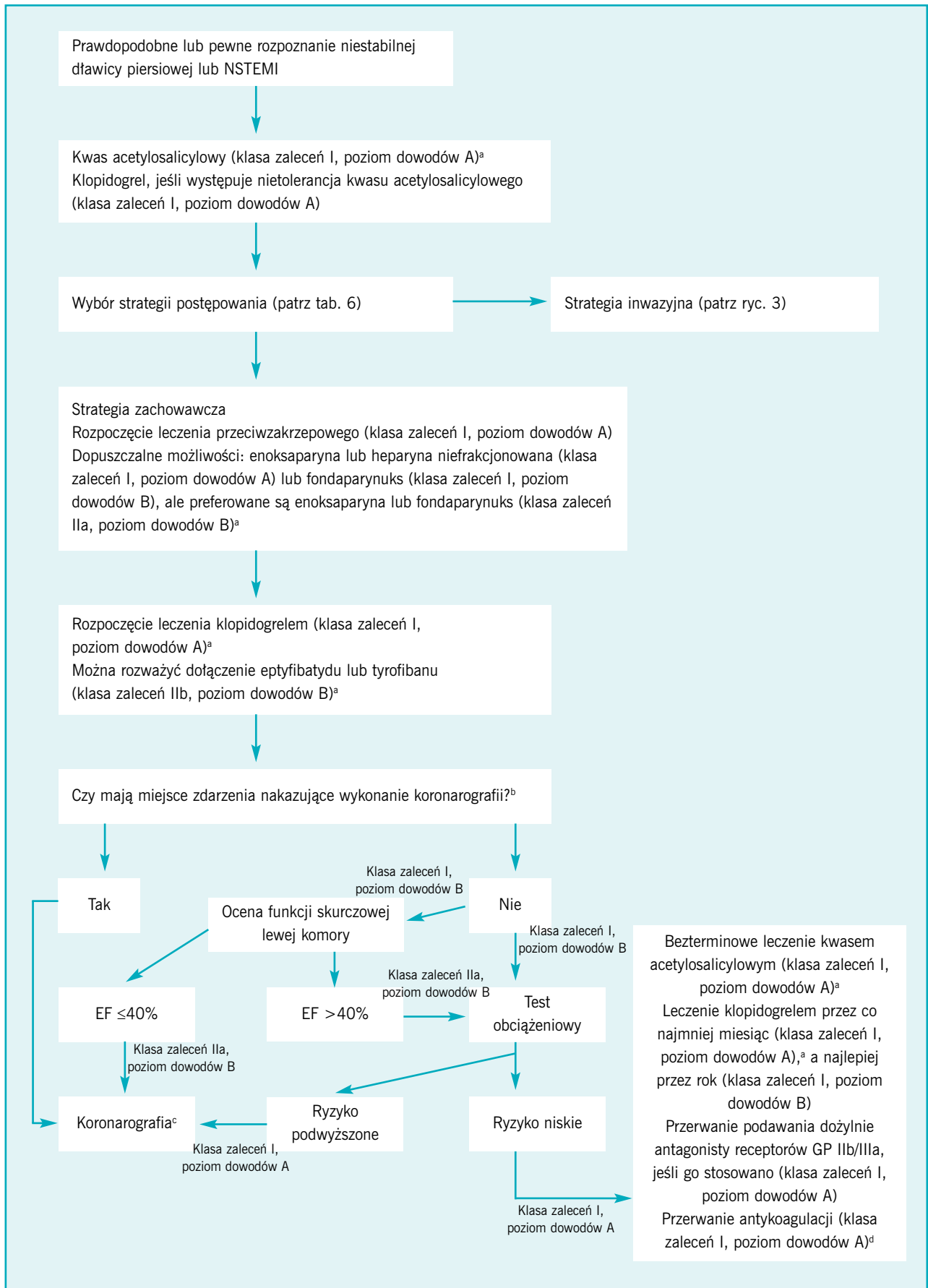
## Morfina i inne leki przeciwbólowe

Morfina jest zalecana w sytuacji, gdy objawy spowodowane niedokrwieniem nie ustępują po 3 dawkach nitrogliceryny lub nawracają w trakcie dalszego leczenia. W takich przypadkach można podawać co 5 do 30 min 1-5 mg morfiny dożylnie, uważnie kontrolując ciśnienie tętnicze i częstość oddechów. Morfina jest skutecznym lekiem przeciwbólowym i przeciwłękowym; dodatkowo jej działanie hemodynamiczne może być korzystne w terapii niestabilnej dławicy i NSTEMI. W wytycznych ACC/AHA – uwzględniając dane z dużego badania obserwacyjnego (mimo zastrzeżeń metodologicznych związanych z niekontrolowanym doborem pacjentów), które sugerowało zwiększenie ryzyka zgonu w grupie otrzymującej morfinę – obniżono rangę zaleceń dla podawania morfiny w niekontrolowanym bólu niedokrwinnym z klasy I do klasy IIa.<sup>96</sup>

W wytycznych ACC/AHA stwierdza się, że u pacjentów z niestabilną dławicą lub NSTEMI należy przerwać stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, zarówno niewybiórczych,



jak i wybiórczych inhibitorów cyklooksygenazy-2 (z wyjątkiem kwasu acetylosalicylowego). Udowodniono bowiem, że leki te zwiększają ryzyko sercowo-naczyniowe,<sup>97</sup> co potwierdzają wyniki badania EXTRACT-TIMI 25 (Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute Myocardial Infarction Treatment-Thrombolysis in Myocardial Infarction 25).



□ Rycina 4. Algorytm postępowania u pacjentów z niestabilną dławicą piersiową lub NSTEMI – początkowa strategia zachowawcza. Jeśli wymienione jest kilka leków, podano je w kolejności alfabetycznej.

<sup>a</sup> Informacje na temat pełnego dawkowania w tabeli 13 w pozycji 42 piśmiennictwa.

<sup>b</sup> Na przykład: nawracające dolegliwości lub niedokrwienie, niewydolność serca lub poważna arytmia

<sup>c</sup> Szczegółowe informacje dotyczące postępowania po koronarografii u pacjentów z niestabilną dławicą piersiową lub NSTEMI patrz rycina 9 w pozycji 42 piśmiennictwa.

<sup>d</sup> Patrz zalecenia w części 3.2.3 w pozycji 42 piśmiennictwa. Na podstawie J Am Coll Cardiol, za zgodą.

## β-adrenolityki

β-adrenolityki poprzez blokowanie receptorów adrenergicznych β-1 zmniejszają kurczliwość mięśnia sercowego oraz częstość akcji serca, redukując w ten sposób zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen. W kilku badaniach klinicznych z użyciem placebo w grupie kontrolnej prowadzonych u pacjentów z niestabilną dławicą lub NSTEMI dowiedziono, że β-adrenolityki zmniejszają częstość występowania zawału serca, nawrotu niedokrwienia lub obu tych powikłań.<sup>100-103</sup> W wytycznych ACC/AHA podkreślono, że przy braku przeciwwskazań leczenie doustnym β-adrenolitykiem należy rozpocząć w ciągu 24 h od wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego (klasa I zaleceń).<sup>42</sup> U wszystkich pacjentów dawka podawanego doustnie leku powinna być dostosowana tak, aby osiągnąć częstość akcji serca w spoczynku 50-60/min. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym przy przyjęciu uzasadnione wydaje się podawanie β-adrenolityków w formie dożylniej (klasa IIa zaleceń). W badaniu COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction) wykazano, że ryzyko wystąpienia wstrząsu kardiogenego jest wyższe u pacjentów leczonych dożylnym β-adrenolitykiem niż u pozostałych (zwłaszcza przy współistnieniu tachykardii, hipotonii lub niewydolności serca w II lub III klasie Killipa). Z tego powodu w wytycznych ACC/AHA sugeruje się ostrożność przy podawaniu leków z tej grupy dożylnie.<sup>99</sup> Przeciwwskazaniami do stosowania β-adrenolityków są: ciężka bradykardia zatokowa (częstość akcji serca <50/min), zaawansowany blok przedsionkowo-komorowy I stopnia (odstęp PQ >0,24 s) lub każdy blok przedsionkowo-komorowy II i III stopnia, uporczywa hipotonia, obrzęk płuc, bronchospazm w wywiadzie, obecność objawów sugerujących mały rzut serca (np. oligurii) i podwyższone ryzyko wstrząsu kardiogenego.<sup>42</sup>

## Antagoniści wapnia

Antagoniści wapnia zmniejszają kurczliwość miokardium (co redukuje zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen) oraz napięcie mięśniówki gładkiej (co skutkuje rozszerzeniem łożyska wieńcowego i poprawą perfuzji mięśnia sercowego). W wytycznych ACC/AHA rekomenduje się stosowanie tych leków u pacjentów z uporczywymi lub nawracającymi objawami mimo leczenia azotanami i β-adrenolitykami w dostosowanych dawkach lub u pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania β-adrenolityków czy u chorych z dławicą naczynioskurczową Prinzmetala.<sup>42</sup> U takich pacjentów zaleca się stosowanie antagonistów wapnia zwalniających akcję serca (diltiazem lub werapamil). Leków tych nie należy stosować w przypadku ciężkiej dysfunkcji lewej komory lub obrzęku płuc.<sup>104</sup> Największym dotychczas badaniem klinicznym

z randomizacją oceniającym skuteczność antagonistów wapnia u pacjentów z OZW było badanie DAVIT (Danish Verapamil Infarction Trial). Stwierdzono w nim trend w kierunku redukcji występowania zgonu lub zawału mięśnia sercowego u chorych z podejrzeniem ostrego zespołu wieńcowego, którym podano werapamil.<sup>105,106</sup> Podobne zmniejszenie częstości zawału serca lub nawrotu dławicy obserwowano przy leczeniu diltiazemem.<sup>107</sup> Nifedypina, która nie zwalnia częstości akcji serca, okazała się szkodliwa u pacjentów w ostrej fazie zawału serca, jeśli nie stosuje się jednocześnie β-adrenolityku.<sup>108</sup> Nowsze leki z grupy dihidropirydynowych antagonistów wapnia (amlodypina i felodypina) nie były oceniane u chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi. U pacjentów z chorobą wieńcową i prawidłowym ciśnieniem tętniczym<sup>109</sup> lub u chorych z nadciśnieniem tętniczym i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego<sup>110</sup> przynosiły jednak istotne korzyści.

## Inhibitory układu renina–angiotensyna–aldosteron

W wytycznych ACC/AHA rekomenduje się, aby przy nieobecności hipotonii lub braku znanych przeciwwskazań podać w ciągu pierwszych 24 h doustnie inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę (ACE – *angiotensin converting enzyme*) (a w przypadku nietolerancji inhibitora ACE – antagonistę receptorów dla angiotensyny II) u pacjentów z zastojem w krążeniu płucnym lub frakcją wyrzutową lewej komory ≤40% (klasa I zaleceń) albo rozważyć włączenie inhibitora ACE u pozostałych chorych (klasa IIa zaleceń).<sup>42</sup> Zalecenia te są oparte na wynikach kilku dużych badań klinicznych, w których wykazano istotne zmniejszenie umieralności przy zastosowaniu inhibitorów ACE w czasie pierwszych 24 h po zawale mięśnia sercowego.<sup>111,112</sup> Antagonista receptorów dla angiotensyny II – walsartan – był równie skuteczny jak kaptopryl u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych po przebyłym zawale serca; zastosowanie obu tych leków łącznie okazało się jednak szkodliwe.<sup>113</sup> Przewlekłe przyjmowanie inhibitorów ACE jest wskazane u wielu pacjentów z grupy wysokiego ryzyka ze stabilną chorobą wieńcową.<sup>114,115</sup>

W badaniu EPHEUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) wykazano, że wybiórczy antagonist receptorów dla aldosteronu – eplerenon – zmniejsza umieralność i zachorowalność związaną z zawałem mięśnia sercowego u pacjentów z dysfunkcją lewej komory łącznie z objawami zastoinowej niewydolności serca lub cukrzycą.<sup>116</sup> Przewlekłe stosowanie eplerenonu u tych chorych jest wskazane przy braku ciężkich zaburzeń czynności nerek lub hiperkaliemii.<sup>42</sup>



### Inne leki ograniczające niedokrwienie

Ranolazyna jest nowym lekiem ograniczającym niedokrwienie, który można stosować osobno lub w połączeniu z azotanami,  $\beta$ -adrenolitykami lub amlodypiną w terapii odpornej na leczenie stabilnej dławicy piersiowej. W badaniu MERLIN-TIMI 36 (Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes-Thrombolysis in Myocardial Infarction 36) stwierdzono, że ranolazyna skuteczniej niż placebo (HR 0,87; 95% CI 0,76-0,99;  $p=0,03$ ) zmniejszała częstość nawrotu niedokrwienia, pod warunkiem że została podana w ciągu 48 h od wystąpienia niestabilnej dławicy lub NSTEMI. Nie miała jednak wpływu na złożony punkt końcowy (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca lub nawrót niedokrwienia (HR 0,92; 95% CI 0,83-1,02;  $p=0,11$ )).<sup>117,118</sup>

### Zapobieganie procesom zakrzepowym

Zapobieganie procesom zakrzepowym jest podstawą terapii u chorych z niestabilną dławicą i NSTEMI. Obejmuje ono: (1) leczenie antyagregacyjne, czyli zmniejszenie aktywności i agregacji płytek krwi – kluczowych etapów w procesie formowania zakrzepu po pęknięciu blaszki miażdżycowej i (2) leczenie przeciwzakrzepowe, którego celem jest hamowanie osoczowej kaskady krzepnięcia w celu zapobiegania odkładaniu się włókniaka w obrębie tworzącego się zakrzepu. Zgodnie z wytycznymi ACC/AHA leczenie przeciwzakrzepowe należy dostosować do strategii postępowania. Na rycinie 3 przedstawiono algorytm doboru leków u pacjentów leczonych inwazyjnie, a na rycinie 4 – leczonych zachowawczo.

### Leczenie antyagregacyjne

**Kwas acetylosalicylowy** poprzez nieodwracalne blokowanie cyklooksygenazy 1 hamuje syntezę tromboksanu A<sub>2</sub>, co skutkuje zmniejszeniem agregacji płytek krwi. W każdym z czterech randomizowanych badań klinicznych poświęconych roli kwasu acetylosalicylowego w terapii ostrych zespołów wieńcowych udowodniono, że u pacjentów z niestabilną dławicą i NSTEMI lek ten w porównaniu z placebo zmniejsza ryzyko zgonu lub zawału serca o ponad 50%.<sup>35,36,119,120</sup> W wytycznych ACC/AHA zaleca się podawanie wstępnej dawki 162-325 mg, a następnie przewlekle 75-162 mg/24h w ramach profilaktyki wtórnej.<sup>42</sup> Bezwzględny przeciwwskazaniem do stosowania kwasu acetylosalicylowego są: udokumentowana nadwrażliwość na kwas acetylosalicylowy (np. astma lub anafilaksja), patologie w zakresie płytek krwi w wywiadzie i czynne krwawienie. U osób nietolerujących kwasu acetylosalicylowego jako alternatywę zaleca się klopidogrel.<sup>42</sup> [Według aktualizacji z 2009 r. wytycznych ACC/AHA kwas acetylosalicylowy powinien być podany przy pierwszym kontakcie z systemem opieki zdrowotnej (klasa zaleceń I, poziom dowodów A) – przyp. red.]

**Klopidogrel** jest pochodną tienopirydyny, która blokuje płytkowe receptory P2Y<sub>12</sub> dla adenylozynytrifosforanu (ADP), co osłabia aktywność i agregację płytek, wydłuża czas krwawienia i zmniejsza lepkość krwi. Leczenie kwasem acetylosalicylowym i klopidogrelem jest zalecane praktycznie u wszystkich pacjentów z niestabilną dławicą i NSTEMI.

W badaniu CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events) 12 562 pacjentów randomizowano do grupy przyjmujących sam kwas acetylosalicylowy (75-325 mg/24 h) lub kwas acetylosalicylowy w połączeniu z klopidogrelem (dawka nasycająca – 300 mg, a następnie 75 mg/24h).<sup>121</sup> U chorych z niestabilną dławicą lub NSTEMI częstość występowania złożonego pierwotnego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca lub udar mózgu) była o 20% mniejsza zarówno w grupie niskiego, jak i wysokiego ryzyka u pacjentów otrzymujących kwas acetylosalicylowy z klopidogrelem (11,4%) w porównaniu z przyjmującymi wyłącznie kwas acetylosalicylowy (9,3%;  $p<0,0001$ ).<sup>38</sup> Korzyść była widoczna już po 24 h od rozpoczęcia leczenia (krzywe Kaplana–Meiera zaczynały się rozchodzić po 2 h) i utrzymywała się podczas leczenia w obserwacji 12-miesięcznej. Dołączenie klopidogrelu korelowało z istotnie większą liczbą dużych krwawień, ale nie krwawień zagrażających życiu. W założonej wcześniej analizie podgrup – PCI-CURE – odnotowano, że leczenie klopidogrelem przed PCI również przynosiło istotną korzyść w postaci 31% redukcji powikłań sercowo-naczyniowych w okresie 30 dni i 12 miesięcy.<sup>122</sup>

Na podstawie wyników badania PCI-CURE, badania CREDO (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation), CLARITY-TIMI 28 (Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 28) oraz metaanalizy (która dowiodła, że podawanie klopidogrelu przed PCI zmniejszało częstość zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca lub udaru mózgu w ocenie 30-dniowej o 41%;  $p=0,001$ )<sup>123</sup> w wytycznych z 2005 r. – ACC, AHA oraz Society for Coronary Angiography and Interventions – rekomendowano (zalecenie klasy I, poziom dowodów A) podawanie klopidogrelu przed zabiegami PCI.<sup>124,125</sup>

Ryzyko dużego krwawienia wzrastało, jeżeli pacjent, który w ostatnich 5 dniach przyjmował klopidogrel, poddawany zostawał CABG.<sup>38</sup> W wytycznych ACC/AHA zaleca się więc – jeśli to możliwe – przerwanie podawania klopidogrelu na co najmniej 5 dni przed operacją.<sup>42,126</sup> [Według aktualizacji z 2009 r. w przypadku stosowania prasugrelu na 7 dni przed operacją – przyp. red.]. W praktyce w większości szpitali klopidogrel podaje się albo w chwili przyjęcia (w ten sposób redukuje się ryzyko wystąpienia wczesnych powikłań niedokrwienych i przygotowuje się pacjenta do przeprowadzenia PCI), albo opóźnia się jego włączenie do momentu wykonania koronarografii – wówczas można zdecydować o podaniu leku podczas PCI lub wstrzymać się do czasu zabiegu CABG.

**Nowe inhibitory receptora ADP P2Y<sub>12</sub>**. Duża częstość nawrotów zakrzepowych powikłań miażdżycy, nawet pomimo stosowania podwójnej terapii kwasem acetylosalicylowym i klopidogrelem, skłoniła do poszukiwań silniejszych antagonistów receptorów P2Y<sub>12</sub>.

Prasugrel jest nieodwracalnym antagonistą receptorów ADP P2Y<sub>12</sub>, który został niedawno (2009 r.) dopuszczony przez Food and Drug Administration do obrotu w Stanach Zjednoczonych [także w 2009 r. został zarejestrowany w krajach Unii Europejskiej przez EMEA – przyp. red.]. W kilku badaniach wykazano, że prawie dwukrotnie silniej hamuje agregację płytek niż klopidogrel

w dawce 75 mg/24 h czy nawet 150 mg/24 h.<sup>127</sup> W badaniu TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38) u 13 608 pacjentów z grupy wysokiego ryzyka z ostrym zespołem wieńcowym, których skierowano na zabieg PCI, stosowano prasugrel (dawka wysycająca – 60 mg, a następnie podtrzymująca 10 mg/24 h) lub kłopidogrel.<sup>128</sup> Częstość występowania pierwotnego punktu końcowego, na który składały się zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca lub udar mózgu, była w okresie 6-15 miesięcy znacząco mniejsza w grupie prasugrelu (9,9%) niż w grupie kłopidogrelu (12,1%;  $p < 0,001$ ). Zakrzepica w stencie występowała o 52% rzadziej przy podawaniu prasugrelu (1,1%) niż kłopidogrelu (2,4%;  $p < 0,001$ ). Ryzyko dużego krwawienia wg kryteriów TIMI, w tym krwawienia prowadzącego do zgonu, było większe u chorych otrzymujących prasugrel (2,4%) niż u przyjmujących kłopidogrel (1,8%;  $p = 0,03$ ). [Według aktualizacji z 2009 r. wytycznych ACC/AHA u chorych z pewnym lub prawdopodobnym rozpoznaniem niestabilnej dławicy piersiowej lub NSTEMI, którzy będą leczeni inwazyjnie, drugim oprócz kwasu acetylosalicylowego lekiem antyagregacyjnym powinien być kłopidogrel, podany przed lub w trakcie PCI (klasa zaleceń I, poziom dowodów A), lub prasugrel, podany w trakcie PCI (klasa zaleceń I, poziom dowodów B); prasugrelu nie powinno się stosować u pacjentów z udarem mózgu lub przemijającym atakiem niedokrwinnym (TIA) w wywiadzie, a także u osób  $\geq 75$  r.ż. (z wyjątkiem pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, tj. z cukrzycą lub przebyłym zawałem serca) – przyp. red.].

Tikagrelor (AZD6140) jest odwracalnym doustnym antagonistą receptorów P2Y<sub>12</sub>, którego czas półtrwania wynosi około 12 h. W niedawno zakończonym badaniu PLATO (Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes) zrandomizowano 18 624 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym do 12-miesięcznego leczenia tikagrelorem (dawka nasycająca 180 mg, następnie  $2 \times 90$  mg/24h) lub kłopidogrelem.<sup>129</sup> Pierwotny punkt końcowy (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca lub udar mózgu) wystąpił u 9,8% pacjentów otrzymujących tikagrelor i u 11,7% przyjmujących kłopidogrel (HR 0,84; 95% CI 0,77-0,92;  $p < 0,001$ ). W grupie tikagreloru zanotowano również mniejszą niż w grupie kłopidogrelu umieralność ogólną (odpowiednio 4,5% i 5,9%;  $p < 0,001$ ). Częstość dużych krwawień była podobna w obu grupach (odpowiednio 11,6% i 11,2%;  $p = 0,43$ ).

**Antagoniści receptorów GP IIb/IIIa.** Antagoniści płytkowych receptorów GP IIb/IIIa są silnymi i wybiórczymi lekami antyagregacyjnymi. Ich działanie polega na blokowaniu końcowego etapu sieciowania płytek krwi zachodzącego przy udziale fibrynogenu. W kilku dużych badaniach klinicznych u pacjentów z niestabilną dławicą piersiową lub NSTEMI wykazano, że stosowanie antagonistów GP IIb/IIIa przynosi istotną korzyść u pacjentów wysokiego ryzyka oraz pacjentów kierowanych do PCI.<sup>39,130</sup> Obecnie są dostępne trzy leki z tej grupy: abcyksymab, eptyfibatyd oraz tyrofiban. Abcyksymab jest zalecany wyłącznie wtedy, gdy ocenia się, że czas oczekiwania na koronarografię nie wydłuży się znacznie i gdy prawdopodobne jest wykonanie PCI;

w przeciwnym wypadku leczeniem z wyboru jest eptyfibatyd lub tyrofiban podawane dożylnie. Zasadniczym zagrożeniem związanym z terapią antagonistami receptorów GP IIb/IIIa jest wzrost ryzyka powikłań krwotocznych, najczęściej w miejscu dostępu naczyniowego. Pacjenci powinni być więc uważnie obserwowani pod kątem krwawienia, a badanie morfologii krwi należy wykonywać regularnie.

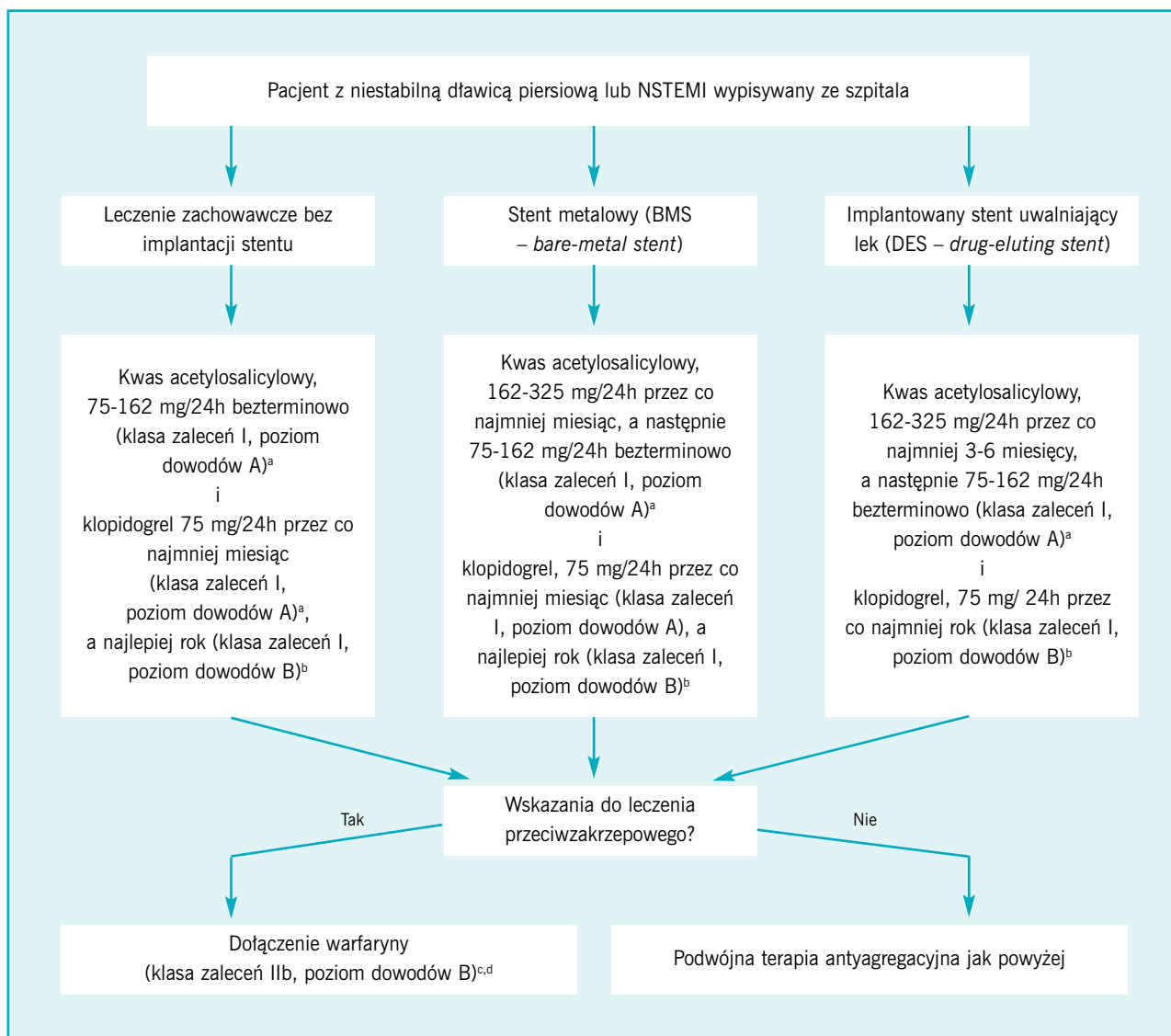
Korzyść z blokowania receptorów GP IIb/IIIa wydaje się największa u pacjentów najwyższego ryzyka, np. z podwyższonym stężeniem troponiny,<sup>62,63</sup> cukrzycą,<sup>66</sup> zmianami odcinka ST,<sup>39</sup> nawracającą dławicą,<sup>39,131</sup> stosujących wcześniej kwas acetylosalicylowy<sup>132</sup> i tych którzy uzyskali  $\geq 4$  punkty w skali oceny ryzyka wg TIMI.<sup>83</sup> Korzyść z blokady receptorów GP IIb/IIIa została potwierdzona nawet u pacjentów leczonych wcześniej kłopidogrelem.<sup>133</sup> Przedmiotem dyskusji była kwestia optymalnego momentu, w którym należy rozpocząć podawanie antagonistów receptorów GP IIb/IIIa. W badaniu EARLY ACS (Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome) 9492 pacjentów zrandomizowano do wczesnego leczenia antagonistą receptorów GP IIb/IIIa lub zastosowania tego leku po koronarografii. Okazało się, że wczesne podanie eptyfibatydu nie zwiększyło redukcji występowania złożonego punktu końcowego (powikłań sercowo-naczyniowych), ale było związane z istotnym wzrostem częstości krwawień.<sup>134</sup>

W wytycznych ACC/AHA zaleca się, aby u pacjentów z niestabilną dławicą piersiową lub NSTEMI, u których planuje się leczenie inwazyjne, w oczekiwaniu na koronarografię rozpocząć leczenie kwasem acetylosalicylowym i lekiem przeciwzakrzepowym w połączeniu z dożylnym antagonistą receptorów GP IIb/IIIa lub kłopidogrelem (klasa I zaleceń). Stwierdzono również, że uzasadnione jest włączenie obu tych leków (klasa IIa zaleceń).<sup>42</sup>

## Leczenie przeciwzakrzepowe

W wytycznych ACC/AHA dotyczących postępowania w niestabilnej dławicy piersiowej i NSTEMI zaleca się wdrożenie leczenia przeciwzakrzepowego u wszystkich pacjentów (bez przeciwwskazań) tak szybko, jak to możliwe po wystąpieniu objawów (klasa I zaleceń). Rekomenduje się cztery leki: heparynę niefrakcjonowaną (UFH – *unfractionated heparin*), enoksaparynę, fondaparynuks i bivalirudynę (tylko u pacjentów leczonych inwazyjnie).

**Heparyna niefrakcjonowana.** Wyniki kilku badań klinicznych z randomizacją sugerują, że heparyna niefrakcjonowana zmniejsza ryzyko zgonu i zawału serca w porównaniu z samym kwasem acetylosalicylowym.<sup>36,120,135</sup> Przeciwzakrzepowe działanie heparyny niefrakcjonowanej jest zmienne.<sup>136</sup> W wytycznych ACC/AHA zaleca się dawkowanie dostosowane do masy ciała (wstrzyknięcie 60 j./kg, a następnie wlew dożylny z prędkością 12 j./kg/h), częste oznaczanie APTT (co 6 h, aż 2 kolejne wyniki będą się mieścić w docelowym zakresie – wówczas co 24 h) oraz dopasowywanie dawki heparyny, zgodnie ze standaryzowanym nomogramem, do docelowej wartości APTT 1,5-2,0 razy przekraczającej górną granicę normy, czyli zwykle 50-70 s.<sup>42</sup> Wlew heparyny niefrakcjonowanej powinien trwać co najmniej 48 h od wystąpienia niestabilnej dławicy piersiowej lub NSTEMI.<sup>42</sup>



□ Rycina 5. Długoterminowe leczenie przeciwzakrzepowe po wypisaniu ze szpitala u pacjentów z niestabilną dławicą piersiową lub NSTEMI

<sup>a</sup> U pacjentów uczulonych na kwas acetylosalicylowy należy stosować bezterminowo sam klopidogrel lub rozpocząć terapię odczulającą.

<sup>b</sup> U pacjentów z nadwrażliwością na klopidogrel należy stosować tyklopidynę, doustnie 2 × 250 mg/24h.

<sup>c</sup> Należy podawać kwas acetylosalicylowy bezterminowo łącznie z warfaryną (przewlekle), jeśli jest to wskazane, np. przy migotaniu przedsionków, obecności skrzepiny w lewej komorze, zatorowości mózgowej, żyłnej lub płucnej

<sup>d</sup> Jeśli warfaryna jest dołączona do kwasu acetylosalicylowego i klopidogrelu, należy utrzymywać poziom INR 2,0-2,5.

Na podstawie „J Am Coll Cardiol”,<sup>42</sup> za zgodą.

Podczas leczenia heparyną niefrakcjonowaną należy przynajmniej raz dziennie wykonywać pełne badanie morfologii krwi. Rzadkim (częstość <0,2%), ale niebezpiecznym powikłaniem takiej terapii jest autoimmunologiczna małopłytkowość poheparynowa z towarzyszącą zakrzepicą.<sup>137</sup> Jeśli obraz kliniczny sugeruje wystąpienie tego powikłania, należy natychmiast odstawić heparynę.

**Heparyna drobnocząsteczkowa.** Z powodu częstego występowania nawrotów niedokrwienia przy stosowaniu heparyny niefrakcjonowanej wprowadzono heparyny drobnocząsteczkowe (LMWH – *low-molecular-weight heparin*). Są one aktywne wobec czynnika Xa oraz IIa, hamują więc zarówno wytwarzanie, jak

i działanie trombiny. Rzadziej też przy ich stosowaniu występuje małopłytkowość,<sup>138</sup> większa jest też ich biodostępność i mniejszy stopień wiązania z białkami osocza, przez co monitorowanie skuteczności antykoagulacji staje się niepotrzebne.

Porównywano różne heparyny drobnocząsteczkowe (dalteparynę, enoksaparynę i nadroparynę) z heparyną niefrakcjonowaną w leczeniu niestabilnej dławicy piersiowej i NSTEMI, ale wyłącznie w przypadku enoksaparyny jednoznacznie wykazano korzyść z jej stosowania. Wczesne badania, takie jak ESSENCE (Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events) i TIMI 11B, pokazały, że w porównaniu z heparyną

nią niefrakcjonowaną enoksaparyna zmniejszała o 20% ryzyko zgonu, zawału serca, nawrotu niedokrwienia i niektórych kombinacji tych powikłań.<sup>139</sup> W badaniu SYNERGY (Superior Yield of the New Strategy of Enoxaparin, Revascularization and Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors) wykazano, że skuteczność enoksaparyny jest nie gorsza niż heparyny niefrakcjonowanej u pacjentów poddawanych wczesnej strategii inwazyjnej.<sup>140</sup> W przypadku terapii zachowawczej enoksaparyna ma zdecydowaną przewagę nad heparyną niefrakcjonowaną (starsze badania i nowsze A-to-Z [Aggrastat to Zocor]).<sup>141</sup> Według wytycznych ACC/AHA enoksaparyna lub fondaparynuks (zobacz „Inhibitory czynnika Xa”) są preferowane (zalecenie klasy IIa) względem heparyny niefrakcjonowanej w terapii przeciwzakrzepowej u pacjentów z niestabilną dławicą piersiową lub NSTEMI leczonych zachowawczo, chyba że planowany jest w ciągu 24 h zabieg CABG.<sup>42</sup> Korzyść z podawania enoksaparyny jest większa w grupie wysokiego ryzyka: u chorych ze zmianami odcinka ST,<sup>142</sup> podwyższonym stężeniem troponin<sup>143</sup> i wysokim ryzykiem ocenionym w skali TIMI.<sup>82</sup> Częstość dużych krwawień po podawaniu heparyn drobnocząsteczkowych była podobna jak w przypadku heparyny niefrakcjonowanej, z jednym wyjątkiem: w badaniu SYNERGY wykazano istotnie częstsze występowanie dużych krwawień przy stosowaniu enoksaparyny.<sup>140</sup>

**Bezpośrednie inhibitory trombiny** mają kilka ważnych zalet w porównaniu z heparynami (niefrakcjonowaną i drobnocząsteczkowymi): do działania nie potrzebują kofaktora, jakim jest antytrombina, i bezpośrednio hamują aktywność trombiny, nie wchodzi w reakcje z białkami osocza i nie powodują trombocytopenii.

Podawanie bivalirudyny było oceniane u pacjentów z niestabilną dławicą piersiową lub NSTEMI w badaniu ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy), w którym 13 819 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym leczonych inwazyjnie przydzielono losowo do jednej z trzech terapii przeciwzakrzepowych: (1) heparyną niefrakcjonowaną (lub enoksaparyną) w połączeniu z antagonistą receptorów GP IIb/IIIa, (2) bivalirudyną z antagonistą receptorów GP IIb/IIIa, (3) samą bivalirudyną.<sup>144</sup> Nie stwierdzono różnic w częstości występowania pierwotnego punktu końcowego (zgon, zawał mięśnia sercowego, nieplanowana rewaskularyzacja z powodu niedokrwienia i duże krwawienie w okresie 30 dni) pomiędzy grupą otrzymującą heparynę niefrakcjonowaną z antagonistą receptorów GP IIb/IIIa a grupą leczoną bivalirudyną z antagonistą receptorów GP IIb/IIIa. W obserwacji 30-dniowej rokowanie było jednak istotnie lepsze w grupie otrzymującej samą bivalirudynę niż w grupie, w której stosowano heparynę niefrakcjonowaną z antagonistą receptorów GP IIb/IIIa (częstość występowania pierwotnego punktu końcowego odpowiednio 10,1% i 11,7%;  $p=0,015$ ); różnica ta wynikała głównie ze znacznego ograniczenia występowania dużych krwawień. W wytycznych ACC/AHA rekomenduje się podawanie bivalirudyny u pacjentów z niestabilną dławicą piersiową lub NSTEMI, u których zastosowano pierwotną strategię inwazyjną (zalecenie klasy I). W dalszej części wytycznych stwierdza się, że uzasadnione jest niepodawanie dożylnego antagonisty re-

ceptorów GP IIb/IIIa, jeśli razem z bivalirudyną zostanie zastosowana tienopirydyna (klasa IIa zaleceń).<sup>42</sup>

Wytyczne ACC/AHA zalecają podawanie innych bezpośrednich inhibitorów trombiny, jak lepirudyna (rekombinowana hirudyna) i argatroban, tylko u pacjentów z małopłytkowością poheparynową.<sup>42</sup>

**Inhibitory czynnika Xa.** Fondaparynuks to syntetyczny pentasacharyd, który jest pośrednim inhibitorem czynnika Xa i wymaga do działania antytrombiny. W badaniu OASIS-5 (Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes), którym objęto 20 078 pacjentów z grupy wysokiego ryzyka z niestabilną dławicą piersiową lub NSTEMI, porównywano fondaparynuks podawany podskórnie w jednej dawce dobowej 2,5 mg z enoksaparyną w standardowej dawce.<sup>145</sup> Okazało się, że fondaparynuks był nie mniej skuteczny od enoksaparyny, jeśli chodzi o redukcję częstości występowania pierwotnego punktu końcowego (zgon, zawał serca, nawrót niedokrwienia w czasie 9 dni). Częstość dużych krwawień była natomiast prawie 50% mniejsza w grupie fondaparynuksu niż w grupie enoksaparyny, a w analizie, w której połączono pierwotny punkt końcowy z występowaniem dużych krwawień w obserwacji 9-dniowej, stwierdzono przewagę fondaparynuksu (częstość występowania 7,3% i 9,0%; HR 0,81;  $p<0,001$ ). Stosowanie fondaparynuksu skutkowało również istotnym zmniejszeniem umieralności 30-dniowej i 6-miesięcznej. W podgrupie pacjentów kierowanych do PCI ryzyko zakrzepicy związanej z cewnikiem było ponadtrzykrotnie wyższe u leczonych fondaparynuks w porównaniu z enoksaparyną; dodanie heparyny niefrakcjonowanej podczas cewnikowania wieńcowego zmniejszało ryzyko wystąpienia tego powikłania.

Wytyczne ACC/AHA zawierają zalecenie klasy I rekomendujące stosowanie fondaparynuksu u pacjentów z niestabilną dławicą piersiową lub NSTEMI, którzy będą leczeni zachowawczo albo z zastosowaniem wczesnej strategii inwazyjnej, chyba że w ciągu 24 h planowany jest zabieg CABG.<sup>42</sup> W dalszej części stwierdza się, że fondaparynuks ma pierwszeństwo przed innymi lekami przeciwzakrzepowymi u pacjentów, którzy są kandydatami do terapii zachowawczej i u których występuje podwyższone ryzyko krwawienia (klasa I zaleceń).

**Antagoniści witaminy K.** W badaniach nad leczeniem warfaryną po ostrym zespole wieńcowym wykazano jej przewagę w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym nad samym kwasem acetylosalicylowym – pod warunkiem że osiągnięto satysfakcjonujące parametry krzepnięcia.<sup>146-148</sup> Podobną korzyść obserwuje się jednak także przy zastosowaniu terapii skojarzonej klopidogrelem i kwasem acetylosalicylowym (w porównaniu z terapią samym kwasem acetylosalicylowym), która nie wiąże się z koniecznością monitorowania INR, co jest niezbędne przy terapii warfaryną. Podawanie klopidogrelu jest ponadto uznaną metodą terapeutyczną u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, którzy poddawani są PCI lub CABG, tak więc stosowanie kwasu acetylosalicylowego łącznie z warfaryną jest ograniczone. Czasami przy współwystępowaniu innych wskazań (np. u pacjentów z migotaniem przedsionków, sztuczną zastawką serca czy skrzepliną w lewej komorze)

konieczne jest dołączenie warfaryny do kwasu acetylosalicylowego i kłopidogrelu.

**Leczenie przeciwzakrzepowe po wypisaniu pacjenta ze szpitala.** Wytyczne ACC/AHA dostarczają jasnych rekomendacji dotyczących leczenia przeciwzakrzepowego po wypisaniu ze szpitala; sposób postępowania zależy od metody leczenia (ryc. 5). Korzyści i ryzyko związane z potrójną terapią przeciwzakrzepową za pomocą kwasu acetylosalicylowego, kłopidogrelu i warfaryny nie zostały dotychczas precyzyjnie określone. Takie leczenie powinno być stosowane wyłącznie przy wyraźnych wskazaniach klinicznych, prowadzone przez najkrótszy możliwy czas oraz z użyciem najmniejszych skutecznych dawek leków, czyli kwasu acetylosalicylowego w dawce 81 mg [w Polsce 75 mg – przyp. tłum.], warfaryny w dawce dostosowanej tak, aby wartość INR utrzymywała się pomiędzy 2,0-2,5 (klasa IIb zaleceń).<sup>42</sup> [Według aktualizacji z 2009 r. wytycznych ACC/AHA zaleca się stosowanie kłopidogrelu w dawce 75 mg/24h lub prasugrelu w dawce 10 mg/24h (5 mg/24h u pacjentów o masie ciała <60 kg) przez co najmniej 12 miesięcy, niezależnie od rodzaju implantowanego stentu (klasa zaleceń I, poziom dowodów B). Jeśli ryzyko krwawienia przewyższa spodziewaną korzyść ze stosowania pochodnych tienopirydyny, należy rozważyć ich wcześniejsze odstawienie (poziom dowodów C). Można rozważyć stosowanie pochodnych tienopirydyny dłużej niż 15 miesięcy u chorych z implantowanym stentem uwalniającym lek (poziom dowodów C) – przyp. red.].

### Leczenie hipolipemizujące

Przy braku przeciwwskazań leczenie hipolipemizujące powinno być stosowane u wszystkich pacjentów z niestabilną dławicą piersiową lub NSTEMI – niezależnie od wyjściowego stężenia cholesterolu LDL. Celem terapii hipolipemizującej powinno być osiągnięcie wartości cholesterolu frakcji LDL <100 mg/dl (aby przeliczyć na mmol/l należy pomnożyć przez 0,0259). W uzupełnieniu do wytycznych Adult Treatment Panel III<sup>149</sup> oraz ACC/AHA<sup>42</sup> stwierdza się, że uzasadnione jest takie zwiększanie dawek leków, aby osiągnąć stężenie cholesterolu LDL ≤70 mg/dl (klasa IIa zaleceń).

W badaniu LIPID (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease) dowiedziono, że stosując prawastatynę, osiągnięto u pacjentów z niestabilną dławicą piersiową 26% zmniejszenie umieralności (p=0,004) oraz istotną redukcję w częstości występowania zawału mięśnia sercowego, rewaskularyzacji wieńcowej i udaru mózgu w porównaniu z placebo.<sup>150</sup> W badaniu PROVE-IT (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy)-TIMI 22 stwierdzono, że intensywne leczenie hipolipemizujące z zastosowaniem atorwastatyny w dużej dawce (80 mg/24h) w porównaniu z leczeniem prawastatyną w standardowej dawce (40 mg/24h) skutkuje 16% zmniejszeniem częstości występowania pierwotnego punktu końcowego, na który składały się: zgon z jakiegokolwiek przyczyny, zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa wymagająca ponownej hospitalizacji lub rewaskularyzacji wieńcowej i udar mózgu.<sup>151</sup> Korzyść ta była związana z istotną redukcją stężenia zarówno cholesterolu frakcji LDL, jak i białka C-reaktywnego.<sup>152</sup>

Wnioski

W ostatnim ćwierćwieczu poczyniono ogromne postępy w rozumieniu patofizjologii ostrych zespołów wieńcowych, którym towarzyszyły przełomowe zmiany w podejściu do ich leczenia. Trafne rozpoznanie OZW może uratować życie. Wymaga ono przeprowadzenia dokładnego badania podmiotowego i przedmiotowego, oceny 12-odprowadzeniowego EKG oraz oznaczenia biomarkerów sercowych. W początkowej fazie leczenia niestabilnej dławicy piersiowej i NSTEMI obejmuje intensywną terapię farmakologiczną oraz rewaskularyzację wieńcową. Wczesna stratyfikacja ryzyka umożliwia wyłonienie grupy pacjentów wysokiego ryzyka, którzy odnoszą największą korzyść z intensywnego leczenia, np. antagonistą receptorów GP IIb/IIIa, czy z zastosowania wczesnej strategii inwazyjnej. Płytki krwi odgrywają kluczową rolę w rozwoju ostrych zespołów wieńcowych, a nowe leki antyagregacyjne są przedmiotem ciągłych badań mających na celu zmniejszanie częstości występowania powikłań sercowo-naczyniowych i jednocześnie minimalizację częstości powikłań krwotocznych.

### Wnioski

Adres do korespondencji: Amit Kumar, MD, Department of Hospital Medicine, University of Massachusetts Medical School, 55 Lake Ave N, Worcester, MA 01655. E-mail: amkrdoc@gmail.com

Translated and reproduced with permission from Mayo Clinic Proceedings.

#### Piśmiennictwo:

1. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2009 update. A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee [published correction appears in *Circulation*. 2009;119(3):e182]. *Circulation* 2009;27,119(3):480-486. Epub 2008 Dec 15.
2. Fuster V, Badimon L, Cohen M, et al. Insights into the pathogenesis of acute ischemic syndromes. *Circulation* 1988;77(6):1213-1220.
3. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, et al. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *N Engl J Med* 1992;326(5):310-318.
4. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104(3):365-372.
5. Corti R, Fuster V, Badimon JJ, et al. New understanding of atherosclerosis (clinically and experimentally) with evolving MRI technology in vivo. *Ann N Y Acad Sci* 2001;947:181-195.
6. Kinlay S, Libby P, Ganz P. Endothelial function and coronary artery disease. *Curr Opin Lipidol* 2001;12(4):383-389.
7. Webster MWJ, Chesebro JH, Smith HC, et al. Myocardial infarction and coronary artery occlusion: a prospective 5-year angiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:218A.
8. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, et al. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20(5):1262-1275.
9. Moreno PR, Falk E, Palacios IF, et al. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes: implications for plaque rupture. *Circulation* 1994;90(2):775-778.
10. van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, et al. Site of intimal rupture or erosion of thrombotic coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994;89(1):36-44.
11. Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, et al. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *Br Heart J* 1993;69(5):377-381.
12. Sukhova GK, Schönbeck U, Rabkin E, et al. Evidence for increased collagenolysis by interstitial collagenases-1 and -3 in vulnerable human atheromatous plaques. *Circulation* 1999;99(19):2503-2509.
13. Herman MP, Sukhova GK, Libby P, et al. Expression of neutrophil collagenase (matrix metalloproteinase-8) in human atheroma: a novel collagenolytic pathway suggested by transcriptional profiling. *Circulation* 2001;104(16):1899-1904.

14. Schoenhagen P, Ziada KM, Kapadia SR, et al. Extent and direction of arterial remodeling in stable versus unstable coronary syndromes: an intravascular ultrasound study. *Circulation* 2000;101(6):598-603.
15. von Birgelen C, Klinkhart W, Mintz GS, et al. Plaque distribution and vascular remodeling of ruptured and nonruptured coronary plaques in the same vessel: an intravascular ultrasound study in vivo. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(1):1864-1870.
16. Rauch U, Osende JI, Fuster V, et al. Thrombus formation on atherosclerotic plaques: pathogenesis and clinical consequences. *Ann Intern Med* 2001;134:224-238.
17. Davies MJ. A macro and micro view of coronary vascular insult in ischemic heart disease. *Circulation* 1990;82(3)(suppl):II38-II46.
18. Lendon CL, Davies MJ, Born GV, et al. Atherosclerotic plaque caps are locally weakened when macrophages density is increased. *Atherosclerosis* 1991;87(1):87-90.
19. Tanaka A, Shimada K, Sano T, et al. Multiple plaque rupture and C-reactive protein in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005 May 17;45(10):1594-1599. Epub 2005 Apr 25.
20. Sano T, Tanaka A, Namba M, et al. C-reactive protein and lesion morphology in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2003 Jul 22;108(3):282-285. Epub 2003 Jun 30.
21. Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: part I. *Circulation* 2003;108(14):1664-1672.
22. Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: part II. *Circulation* 2003;108(15):1772-1778.
23. Lüscher TF, Tanner FC, Noll G. Lipids and endothelial function: effects of lipid-lowering and other therapeutic interventions. *Curr Opin Lipidol* 1996;7(4):234-240.
24. Chen L, Chester MR, Crook R, et al. Differential progression of complex culprit stenoses in patients with stable and unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1996;28(3):597-603.
25. Moreno PR, Bernardi VH, López-Cuellar J, et al. Macrophages, smooth muscle cells, and tissue factor in unstable angina: implications for cell-mediated thrombogenicity in acute coronary syndromes. *Circulation* 1996;94(12):3090-3097.
26. Fosang AJ, Smith PJ. Human genetics: to clot or not. *Nature* 2001;413:475-476.
27. Weiss EJ, Bray PF, Tayback M, et al. A polymorphism of a platelet glycoprotein receptor as an inherited risk factor for coronary thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334(17):1090-1094.
28. Rioufol G, Finet G, Ginon I, et al. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: a three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation* 2002;106(7):804-808.
29. Conti CR, Brawley RK, Griffith LS, et al. Unstable angina pectoris: morbidity and mortality in 57 consecutive patients evaluated angiographically. *Am J Cardiol* 1973;32(6):745-750.
30. Mizuno K, Satumo K, Miyamoto A, et al. Angiographic evaluation of coronary artery thrombi in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992;326(5):287-291.
31. The TIMI IIIA Investigators. Early effects of tissue-type plasminogen activator added to conventional therapy on the culprit lesion in patients presenting with ischemic cardiac pain at rest: results of the Thrombolysis in Myocardial Ischemia (TIMI IIIA) Trial. *Circulation* 1993;87(1):38-52.
32. Sullivan E, Kearney M, Isner JM, et al. Pathology of unstable angina: analysis of biopsies obtained by directional coronary atherectomy. *J Thromb Thrombolysis* 1994;1(1):63-71.
33. Sherman CT, Litvack F, Grundfest W, et al. Coronary angiography in patients with unstable angina pectoris. *N Engl J Med* 1986;315(15):913-919.
34. DeWood MA, Spores J, Notske R, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980;303(16):897-902.
35. Lewis HD, Davis JW, Archibald DG, et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. *N Engl J Med* 1983;309(7):396-403.
36. Thérault P, Ouimet H, McCans J, et al. Aspirin, heparin or both to treat unstable angina. *N Engl J Med* 1988;319(17):1105-1111.
37. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, et al. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997;337(7):447-452.
38. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation [published corrections appear in *N Engl J Med* 2001;345(23):1716 and 2001;345(20):1506]. *N Engl J Med* 2001;345(7):494-502.
39. Platelet Receptor Inhibition for Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Trial Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction [published correction appears in *N Engl J Med* 1998;339(6):415]. *N Engl J Med* 1998;338(21):1488-1497.
40. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al. TACTICS-Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 Investigators. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001;344(25):1879-1887.
41. Cannon CP, Braunwald E. Time to reperfusion: the critical modulator in thrombolysis and primary angioplasty. *J Thromb Thrombolysis* 1996;3(2):117-125.
42. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(7):e1-e157.
43. McDermott MM, Mandapat AL, Moates A, et al. Knowledge and attitudes regarding cardiovascular disease risk and prevention in patients with coronary or peripheral arterial disease. *Arch Intern Med* 2003;163(18):2157-2162.
44. Pope JH, Ruthazer R, Beshansky JR, et al. Clinical features of emergency department patients presenting with symptoms suggestive of acute cardiac ischemia: a multicenter study. *J Thromb Thrombolysis* 1998;6(1):63-74.
45. Braunwald E, Mark DB, Jones RH, et al. Unstable angina: diagnosis and management. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research and the National Heart, Lung, and Blood Institute, US Public Health Service, US Dept of Health and Human Services, 1994. AHCPR Publication No. 94-0602 (124).
46. Abidov A, Rozanski A, Hachamovitch R, et al. Prognostic significance of dyspnea in patients referred for cardiac stress testing. *N Engl J Med* 2005;353(18):1889-1898.
47. Pryor DB, Shaw L, McCants CB, et al. Value of the history and physical in identifying patients at increased risk for coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1993;118(2):81-90.
48. Morise AP, Haddad WJ, Beckner D. Development and validation of a clinical score to estimate the probability of coronary artery disease in men and women presenting with suspected coronary disease. *Am J Med* 1997;102(4):350-356.
49. Jayes RL Jr, Beshansky JR, D'Agostino RB, et al. Do patients' coronary risk factor reports predict acute cardiac ischemia in the emergency department? A multicenter study. *J Clin Epidemiol* 1992;45(6):621-626.
50. Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, et al. The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: results of the TIMI III Registry ECG Ancillary Study. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(1):133-140.
51. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999;281(8):707-713.
52. Hyde TA, French JK, Wong CK, et al. Four-year survival of patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation and prognostic significance of 0.5-mm ST-segment depression. *Am J Cardiol* 1999;84(4):379-385.
53. Yusuf S, Pearson M, Sterry H, et al. The entry ECG in the early diagnosis and prognostic stratification of patients with suspected acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1984;5(9):690-696.
54. Brush JE Jr, Brand DA, Acampora D, et al. Use of the initial electrocardiogram to predict in-hospital complications of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985;312(18):1137-1141.
55. Braunwald E, Jones RH, Mark DB, et al. Diagnosing and managing unstable angina. *Circulation* 1994;90(1):613-622.
56. Ryan TJ, Anderson JL, Antman EM, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 1996;28(5):1328-1428.
57. McCord J, Nowak RM, McCullough PA, et al. Ninety-minute exclusion of acute myocardial infarction by use of quantitative point-of-care testing of myoglobin and troponin I. *Circulation* 2001;104(13):1483-1488.
58. Shapiro BP, Babuin L, Jaffe AS. Cardiac biomarkers. In: Murphy JG, Lloyd MA, eds. *Mayo Clinic Cardiology: Concise Textbook*. 3rd ed. Rochester, MN: Mayo Clinic Scientific Press and New York: Informa Healthcare USA; 2007:773-780.
59. Jaber WA, Prior DL, Marso SP, et al. CHF on presentation is associated with markedly worse outcomes among patients with acute coronary syndromes: PURSUIT trial findings. *Circulation* 1999;100(suppl I):I433.
60. Steinhilb SR, Berger PB, Mann JT III, et al. CREDO Investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial [published correction appears in *JAMA* 2003;289(8):987]. *JAMA* 2002;288(19):2411-2420.
61. Batter A. The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (EHSACS) Presented at: European Society of Cardiology Scientific Sessions. Stockholm, Sweden; Sept 1-5, 2001.
62. Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, et al. c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE) Study Investigators. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels [published correction appears in *N Engl J Med* 1999;341(7):548]. *N Engl J Med* 1999;340(21):1623-1629.
63. Heeschen C, Hamm CW, Goldmann B. PRISM Study Investigators. Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. *Lancet* 1999;354(9192):1757-1762.
64. Fragmin and Fast Revascularisation during In Stability in Coronary artery disease (FRISC II) Investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet* 1999;354(9180):708-715.
65. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, et al. PURSUIT Investigators. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation: results

- from an international trial of 9461 patients. *Circulation* 2000;101(22):2557-2567.
66. Théroux P, Alexander J Jr, Pharand C, et al. Glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade improves outcomes in diabetic patients presenting with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: results from the Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) study. *Circulation* 2000;102(20):2466-2472.
  67. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001;104(23):2767-2771.
  68. Cotter G, Cannon CP, McCabe CH, et al. Prior peripheral vascular disease and cerebrovascular disease are independent predictors of increased 1 year mortality in patients with acute coronary syndromes: results from OPUS-TIMI 16 [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(suppl A):410A.
  69. Santopinto J, Gurfinkel EP, Torres V, et al. Prior aspirin users with acute non-ST-elevation coronary syndromes are at increased risk of cardiac events and benefit from enoxaparin. *Am Heart J* 2001;141(4):566-572.
  70. Mauri F, Franzosi MG, Maggioni AP et al. Clinical value of 12-lead electrocardiography to predict the long-term prognosis of GISSI-1 patients. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(10):1594-1600.
  71. Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, et al. TACTICS-TIMI 18 Investigators. Ability of minor elevations of troponin I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial. *JAMA* 2001;286(19):2405-2412.
  72. 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(18):1342-1349.
  73. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *J Am Coll Cardiol* 1998;31(7):1460-1465.
  74. Cannon CP, McCabe CH, Wilcox RG, et al; OPUS-TIMI 16 Investigators. Association of white blood cell count with increased mortality in acute myocardial infarction and unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2001;87(5):636-639, A10.
  75. Sabatine MS, Morrow DA, Cannon CP, et al. Relationship between baseline white blood cell count and degree of coronary artery disease and mortality in patients with acute coronary syndromes: a TACTICS-TIMI 18 substudy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(10):1761-1768.
  76. Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, et al. CAPTURE Investigators. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;23,108(12):1440-1445. Epub 2003 Sep 2.
  77. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation* 2003;108(3):275-281. Epub 2003 Jul 7.
  78. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001;345(14):1014-1021.
  79. Mega JL, Morrow DA, De Lemos JA, et al. B-type natriuretic peptide at presentation and prognosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: an ENTIRE-TIMI-23 substudy. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(2):335-339.
  80. Arakawa N, Nakamura M, Aoki H, et al. Relationship between plasma level of brain natriuretic peptide and myocardial infarct size. *Cardiology* 1994;85(5):334-340.
  81. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, et al. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. *Circulation* 2002;105(15):1760-1763.
  82. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;284(7):835-842.
  83. Morrow DA, Antman EM, Snapinn SM, et al. An integrated clinical approach to predicting the benefit of tirofiban in non-ST elevation acute coronary syndromes: application of the TIMI Risk Score for UA/NSTEMI in PRISM-PLUS. *Eur Heart J* 2002;23(3):223-229.
  84. James SK, Lindbäck J, Tilly J, et al. Troponin-T and N-terminal pro-Btype natriuretic peptide predict mortality benefit from coronary revascularization in acute coronary syndromes: a GUSTO-IV substudy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(6):1146-1154. Epub 2006 Aug 28.
  85. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, et al. GRACE Investigators. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA* 2004;291(22):2727-2733.
  86. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, et al. Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med* 2003;163(19):2345-2353.
  87. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: a convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: an intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation* 2000;102(17):2031-2037.
  88. Wiviott SD, Morrow DA, Frederick PD, et al. Performance of the thrombolysis in myocardial infarction risk index in the National Registry of Myocardial Infarction-3 and -4: a simple index that predicts mortality in ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(4):783-789.
  89. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353(9146):9-13.
  90. de Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, et al. Invasive versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndromes (ICTUS) Investigators. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2005;353(11):1095-1104.
  91. Hirsch A, Windhausen F, Tijssen JG, et al; Invasive versus Conservative Treatment in Unstable coronary Syndromes (ICTUS) investigators. Long-term outcome after an early invasive versus selective invasive treatment strategy in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome and elevated cardiac troponin T (the ICTUS trial): a follow-up study. *Lancet* 2007;369(9564):827-835.
  92. Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, et al. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2006;3:48(7):1319-1325. Epub 2006 Sep 12.
  93. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, et al. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300(1):71-80.
  94. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, et al. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;360(21):2165-2175.
  95. Chaitlin MD, Hutter AM Jr, Brindis RG, et al. Use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease [published correction appears in *J Am Coll Cardiol* 1999;34(6):1850]. *J Am Coll Cardiol* 1999;33(1):273-282.
  96. Meine TJ, Roe MT, Chen AY, et al; CRUSADE Investigators. Association of intravenous morphine use and outcomes in acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *Am Heart J* 2005;149(6):1043-1049.
  97. Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN, et al. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation* 2006;27,113:2906-2913. Epub 2006 Jun 19.
  98. Gibson CM, Pride YB, Aylward PE, et al. Association of non-steroidal anti-inflammatory drugs with outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with fibrinolytic therapy: an ExTRACT-TIMI 25 analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2009;27(1):11-17. Epub 2008 Aug 10.
  99. COMMIT (Clopigrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Early intravenous then oral metoprolol in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9497):1622-1632.
  100. Gottlieb SO, Weisfeldt ML, Ouyang P, et al. Effect of the addition of propranolol to therapy with nifedipine for unstable angina: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circulation* 1986;73(2):331-337.
  101. The Holland Interuniversity Nifedipine/Metoprolol Trial (HINT) Research Group. Early treatment of unstable angina in the coronary care unit: a randomised, double blind, placebo controlled comparison of recurrent ischaemia in patients treated with nifedipine or metoprolol or both. *Br Heart J* 1986;56(5):400-413.
  102. Théroux P, Taeymans Y, Morissette D, et al. A randomized study comparing propranolol and diltiazem in the treatment of unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1985;5(3):717-722.
  103. Rizik D, Timmis GC, Grines CL, et al. Immediate use of  $\beta$ -blockers, but not calcium blockers, improves prognosis in unstable angina [abstract]. *Circulation* 1991;84(suppl. II):II-345.
  104. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988;319(7):385-392. Verapamil in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1984;5(7):516-528.
  106. Pepine CJ, Faich G, Makuch R. Verapamil use in patients with cardiovascular disease: an overview of randomized trials. *Clin Cardiol* 1998;21(9):633-641.
  107. Gibson RS, Boden WE, Theroux P, et al. Diltiazem and reinfarction in patients with non-Q wave myocardial infarction: results of a double-blind, randomized, multicenter trial. *N Engl J Med* 1986;315(7):423-429.
  108. Wilcox RG, Hampton JR, Banks DC, et al. Trial of early nifedipine in acute myocardial infarction: the Trent study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;293(6556):1204-1208.
  109. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292(18):2217-2225.
  110. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359(23):2417-2428.
  111. ISIS-4 Collaborative Group. ISIS-4: randomized factorial trial assessing early oral aspirin, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995;345(8951):669-685.
  112. Chinese Cardiac Study Collaborative Group. Oral captopril versus placebo among 13,634 patients with suspected myocardial infarction: interim report from the Chinese Cardiac Study (CCS-1). *Lancet* 1995;345(8951):686-687.
  113. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al; Valsartan in Acute Myocardial Infarction

- Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both [published correction appears in *N Engl J Med*. 2004;350(2):203]. *N Engl J Med* 2003 Nov 13;349(20):1893-1906. Epub 2003 Nov 10.
114. Gustafsson I, Torp-Pedersen C, Kfber L, et al; Trace Study Group. Effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril on mortality and morbidity in diabetic patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999;34(1):83-89.
  115. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients [published corrections appear in *N Engl J Med* 2000;342(18):1376 and 2000;342(10):748]. *N Engl J Med* 2000;342:145-153.
  116. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al; Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction [published correction appears in *N Engl J Med*. 2003;3,348(22):2271]. *N Engl J Med* 2003;348(14):1309-1321. Epub 2003 Mar 31.
  117. Morrow DA, Scirica BM, Karwatowska-Prokopczuk E, et al; MERLIN-TIMI 36 Investigators. Evaluation of a novel anti-ischemic agent in acute coronary syndromes: design and rationale for the Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-elevation acute coronary syndromes (MERLIN)-TIMI 36 trial. *Am Heart J* 2006;151(6):1186.e1-1186.e9.
  118. Morrow DA, Scirica BM, Karwatowska-Prokopczuk E, et al; MERLIN-TIMI 36 Investigators. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA* 2007;297(16):1775-1783.
  119. Cairns JA, Gent M, Singer J, et al. Aspirin, sulfapyrazone, or both in unstable angina; results of a Canadian multicenter trial. *N Engl J Med* 1985;313(22):1369-1375.
  120. RISC Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet* 1990;336(8719):827-830.
  121. CURE Study Investigators. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) trial programme; rationale, design and baseline characteristics including a meta-analysis of the effects of thienopyridines in vascular disease. *Eur Heart J* 2000;21(24):2033-2041.
  122. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358(9281):527-533.
  123. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al; Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy (CLARITY)-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 28 Investigators. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA* 2005 Sep 14;294(10):1224-1232. Epub 2005 Sep 4.
  124. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention-Summary Article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *J Am Coll Cardiol* 2006;47(1):216-235. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=16386696&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=16386696&dopt=Abstract).
  125. King SB III, Smith SC Jr, Hirshfeld JW Jr, et al. 2007 Focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [published correction appears in *Circulation* 2008;15,117(6):e161]. *Circulation*. 2008;117(2):261-295. Epub 2007 Dec 13.
  126. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, et al. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery) [published correction appears in *Circulation* 2005;111(15):2014]. *Circulation* 2004;110(9):1168-1176.
  127. Wiviott SD, Trenk D, Freling AL, et al; PRINCIPLE-TIMI 44 Investigators. Prasugrel compared with high loading-and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial. *Circulation* 2007;116(25):2923-2932. Epub 2007 Dec 3.
  128. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007 Nov 15;357(20):2001-2015. Epub 2007 Nov 4.
  129. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. [epub before print.]. *N Engl J Med* 2009;361.
  130. 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 [published correction appears in *Lancet* 2002;359(9323):2120]. *Lancet* 2002;359(9302):189-198.
  131. Klootwijk P, Meij S, Melkert R, et al. Reduction of recurrent ischemia with abciximab during continuous ECG-ischemia monitoring in patients with unstable angina refractory to standard treatment (CAPTURE). *Circulation* 1998;98(14):1358-1364.
  132. Alexander JH, Harrington RA, Tuttle RH, et al. PURSUIT Investigators. Prior aspirin use predicts worse outcomes in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 1999;83(8):1147-1151.
  133. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, et al. Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment 2 (ISAR-REACT 2) Trial Investigators. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA* 2006;295(13):1531-1538. Epub 2006 Mar 13.
  134. Giugliano RP, White JA, Bode C, et al; EARLY ACS Investigators. Early versus delayed, provisional eptifibatid in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;21,360:2176-2190. Epub 2009 Mar 30.
  135. Théroux P, Waters D, Qiu S, et al. Aspirin versus heparin to prevent myocardial infarction during the acute phase of unstable angina. *Circulation* 1993;88(5, pt 1):2045-2048.
  136. Rich JD, Maraganore JM, Young E, et al. Heparin resistance in acute coronary syndromes. *J Thromb Thrombolysis* 2007;23(2):93-100. Epub 2007 Jan 13.
  137. Warkentin TE, Kelton JG. Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Ann Intern Med* 2001;135(7):502-506.
  138. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995;332(20):1330-1335.
  139. Antman EM, Cohen M, Radley D, et al. Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable Angina/Non-Q-wave myocardial infarction: TIMI 11B-ESSENCE meta-analysis. *Circulation* 1999;100(15):1602-1608.
  140. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, et al; SYNERGY Trial Investigators. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA* 2004;292(1):45-54.
  141. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al. A to Z Investigators. Enoxaparin versus unfractionated heparin in patients treated with tirofiban, aspirin and an early conservative initial management strategy: results from the A phase of the A-to-Z trial. *Eur Heart J* 2004;25(19):1688-1694.
  142. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction: results of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation* 1999;100(15):1593-1601.
  143. de Lemos JA, Rifai N, Morrow DA, et al. Elevated baseline myoglobin is associated with increased mortality in acute coronary syndromes, even among patients with normal baseline troponin I: a TIMI 11B substudy. *Circulation* 1999;100(suppl I):I372-I373.
  144. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, et al. ACUITY Investigators. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;355(21):2203-2216.
  145. Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006; 6,354(14):1464-1476. Epub 2006 Mar 14.
  146. Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS) Investigators. Effects of long-term, moderate-intensity oral anticoagulation in addition to aspirin in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(2):475-484.
  147. van Es RF, Jonker JJC, Verheugt FWA, Deckers JW, et al. Antithrombotics in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis- 2 (ASPECT-2) Research Group. Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360(9327):109-113.
  148. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;347(13):969-974.
  149. Grundy SM, Cleeman JJ, Bairey Merz CN, et al. Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines [published correction appears in *Circulation* 2004;110(6):763]. *Circulation* 2004;110(2):227-239.
  150. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339(19):1349-1357.
  151. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy - Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes [published correction appears in *N Engl J Med* 2006;354(7):778]. *N Engl J Med* 2004;8,350(15):1495-1504. Epub 2004 Mar 8.
  152. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy - Thrombolysis in Myocardial Infarction 22. (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005;352(1):20-28.





### Komentarz:

doc. dr hab. Dariusz Dudek  
Instytut Kardiologii CM UJ,  
Kraków

**W**przedstawionym artykule omówiono patofizjologię, diagnostykę i leczenie ostrych zespołów wieńcowych (OZW) bez uniesienia odcinka ST, tj. niestabilnej dławicy piersiowej (UA – *unstable angina*) i zawału mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI – *non-ST-segment elevation myocardial infarction*). U pacjenta z ostrym zespołem wieńcowym ustalenie prawidłowego rozpoznania jest kluczowe dla dalszej diagnostyki i wdrożenia leczenia ratującego życie. Rozpoznanie można ustalić na podstawie wywiadu, badania przedmiotowego, analizy zapisu EKG oraz oznaczenia markerów martwicy miokardium. W Polsce diagnostykę bólu w klatce piersiowej przeprowadza się najczęściej na szpitalnych oddziałach ratunkowych (SOR). Przyjmując pacjenta z podejrzeniem zawału mięśnia sercowego, należy dokonać diagnostyki różnicowej, wykluczając inne jednostki chorobowe, np. rozwarstwienie aorty wstępującej lub zatorowość płucną, które często są mylone z zawałem mięśnia sercowego lub pozostają nierozpoznane. Należy także różnicować OZW z zapaleniem mięśnia sercowego i osierdzia. Bardzo ważną składową końcowego rozpoznania jest stwierdzenie podwyższonego stężenia troponin, przede wszystkim dynamicznego wzrostu w dwóch różnych punktach czasowych.

W artykule przedstawiono trzystopniową skalę oceny ryzyka u pacjentów z niestabilną dławicą piersiową lub NSTEMI. W Europie stosuje się raczej skalę GRACE, a nie preferowaną w Stanach Zjednoczonych TIMI. Niezależnie od zastosowanej skali stwierdzenie u pacjenta z niestabilną dławicą piersiową lub NSTEMI licznych czynników ryzyka zgonu i powikłań sercowo-naczyniowych, takich jak duże nasilenie bólu w klatce piersiowej, zwiększające się stężenie troponin, dynamiczne zmiany odcinka ST, objawy niewydolności serca czy zaburzenia rytmu serca, kwalifikuje go do grupy wysokiego ryzyka powikłań. W takiej sytuacji konieczna jest pilna konsultacja z ośrodkiem kardiologii inwazyjnej w celu ustalenia, czy istnieją wskazania do natychmiastowej strategii inwazyjnej.

Zdaniem autorów u chorych wysokiego ryzyka wskazane jest leczenie inwazyjne. Zgadzam się, że w świetle wyników badania TIMACS (Timing of Intervention in Patients with Acute Coronary Syndromes) diagnostyka pacjentów z grupy niskiego i średniego ry-

zyka może być prowadzona na oddziałach kardiologii nieposiadających pracowni kardiologii inwazyjnej lub na oddziałach internistycznych w celu ustalenia wskazań do leczenia zachowawczego lub inwazyjnego. Dla chorych z grupy wysokiego ryzyka leczenie inwazyjne powinno być jednak dostępne znacznie szybciej. Należy zwrócić uwagę, że w opublikowanej w listopadzie 2009 r. aktualizacji amerykańskich wytycznych wprowadzono okres 12-24 h (skrócono czas) od rozpoznania niestabilnej dławicy lub NSTEMI jako okno terapeutyczne dla leczenia inwazyjnego pacjentów z grupy wysokiego ryzyka. W związku z tym Sekcja Kardiologii Inwazyjnej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego zaleca, aby u pacjentów z tej grupy podjąć leczenie inwazyjne w czasie <24 h od pierwszego kontaktu z systemem opieki zdrowotnej. Jest to duża zmiana w stosunku do przyjętego wcześniej modelu leczenia w Europie i wielu miejscach na świecie, w którym okres ten wynosił 72 h. Należy pamiętać, że wytyczne europejskie również przewidują natychmiastowe zastosowanie strategii inwazyjnej u pacjentów z grupy najwyższego ryzyka, jednak często jest ona wdrażana później niż 24 h, mieszcząc się w bardziej konserwatywnym oknie terapeutycznym, a więc do 72 h. Wyniki badania ABOARD, w których natychmiastowa strategia inwazyjna (interwencja zaraz po rozpoznaniu niestabilnej dławicy lub NSTEMI) skracała czas hospitalizacji (nie zwiększając ryzyka powikłań w stosunku do strategii bardziej zachowawczej), oraz opisane korzyści z wczesnej strategii inwazyjnej w badaniu TIMACS w grupie wysokiego ryzyka wskazują, że należy bezwzględnie dążyć do przyspieszenia diagnostyki chorych z niestabilną dławicą piersiową lub NSTEMI. Dane naukowe wskazują, że opóźnienie interwencji >24 h zmniejsza korzyści wynikające z leczenia inwazyjnego.

Autorzy artykułu podkreślają, że w diagnostyce chorych z niestabilną dławicą i NSTEMI stosuje się markery pozwalające na stwierdzenie martwicy i zakwalifikowanie pacjenta do grupy wysokiego ryzyka. Na podstawie opracowanej w 2007 r. definicji zawału mięśnia sercowego troponiny stają się coraz częściej stosowanym markerem martwicy miokardium, a podstawą rozpoznania zawału mięśnia sercowego jest dynamiczny wzrost ich stężenia. Oznaczanie aktywności innych markerów lub enzymów jest więc stosowane w Polsce coraz rzadziej. Należy pamiętać, że poszukujemy dynamicznego wzrostu stężenia troponin, aby OZW różnicować ze stanami, które powodują jedynie stały, często nieznaczny wzrost stężenia troponin (np. niewydolność nerek). Pamiętajmy też, że w okresie do 4 h od wystąpienia pierwszych objawów zawału troponiny nie zostaną wykryte we krwi. Nie powinno to jednak opóźniać postępowania inwazyjnego u pacjenta z bardzo prawdopodobnym rozpoznaniem zawału mięśnia sercowego na podstawie bólu zawałowego. W takiej sytuacji nawet przy braku uniesień odcinka ST w EKG lub podczas oczekiwania na wynik oznaczenia troponin należy skonsultować się natychmiast ze specjalistami z ośrodka kardiologii inwazyjnej. Podkreślam jeszcze raz, że największą korzyść przynosi wczesnie podjęte leczenie inwazyjne u takich chorych.

Inną ważną kwestią są leki zalecane u pacjentów ze stabilną dławicą lub NSTEMI. W Polsce nitroglicerynę stosuje się obecnie w OZW tylko w celu stabilizacji wysokiego ciśnienia tętniczego krwi. Spośród leków antyagregacyjnych w artykule wymieniono kwas acetylosalicylowy i kłopidogrel. Należy zwrócić uwagę, że zaktualizowane wytyczne amerykańskie zalecają również prasugrel jako alternatywę dla kłopidogrelu u tych chorych. U chorych z grupy najwyższego ryzyka powikłań zakrzepowych w tętnicach wieńcowych (zwłaszcza ze skrzepliną w tętnicy wieńcowej) trzeba pamiętać o konieczności zastosowania antagonistów receptorów płytkowych GPIIb/IIIa. W leczeniu inwazyjnym u chorych ze stabilną dławicą lub NSTEMI najczęściej stosowanym lekiem przeciwzakrzepowym jest heparyna niefrakcjonowana. Użycie heparyny drobnocząsteczkowej nie jest przeciwwskazaniem do wykonania interwencji. Kardiolodzy inwazyjni oczekują na wpisanie biwalirudyny na listę leków finansowanych przez NFZ, co umożliwi powszechniejsze stosowanie tego leku w celu zmniejszenia ryzyka powikłań krwotocznych.

W ostrych zespołach wieńcowych w celu zwiększenia skuteczności zabiegów należy dążyć do uzyskania maksymalnego efektu antyagregacyjnego i przeciwzakrzepowego, kontrolując jednak równocześnie ryzyko powikłań krwotocznych. Lekiem, który może zmniejszyć ryzyko powikłań krwotocznych, jest fondaparynuks, nie jest on jednak zalecany do stosowania we wczesnej strategii inwazyjnej. Prowadzone obecnie badania mogą zmienić to stanowisko.

W artykule omówiono liczne aspekty leczenia zachowawczego, nadal stosowanego u pacjentów z grupy niskiego i średniego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. W Polsce oraz wielu krajach Unii Europejskiej zorganizowano jednak dobrze rozwiniętą sieć ośrodków wyspecjalizowanych w leczeniu zawału mięśnia sercowego. W tej sytuacji model interwencyjnego leczenia zawału mięśnia sercowego staje się coraz powszechniejszy, a najnowsze publikacje wskazują, że stosowanie go zwiększa skuteczność leczenia oraz poprawia rokowanie pacjentów.

#### Piśmiennictwo:

1. Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology, 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 Jul;28(13):1598-660.
2. Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, et al. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 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. *Circulation*. 2009 Dec 1;120(22):2271-306.
3. Dudek D, Legutko J, Siudak Z, i wsp. Organizacja interwencyjnego leczenia pacjentów ze STEMI i NSTEMI w Polsce. *Kardiol Pol* 2010;68:5 (w druku).
4. Montalescot G, Cayla G, Collet JP, et al. ABOARD Investigators. Immediate vs delayed intervention for acute coronary syndromes: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2009 Sep 2;302(9):947-54.
5. Dudek D, Dziewierz A, Chyrchel B, et al. Antiplatelet treatment in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention (ISAR-REACT 2 insight). *Eur Heart J Suppl*. 2007; 9: A25-A31.