

Nowe wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące postępowania w ostrych zespołach wieńcowych bez uniesienia odcinka ST a polska rzeczywistość

New European Society of Cardiology Guidelines on non-ST-segment elevation acute coronary syndromes and current clinical practise in Poland

Marek Gierlotka, Jarosław Wasilewski, Lech Poloński

III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu

STRESZCZENIE

W artykule przedstawiono najważniejsze informacje pochodzące z nowych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczących postępowania w ostrych zespołach wieńcowych bez uniesienia odcinka ST. W stosunku do wytycznych z 2007 roku nastąpiły pewne zmiany w zakresie diagnostyki, stratyfikacji ryzyka i farmakoterapii, a zwłaszcza stosowania leków przeciwplateletowych oraz wskazań do rewaskularyzacji. Ponadto pracę uzupełniono o dane z Ogólnopolskiego Rejestru Ostrego Zespołu Wieńcowych w celu przedstawienia aktualnej praktyki klinicznej w Polsce.

Choroby Serca i Naczyń 2012, 9 (3), 143–148

Słowa kluczowe: ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST, wytyczne ESC, Ogólnopolski Rejestr Ostrego Zespołu Wieńcowych PL-ACS

ABSTRACT

The article presents the most important informations from the new European Society of Cardiology guidelines on acute coronary syndromes

without ST-segment elevation. In relation to the guidelines from 2007 there were some changes in the diagnosis, risk stratification, treatment, and especially the use of antiplatelet drugs and indications for revascularization. The paper is also complemented with data from the Polish Registry of Acute Coronary Syndromes to present current clinical practice in Poland.

Choroby Serca i Naczyń 2012, 9 (3), 143–148

Key words: acute coronary syndrome without ST-segment elevation, the ESC guidelines, National Registry of Acute Coronary Syndromes PL-ACS

Nowe wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*), dotyczące postępowania w ostrych zespołach wieńcowych bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI ACS, *non-ST-segment elevation acute coronary syndromes*), opublikowano na ostatnim Kongresie ESC w Paryżu, w sierpniu 2011 roku. Przedstawił je Christian Hamm z *Kerckhoff Heart Center* (Bad Nauheim, Niemcy). W wersji elektronicznej nowe wytyczne ukazały się w „*European Heart Journal*” [1]. Poprzednie wytyczne, dotyczące tej grupy ACS, ukazały się w 2007 roku.

Roczna zapadalność na NSTEMI ACS została określona jako 3 chorych na 1000 populacji. Zatem w Polsce rocznie na NSTEMI ACS choruje około 110 000 osób, co jest

Adres do korespondencji:
dr n. med. Marek Gierlotka
Śląskie Centrum Chorób Serca
ul. M. Curie-Skłodowskiej 9, 41–800 Zabrze
tel. 32 37 33 800
e-mail: marek.gierlotka@sccs.pl

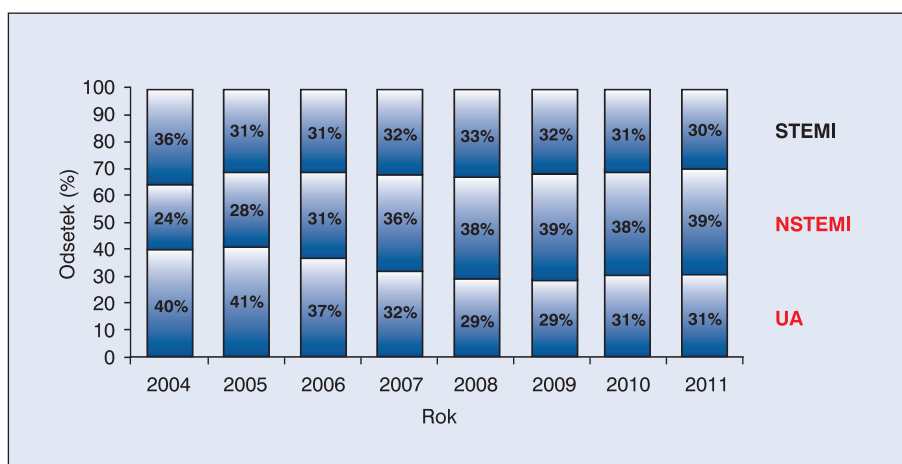
zgodne z danymi z Ogólnopolskiego Rejestru Ostrego Zespołu Wieńcowego (PL-ACS) [2]. W rejestrze tym odsetek chorych hospitalizowanych z rozpoznaniem NSTEMI ACS systematycznie się zwiększa i w 2011 roku wynosił 70% (ryc. 1). Wzrost jest spowodowany przez większą liczbę rozpoznania zawału serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI, *non-ST-segment elevation myocardial infarction*). Wydaje się, że może to być efekt wykorzystywania bardziej czułych markerów martwicy (troponin) w diagnostyce ACS oraz, w pewnym stopniu, zmian epidemiologicznych wynikających ze starzenia się populacji. Trzeba

podkreślić, że rokowanie długoterminowe chorych z tej grupy jest gorsze niż chorych ze STEMI (ryc. 2) [3, 4].

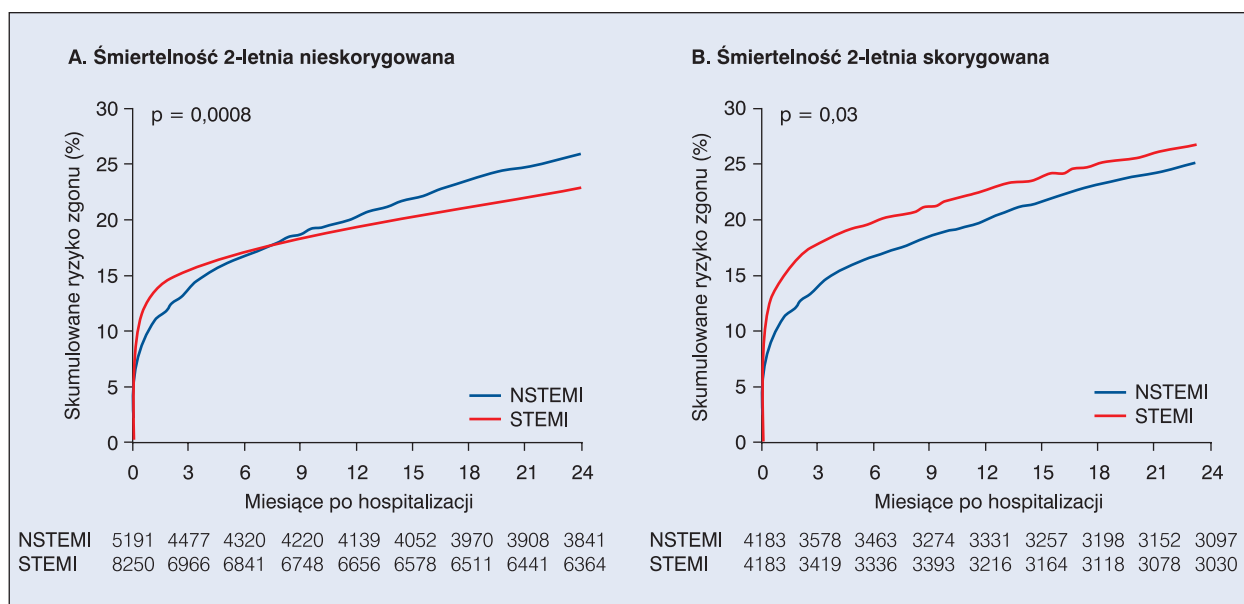
W stosunku do wytycznych z 2007 roku nastąpiły pewne zmiany w zakresie diagnostyki, stratyfikacji ryzyka i farmakoterapii, a zwłaszcza stosowania leków przeciwplatek oraz wskazań do rewaskularyzacji.

Wśród NSTEMI-ACS wyróżniono następujące postaci kliniczne:

- przedłużony (> 20 min) ból dławicowy w spoczynku;
- świeża (*de novo*) dławica piersiowa (II lub III klasa wg *Canadian Cardiovascular Society* [CCS]);



Rycina 1. Rozkład procentowy przyjęć do szpitali z powodu ostrego zespołu wieńcowego w Polsce w latach 2004–2011 według Ogólnopolskiego Rejestru Ostrego Zespołu Wieńcowego (źródło: dane własne autorów); STEMI (*ST-segment elevation myocardial infarction*) — zawał serca z uniesieniem odcinka ST; NSTEMI (*non-ST-segment elevation myocardial infarction*) — zawał serca bez uniesienia odcinka ST; UA (*unstable angina*) — dławica piersiowa



Rycina 2. Śmiertelność 2-letnia chorych z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST-segment elevation myocardial infarction*) i z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI, *non-ST-segment elevation myocardial infarction*) w Polsce: **A.** Krzywe śmiertelności rzeczywistej w całej grupie; **B.** Krzywe w podgrupach dobranych metodą *propensity score* w celu zrównoważenia wyjściowego ryzyka i sposobu leczenia (źródło: dane własne autorów)

- świeża destabilizacja uprzednio stabilnej dławicy piersiowej z nasileniem do co najmniej III klasy według CCS — dławica *crecendo*;
- dławica pozawałowa

W diagnostyce różnicowej w grupie chorych z NSTE-ACS nadal zasadniczą rolę odgrywają troponiny sercowe I oraz T. Nie ma między nimi istotnych różnic. Do diagnostyki ACS weszły testy o dużej czułości do oznaczania troponin. Cechuje je nie tylko zdecydowanie wyższa, 10–100 razy, czułość, ale także pozwalają w krótszym czasie, już po 3 godzinach, ustalić rozpoznanie (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności B). Trzeba jednak pamiętać, że stężenie troponin może także minimalnie wzrastać w stabilnej chorobie wieńcowej. O rozpoznaniu powinna więc decydować przede wszystkim dynamika zmian oznaczanych w tym teście stężeń i oczywiście objawy kliniczne i elektrokardiograficzne.

W nowych wytycznych wyraźnie podkreślono rolę badania echokardiograficznego w diagnostyce ACS. Badanie to powinno być wykonywane u wszystkich chorych w celu oceny niedokrwiennych zaburzeń kurczliwości lewej komory, a także w celu różnicowania z innymi przyczynami bólu w klatce piersiowej (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności C). W 2008 roku badanie ultrasonokardiograficzne (UKG) w polskich szpitalach wykonano u nieco ponad 50% chorych z NSTE-ACS (dane z PL-ACS). W tym zakresie istnieją zatem pewne zaległości.

Z kolei tomografia tętnic wieńcowych z kontrastem (angio-CT) znalazła miejsce w wykluczaniu ACS i poszukiwaniu innych, niewieńcowych przyczyn dolegliwości bólowych w klatce piersiowej. Badanie to może zastąpić koronarografię u chorych obciążonych małym lub pośrednim ryzykiem choroby wieńcowej w przypadku niejednoznacznych wyników oznaczeń stężenia troponiny i elektrokardiogramów (klasa zaleceń IIa, poziom wiarygodności B). Autorzy wytycznych zalecają, by przy wyborze sposobu leczenia posługiwać się przede wszystkim skalą GRACE do oceny ryzyka (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności B) [5]. Niskie ryzyko zgonu w okresie wewnątrzszpitalnym dotyczy chorych z liczbą punktów równą lub mniejszą od 108 w skali GRACE, ryzyko pośrednie — z punktacją 109–140, a wysokie — powyżej 140. Zaleca się ponadto, by przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych oceniać ryzyko krwawienia za pomocą skali CRUSADE (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności B) opracowaną na podstawie dużego rejestru amerykańskiego [6].

Najbardziej istotne zmiany w farmakoterapii dotyczą leczenia przeciwplatekowego. Zaleca się stosowanie prasugrelu (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności B) lub tikagreloru (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności B), a jeżeli leki te są niedostępne — kłopidogrelu (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności B). Prasugrel, podobnie jak kłopidogrel, jest tienopirydyną nieodwracalnie blokującą płytki już po 30 minutach. Działanie leku utrzymuje się przez 5–10 dni. Planując duży zabieg operacyjny, lek powinno się odstawić 7 dni wcześniej. Wartość kliniczną prasugrelu zweryfikowano w *TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction* (TRITON TIMI-38) [7]. W badaniu tym łącznie 10 074 chorych z NSTE ACS oraz 3534 chorych ze STEMI leczonych inwazyjnie poddano randomizacji do leczenia kłopidogrelem (w dawce nasycającej 300 mg i długotrwale 75 mg/d.) lub prasugrelem (dawka nasycająca 60 mg i następnie 10 mg/d.). Złożony punkt końcowy (zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu) wystąpił u 11,2% chorych leczonych kłopidogrelem i u 9,3% chorych leczonych prasugrelem (hazard względny [HR, hazard ratio] 0,82; 95-proc. przedział ufności [CI, confidence interval] 0,73–0,93; $p = 0,002$). Na ten wynik zasadniczo wpłynęła redukcja liczby zawałów serca w grupie przyjmującej prasugrel. Obniżał on także ryzyko zakrzepicy w stencie. Wyraźnie silniejsze działania przeciwplatekowe prasugrelu spowodowało jednak wzrost liczby krwawień niebędących rezultatem pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG, *coronary artery bypass grafting*) (2,4% *v.* 1,8%; HR 1,32; 95% CI 1,03–1,68; $p = 0,03$). Prasugrel okazał się szczególnie skuteczny w populacji chorych na cukrzycę, wyraźnie ograniczając występowanie złożonego punktu końcowego (12,2% w grupie leczonej prasugrelem *v.* 17% w grupie leczonej kłopidogrelem), ale także nie powodując wzrostu liczby poważnych krwawień (2,6% dla kłopidogrelu *v.* 2,5% dla prasugrelu). Wyraźniejszą przewagę prasugrelu nad kłopidogrelem stwierdzano również w populacji 3534 pacjentów ze STEMI. Główny punkt końcowy po 30 dniach wystąpił u 6,5% pacjentów leczonych prasugrelem i u 9,5% pacjentów otrzymujących kłopidogrel (HR = 0,68; $p = 0,0017$). Istotna statystycznie przewaga prasugrelu w tej grupie chorych utrzymywała się po 15 miesiącach.

Tikagrelor jest pierwszym lekiem z nowej grupy leków przeciwplatekowych — cyklopentyltriazolopi-

rymidyn. Powoduje odwracalną inhibicję receptora P2Y12. Jak wspomniano, jest aktywnym lekiem blokującym płytki po 30 minutach od podania. Działa przez 3–4 dni. Powinien być odstawiony 5 dni przed dużymi operacjami.

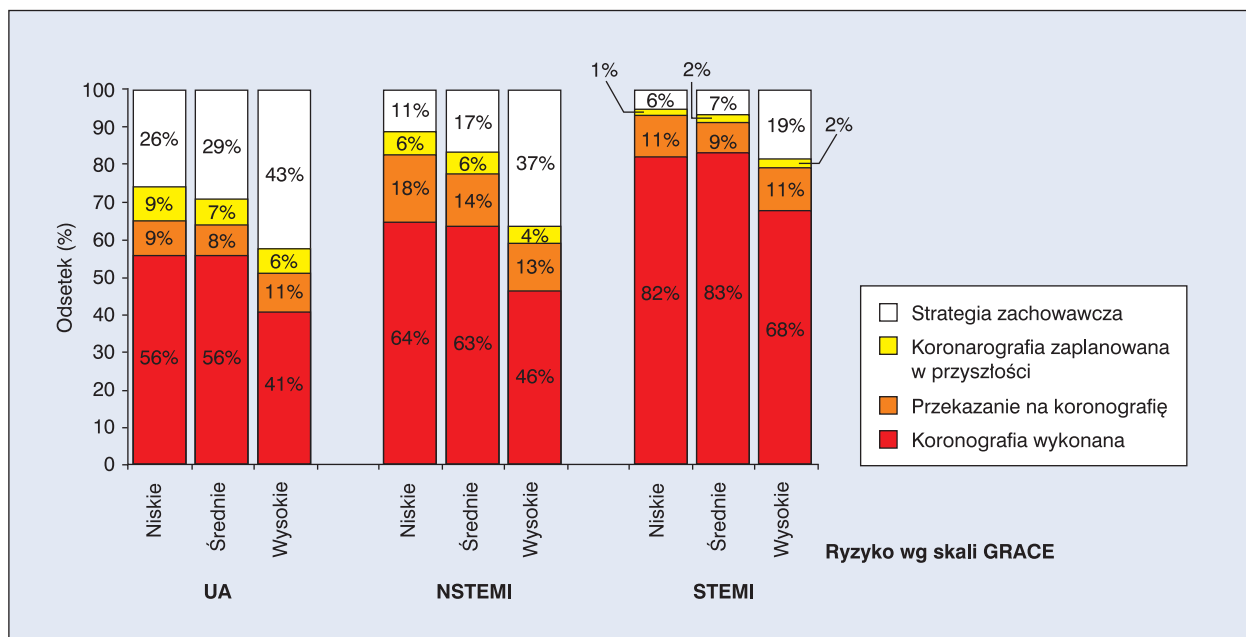
W badaniu *Platelet Inhibition and Patient Outcomes* (PLATO) dokonano oceny skuteczności tikagreloru u chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi, porównując go z kłopidogrelem [8]. Do badania włączono 18 624 chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi (NSTE-ACS oraz STEMI), poddając randomizacji do leczenia tikagrelorem 9333 pacjentów (dawka nasycająca 180 mg, a następnie 2 razy/d. po 90 mg) oraz 9291 do leczenia kłopidogrelem (dawka nasycająca 300 mg, a następnie 75 mg/d.). Prawie połowa chorych (46%) z grupy otrzymującej tikagrelor otrzymała kłopidogrel przed randomizacją. Chorzy kwalifikowani do przeszłoręcznej interwencji wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary intervention*) mogli otrzymać dodatkową dawkę, odpowiednio do randomizacji, kłopidogrelu (300 mg) lub tikagreloru (90 mg). Leczenie kontynuowano przez 12 miesięcy przy założeniu, że nie mogło trwać krócej niż 6 miesięcy. Częstość pierwotnego, złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn naczyniowych, zawał serca, udar mózgu) zredukowano z 11,7% w grupie leczonej kłopidogrelem do 9,8% w grupie leczonej tikagrelorem (HR 0,84; 95% CI 0,77–0,92; $p < 0,001$). Tikagrelor zredukował śmiertelność całkowitą z 5,9% (w grupie kłopidogrelu) do 4,5% ($p < 0,001$). Nie stwierdzono różnic w zakresie częstości występowania dużych krwawień (11,2% u chorych leczonych kłopidogrelem *v.* 11,6% u leczonych tikagrelorem; $p = 0,43$) w całej badanej grupie oraz dużych krwawień związanych z CABG (7,9% w grupie leczonych kłopidogrelem *v.* w 7,4% grupie leczonych tikagrelorem; $p = 0,32$). Krwawienia niezwiązane z CABG były częstsze u leczonych tikagrelorem (4,5%) niż u leczonych kłopidogrelem (3,8%); $p = 0,03$. Częściej także występowały objawy niepożądane w czasie leczenia tikagrelorem, ustępujące jednak po przerwaniu terapii.

Dwulekowa terapia przeciwplateletowa (kwasy acetylosalicylowy + jeden z trzech wymienionych wyżej inhibitorów receptora P2Y12) powinna być stosowana przez 12 miesięcy po ACS. Tikagrelor jest rekomendowany u wszystkich chorych z ACS umiarkowanego i wysokiego ryzyka, niezależnie od wyjściowej strategii leczenia (inwazyjna i nieinwazyjna), a także u chorych, którzy wcześniej otrzymali kłopidogrel (który musi być odstawiony

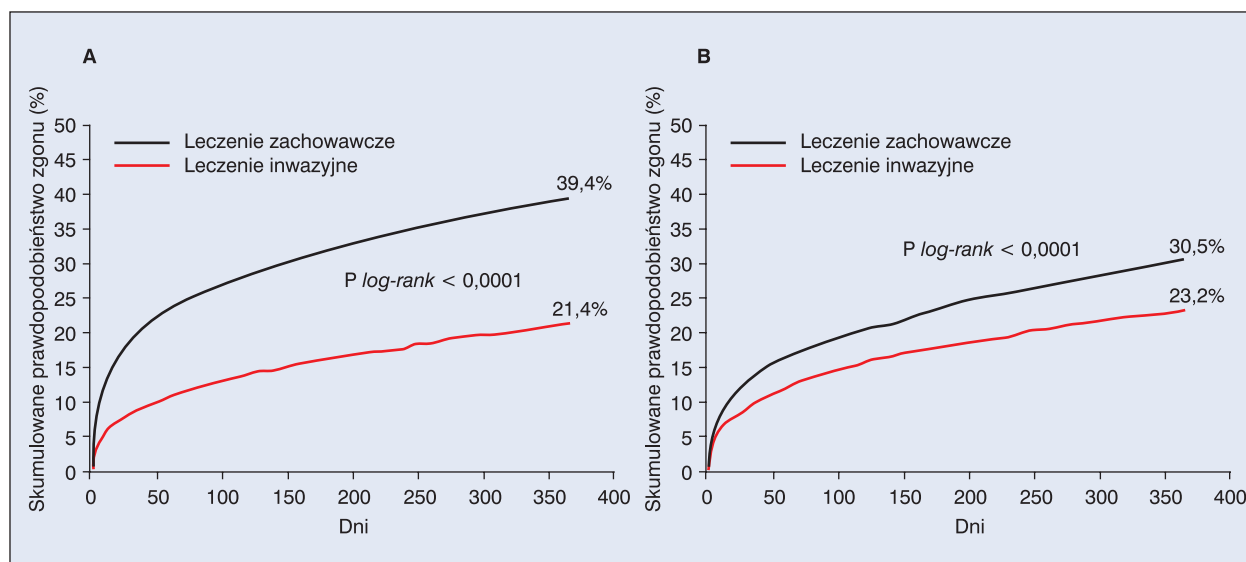
po włączeniu tikagreloru). Prasugrel jest rekomendowany szczególnie u chorych na cukrzycę, u których znana jest anatomia tętnic wieńcowych i planuje się wykonanie PCI. Nie zaleca się go natomiast u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem powikłań krwotocznych.

Fondaparinux jest rekomendowany jako podstawowy lek przeciwkrzepliwy (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności A), a gdy nie jest osiągalny, można zastosować enoksaparynę (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności B) lub heparynę niefrakcjonowaną (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności C). Autorzy zwracają uwagę na konieczność zastosowania heparyny niefrakcjonowanej w bolusie (85 j.m./kg mc. pod kontrolą aktywowanego czasu krzepnięcia [ACT, *activated clotting time*] lub 60 j.m. w połączeniu z inhibitorami receptorów GP IIb/IIIa) przed PCI u chorych leczonych fondaparinuxem.

Istotne zmiany nastąpiły we wskazaniach do leczenia inwazyjnego i czasie jego wykonania. U chorych z grupy bardzo wysokiego ryzyka (oporna na leczenie dławica piersiowa, ciężka niewydolność serca, zagrażające życiu zaburzenia rytmu serca, niestabilność hemodynamiczna) zaleca się wykonanie koronarografii w czasie do 2 godzin od rozpoznania ACS. Został więc zrealizowany postulat wielu kardiologów, którzy zwracali uwagę, że ta najbardziej zagrożona grupa chorych powinna być leczona tak, jak chorzy ze STEMI. U chorych obciążonych ryzykiem wysokim (> 140 pkt. w skali GRACE i co najmniej jedno kryterium wysokiego ryzyka) zaleca się postępowanie inwazyjne w czasie do 24 godzin. U chorych z grupy niskiego ryzyka (< 140 pkt. w skali GRACE i jedno kryterium wysokiego ryzyka) diagnostyka inwazyjna powinna być wykonana w czasie do 72 godzin od przyjęcia. Na rycinie 3 przedstawiono odsetek chorych z ACS leczonych inwazyjnie w Polsce w latach 2007–2008 w zależności od ryzyka w skali GRACE. Zwraca uwagę fakt, że chorzy z grupy wysokiego ryzyka rzadziej są leczeni zgodnie z obowiązującymi wytycznymi. Tym niemniej fakt ten zaobserwowano również w innych europejskich i amerykańskich rejestrach. Zalecenia czasowe dotyczące leczenia inwazyjnego są przede wszystkim wynikiem analizy badania *Early Invasive Management Safe in Non-ST-Elevation ACS* (TIMACS), w którym wykazano, że im wyższe ryzyko powikłań niedokrwiennych, tym większa korzyść z wczesnego leczenia inwazyjnego [9]. Autorzy wytycznych poświęcili też dużo uwagi specjalnym grupom chorych, do których zaliczyli między innymi: osoby w podeszłym wieku, kobie-



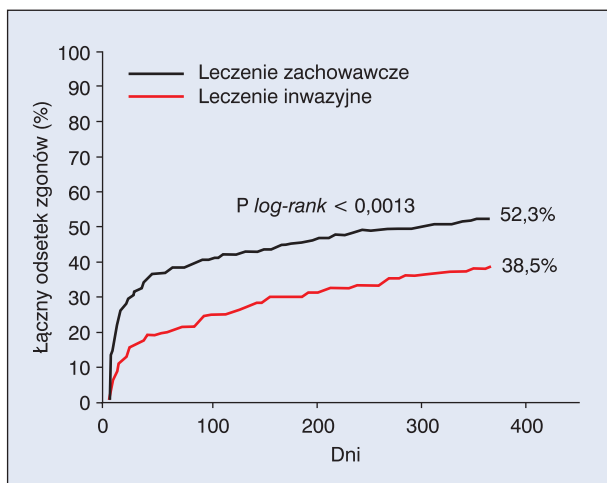
Rycina 3. Odsetek chorych kierowanych na leczenie inwazyjne (koronarografia) w ostrych zespołach wieńcowych zależnie od ryzyka określonego w skali GRACE (sierpień 2007–grudzień 2008, n = 31 477) według Ogólnopolskiego Rejestru Ostrego Zespołu Wierńcowego (PL-ACS, Etap II) (źródło: dane własne autorów); UA (*unstable angina*) — dławica piersiowa; NSTEMI (*non-ST-segment elevation myocardial infarction*) — zawał serca bez uniesienia odcinka ST; STEMI (*ST-segment elevation myocardial infarction*) — zawał serca z uniesieniem odcinka ST



Rycina 4. Śmiertelność 12-miesięczna chorych w wieku 85 i więcej lat z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST w Polsce zależnie od sposobu leczenia; **A.** Wszyscy pacjenci (n = 13 707); **B.** Chorzy dobrani metodą *propensity score* w celu zrównoważenia wyjściowego ryzyka (n = 4724) (źródło: dane własne autorów)

ty, chorych na cukrzycę, pacjentów z przewlekłą chorobą nerek oraz z niewydolnością serca. Z danych PL-ACS wynika, że starsi chorzy, w wieku powyżej 85 lat, odnoszą istotną korzyść z leczenia inwazyjnego (ryc. 4) [10], podobnie jak chorzy z niewydolnością nerek, ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowym mniejszym lub

równym 30 ml/min/1,73 m² (ryc. 5) [11]. Zwrócono także uwagę na konieczność oceny jakości leczenia pod kątem zgodności postępowania z wytycznymi, ponieważ jest udowodnione, że przestrzeganie wytycznych wiązało się z poprawą wyników leczenia ACS, w tym także ze zmniejszeniem śmiertelności.



Rycina 5. Śmiertelność 12-miesięczna chorych z zaawansowaną niewydolnością nerek (przesączanie kłębuszkowe ≤ 30 ml/min/1,73 m²) i z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST w Polsce zależnie od sposobu leczenia (źródło: dane własne autorów)

PIŚMIENICTWO

- Hamm C.W., Bassand J.P., Agewall S. i wsp. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of the NSTEMI ACS of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2011; 32: 2999–3054.
- Poloński L., Gąsior M., Gierlotka M. i wsp. What has changed in the treatment of ST-segment elevation myocardial infarction in Poland in 2003-2009? Data from the Polish Registry of Acute Coronary Syndromes (PL-ACS). *Kardiol. Pol.* 2011; 69: 1109–1118.
- Terkelsen C.J., Lassen J.F., Norgaard B.L. i wsp. Mortality rates in patients with ST-elevation vs non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 18–26.
- Poloński L., Gąsior M., Gierlotka M. i wsp. A comparison of ST-elevation versus non-ST elevation myocardial infarction outcomes in a large registry database. Are non-ST myocardial infarction associated with worse long-term prognoses? *Int. J. Cardiol.* 2011; 152: 70–77.
- Fox K.A., Dabbous O.H., Goldberg R.J. i wsp. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *Br. Med. J.* 2006; 333: 1091.
- Subherwal S., Bach R.G., Chen A.Y. i wsp. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation* 2009; 119: 1873–1882.
- Wiviott S., Braunwald E., McCabe C. i wsp. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 2001–2015.
- Wallentin L., Becker R.C., Budaj A. i wsp. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1045–1057.
- Mehta S.R., Granger C.B., Boden W.E. i wsp. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 2165–2175.
- Gierlotka M., Gąsior M., Lekston A. i wsp. Inwazyjne leczenie zawału serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) u chorych w wieku 85 lat i starszych: analiza z Rejestru PL-ACS. *Kardiol. Pol.* 2010; 68 (supl. 3): S309–S310.
- Gierlotka M., Gąsior M., Tajstra M. i wsp. Invasive treatment of patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction and severe renal dysfunction — early and 12-month outcomes from the PL-ACS Registry. *Eur. Heart J.* 2011; 32 (supl. 1): 1047.