

Wpływ wybranych parametrów klinicznych na wybór strategii leczenia u chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi bez uniesienia odcinka ST

Impact of some clinical parameters on the choice of treatment strategy in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation (NSTEMI-ACS)

Przemysław Trzeciak, Bożena Szyguła-Jurkiewicz, Lech Poloński

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

STRESZCZENIE

W ostatnich latach widoczny jest wzrost liczby chorych hospitalizowanych z powodu ostrych zespołów wieńcowych bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI-ACS). Osoby z NSTEMI-ACS stanowią niejednorodną grupę chorych o zróżnicowanym rokowaniu. W pracy przedstawiono niektóre z klinicznych parametrów dostępnych w warunkach każdej izby przyjęć lub szpitalnego oddziału ratunkowego, które mogą pomóc w wyborze właściwej strategii postępowania. Omówiono znaczenie zmian w elektrokardiogramie, podwyższonych wartości troponiny, glikemii czy upośledzenia funkcji nerek na rokowanie i wyniki leczenia chorych. Niektóre z parametrów weszły w skład tak zwanych skal ryzyka, których stosowanie zaleca się w najnowszych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. W pracy porównano ponadto wyniki leczenia zachowawczego i inwazyjnego u chorych z NSTEMI-ACS, a także omówiono kwestię wyboru właściwego momentu do przeprowadzenia leczenia interwencyjnego w tej grupie pacjentów.

Choroby Serca i Naczyń 2012, 9 (4), 173–180

Słowa kluczowe: ostre zespoły wieńcowe, rokowanie, skale ryzyka

ABSTRACT

The growing number of hospitalised patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation (NSTEMI-ACS) is observed during last years. Patients with NSTEMI-ACS are heterogeneous group with different prognosis. Some clinical parameters available in every emergency department and helpful to choose proper method of treatment have been presented in the paper. Some of them are components of risk scales recommended by European Society of Cardiology. The impact of ECG changes, impaired renal function, elevated troponin and glucose levels on the prognosis and results of treatment have been discussed. The results of conservative and invasive treatment in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation have been compared.

Choroby Serca i Naczyń 2012, 9 (4), 173–180

Key words: acute coronary syndromes, prognosis, risk scale

WPROWADZENIE

Jak wynika z danych Ogólnopolskiego Rejestru Ostrego Zespołu Wieńcowego (PL-ACS), większość hospitalizowanych chorych to pacjenci z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI-ACS, acute coronary syndromes without ST-segment elevation) [1]. Istotnym problemem w tej grupie osób pozostaje identyfikacja chorych zagrożonych zwiększonym ryzykiem

Adres do korespondencji:
dr n. med. Przemysław Trzeciak
III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii ŚUM
Śląskie Centrum Chorób Serca
ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 41–800 Zabrze
tel: 32 37 33 700, faks: 32 27 32 679
e-mail: przemyslaw.t@wp.pl

zgonu i incydentów sercowo-naczyniowych. Taka stratyfikacja umożliwia wybór właściwej strategii leczenia oraz właściwego momentu do przeprowadzenia leczenia inwazyjnego. Dzięki rozwojowi kardiologii interwencyjnej w Polsce zdecydowana większość chorych z NSTEMI-ACS może być leczona inwazyjnie, z wykorzystaniem najnowszych osiągnięć kardiologii interwencyjnej. Takie leczenie nie jest jednak pozbawione możliwości powikłań, z czego wynika potrzeba wyboru właściwej metody leczenia na podstawie wybranych parametrów klinicznych, dostępnych w warunkach każdej izby przyjęć lub szpitalnego oddziału ratunkowego. Parametry te stały się podstawą do opracowania tak zwanych skal ryzyka stanowiących podstawowe narzędzie przy kwalifikacji chorych do leczenia interwencyjnego i określenia momentu jego przeprowadzenia.

ZMIANY ELEKTROKARDIOGRAFICZNE

Znaczenie zmian elektrokardiograficznych u chorych z NSTEMI-ACS wykazano w wielu badaniach [2–4]. Antman i wsp. [4], oceniając wpływ poszczególnych czynników na rokowanie u chorych z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI, *non-ST-segment myocardial infarction*) i niestabilną dławicą piersiową (UA, *unstable angina*), zarówno w jedno-, jak i wieloczynnikowej analizie, wykazali, że zmiany w obrębie odcinka ST miały wpływ na śmiertelność i nawrót dławicy wymagającej rewaskularyzacji w krótkim okresie obserwacji (14 dni) (iloraz szans [OR, *odds ratio*] 1,4, 95% przedział ufności [CI, *confidence interval*] 1,06–1,85).

Kaul i wsp. [5] oceniali wpływ głębokości obniżenia odcinka ST na rokowanie odległe u chorych włączonych do badań PARAGON-A (*Platelet IIb/IIIa Antagonism for Reduction of Acute coronary syndrome events in a Global Organization Network*) oraz GUSTO-IIb (*Global Use of Strategies To Open occluded arteries in acute coronary syndromes*). Chorych podzielono na 3 grupy na podstawie badania elektrokardiograficznego (EKG) wykonane przy przyjęciu do szpitala: bez obniżenia odcinka ST (I grupa), z 1-milimetroowymi obniżeniami odcinka ST w dwóch sąsiadujących odprowadzeniach (II grupa), z co najmniej 2-milimetroowymi obniżeniami odcinka ST (grupa III). Chorych z grupy III cechowało prawie 6-krotnie większe ryzyko zgonu w okresie roku obserwacji w porównaniu z grupą bez zmian odcinka ST (OR 5,73; 95% CI 2,8–11,6). Chorych z obniżeniami odcinka ST o co najmniej 2 mm znad więcej niż jednego obszaru mięśnia sercowego cechowało blisko 10-krotnie więk-

sze ryzyko zgonu w porównaniu z pacjentami z grupy I (OR 9,2; 95% CI 4,1–20,5). Jednoroczna śmiertelność u chorych z badań PARAGON-A i GUSTO-IIb, u których stwierdzono co najmniej 2-milimetroowe obniżenia odcinka ST w jednym obszarze mięśnia sercowego wynosiła, odpowiednio, 13,4% i 14,1%, natomiast wśród chorych z co najmniej 2-milimetroowymi obniżeniami, ale w więcej niż jednym obszarze mięśnia sercowego, wynosiła, odpowiednio, 21,2% i 20,2%. Zmiany w zapisie EKG okazały się najsilniejszym czynnikiem predykcyjnym zgonu [5].

TROPONINY

W ocenie wczesnego wystąpienia zgonu u chorych z NSTEMI preferuje się oznaczenie troponin T i I [6]. Wartość prognostyczną troponin potwierdzono również w odniesieniu do rokowania odległego. Antman i wsp. [7] w badaniu, do którego włączono 1404 chorych z UA lub zawałem serca (MI, *myocardial infarction*) bez patologicznego załamka Q, oceniali śmiertelność w 42. dobie od włączenia do badania w zależności od stężenia troponiny I. Śmiertelności w dwóch grupach chorych — ze stężeniem troponiny I poniżej 0,4 ng/ml oraz ze stężeniem troponiny 0,4 ng/ml lub więcej wynosiła, odpowiednio, 1,0% i 3,7%; $p < 0,001$. W analizie odnotowano istotny wzrost śmiertelności wraz ze wzrostem stężenia troponiny I ($p < 0,001$) [7].

Chorzy z NSTEMI, u których podwyższone są tylko stężenia troponin, bez wzrostu stężenia frakcji sercowej kinazy kreatynowej (CK-MB, *creatine kinase-myocardial band*), mimo że często nie są wystarczająco intensywnie leczeni, cechują się wyższym profilem ryzyka i mniejszą śmiertelnością wewnątrzszpitalną niż osoby z podwyższonymi stężeniami obu markerów. Potwierdzeniem tego są wyniki analizy Kontosa i wsp. [8], oceniających charakterystykę i wyniki leczenia 16 064 chorych z NSTEMI. Spośród analizowanej grupy chorych u 28% nie stwierdzono podwyższonych wartości CK-MB. Chorzy z prawidłowymi, w porównaniu z pacjentami z podwyższonymi wartościami CK-MB, byli starsi (mediana wieku 68 v. 65 lat) i częściej stwierdzano u nich dodatkowe obciążenia (nadciśnienie tętnicze, odpowiednio: 71% v. 66%, cukrzycę: 31% v. 27%, niewydolność serca: 22% v. 19%; we wszystkich przypadkach $p < 0,01$). Pacjenci z ujemnymi wartościami CK-MB rzadziej byli leczeni inwazyjnie oraz z wykorzystaniem kłopidogrelu, leków przeciwkrzepliwych i antagonistów receptora GP IIb/IIIa (we wszystkich przypadkach $p < 0,01$). Okazuje się, że śmiertelność wewnątrzszpitalna była wyższa w grupie

chorych z prawidłowymi wartościami CK-MB niż u pacjentów, u których wartości te były podwyższone: 4,9% versus 3,8%; $p < 0,01$ [8].

Stężenie troponin powinno mieć wpływ na wybór sposobu leczenia chorych z NSTEMI. Morrow i wsp. [9], w badaniu obejmującym 2220 chorych z UA lub NSTEMI, porównywali wyniki leczenia interwencyjnego z zachowawczym w zależności od stężenia troponiny I. U chorych ze stężeniem troponiny 0,1 ng/ml lub wyższym leczonych inwazyjnie stwierdzono istotną redukcję w zakresie wystąpienia pierwotnego złożonego punktu końcowego w 6-miesięcznym okresie obserwacji, na które składały się zgon, MI i ponowna hospitalizacja z powodu ostrego zespołu wieńcowego (ACS, *acute coronary syndrome*) w porównaniu z pacjentami leczonymi zachowawczo (odpowiednio: 15,3% v. 25,0%, OR 0,54; 95% CI 0,40–0,73) [9]. Choć identyfikacja osób z podwyższonym stężeniem troponin może pomóc w wyborze odpowiedniego sposobu leczenia u chorych z NSTEMI-ACS, to nie należy podejmować decyzji wyłącznie na tej podstawie. Okazuje się bowiem, że chorych z ujemnymi wartościami troponiny cechuje niskie ryzyko zgonu w okresie obserwacji odległej. Świadczą o tym wyniki analizy Stega i wsp. [10], którzy — oceniając wyniki badania GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Syndromes*) — wykazali, że 6-miesięczna śmiertelność wśród pacjentów z ujemnymi wynikami oznaczeń troponiny wynosiła w poszczególnych grupach ryzyka od 0,2% do 13,3%.

WARTOŚĆ GLIKEMII

Hiperglikemia stwierdzona przy przyjęciu do szpitala lub podczas pobytu w nim jest silnym wskaźnikiem niekorzystnego rokowania w ACS, niezależnie od tego, czy pacjent choruje na cukrzycę i może być nawet silniejszym czynnikiem ryzyka niż rozpoznana cukrzyca [11]. Gąsior i wsp. [12] oceniali wpływ glikemii przy przyjęciu do szpitala na wyniki leczenia MI u chorych z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST-segment myocardial infarction*), z cukrzycą i bez tego schorzenia, poddanych przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary intervention*). Nie stwierdzono istotnej różnicy w jednorocznej śmiertelności u chorych na cukrzycę z prawidłową i nieprawidłową glikemią (odpowiednio: 11,46% v. 23,34%; $p = 0,30$). Odnotowano natomiast istotną różnicę w grupie chorych bez cukrzycy z prawidłową i podwyższoną glikemią (odpowiednio: 3,68% v. 8,51%; $p = 0,001$) [12]. W badaniach, w których oceniano wyniki leczenia chorych z NSTEMI-ACS, analizowano głównie

obecność samej cukrzycy jako czynnika rokowniczego. W badaniu OASIS (*Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes*), do którego włączono chorych z UA/NSTEMI, w grupie leczonych wykazano 19-procentową śmiertelność w 24. miesiącu obserwacji [13]. Choć wyjaśnieniem tak wysokiej śmiertelności może być fakt, że wielu chorych leczono zachowawczo, to potwierdzeniem gorszego rokowania u chorych na cukrzycę i NSTEMI-ACS są wyniki innych badań, w których oceniano wyniki leczenia inwazyjnego (OASIS). Muller i wsp. [14] porównywali wyniki wczesnej (w okresie 24 h) rewaskularyzacji u chorych z NSTEMI z cukrzycą i bez tego schorzenia. Wśród chorych na cukrzycę odnotowano zarówno wyższą śmiertelność wewnątrzszpitalną (4,1% v. 1,3%, hazard względny [HR, *hazard ratio*] 3,47; 95% CI: 1,57–7,64; $p = 0,002$), jak i odległą (9,7% v. 4,9%, HR 2,11; 95% CI: 1,33–3,36; $p = 0,002$) [14]. Podobne wnioski płyną z analizy Rasoula i wsp. [15], oceniających wyniki leczenia chorych z NSTEMI, spośród których u ponad 80% wykonano koronarografię. Po roku obserwacji ponowny zawał odnotowano u 10% chorych na cukrzycę i 4% pacjentów bez cukrzycy ($p = 0,003$). W grupie chorych na cukrzycę, w porównaniu z pacjentami bez tego schorzenia, stwierdzono zarówno wyższą częstość zgonów (8% v. 3%; $p = 0,001$) jak i zdarzeń sercowych definiowanych jako ponowny MI, rewaskularyzacja i zgon (23% v. 14%; $p = 0,008$) [15].

Choć wyniki badań potwierdzają gorsze wyniki inwazyjnego leczenia chorych z NSTEMI i cukrzycą, w porównaniu z pacjentami bez cukrzycy, to jednocześnie warto podkreślić, że to właśnie chorzy na cukrzycę odnoszą największe korzyści z leczenia interwencyjnego. Świadczą o tym wyniki analiz podgrup chorych włączonych do badań TACTICS-TIMI 18 (*Treat Angina with aggrastat and determine Cost of Therapy with Invasive or Conservative Strategy — Thrombolysis In Myocardial Infarction*) i FRISC II (*Fragmin and Fast Revascularization during Instability in Coronary artery disease*), w których chorzy na cukrzycę odnieśli wyraźnie większą korzyść z leczenia inwazyjnego w porównaniu z chorych bez cukrzycy [16, 17]. W badaniu TACTICS-TIMI 18 wczesna inwazyjna strategia leczenia ograniczyła wystąpienie w 6. miesiącu pierwotnego punktu końcowego, definiowanego jako zgon, niezakończony zgonem MI lub rehospitalizacja z powodu ACS, z 27,7% do 20,1% u chorych na cukrzycę i z 16,4% do 14,2% u pacjentów bez cukrzycy [16]. Wyniki badań przyczyniły się do rekomendowania przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC, *European*

Society of Cardiology) strategii wczesnego leczenia inwazyjnego w odniesieniu do chorych ze współistniejącą cukrzycą przyjętych do szpitala z powodu NSTEMI-ACS (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności A) [6].

Gorsze rokowania u chorych na cukrzycę są związane nie tylko z obecnością powikłań o typie makroangiopatii, ale także z faktem, że pacjenci z tej grupy są na ogół starsi i częściej stwierdza się u nich nadciśnienie tętnicze, niewydolność nerek, przebyty MI oraz wielonaczyniową chorobę wieńcową [14].

FILTRACJA KŁĘBUSZKOWA

Przewlekła choroba nerek (CKD, *chronic kidney disease*) wiąże się z bardzo niekorzystnym rokowaniem i jest niezależnym czynnikiem prognostycznym śmiertelności wczesnej i odległej oraz poważnych krwawień u chorych z NSTEMI-ACS [18, 19]. Choć w codziennej praktyce funkcję nerek ocenia się najczęściej na podstawie stężenia kreatyniny, to w obowiązujących wytycznych ESC nakazuje się, by u chorych z NSTEMI-ACS oceniać czynność nerek na podstawie klirensu kreatyniny (CrCl, *creatinine clearance*) lub filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*), ze szczególnym zwróceniem uwagi na osoby starsze, kobiety i pacjentów z małą masą ciała, ponieważ zbliżone do prawidłowego stężenie kreatyniny w surowicy może się u nich wiązać z niższymi niż spodziewane wartościami CrCl i eGFR (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności C) [6]. Mało jest danych dotyczących wpływu strategii inwazyjnej na kliniczne punkty końcowe chorych z NSTEMI-ACS i CKD, ponieważ z wielu badań chorzy tacy byli wykluczani.

Suwaidi i wsp. [20] w metaanalizie 4 badań (PURSUIT [*Platelet glycoprotein IIb/IIIa in unstable angina: receptor suppression using Integrilin therapy*], GUSTO-IIb [*Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries IIb*], PARAGON-A [*Patient-specific dosing of IIb/IIIa antagonists during acute coronary syndromes*], GUSTO-III), do których włączono chorych z NSTEMI-ACS i ostrymi zespołami wieńcowymi z uniesieniem odcinka ST (STEMI-ACS, *acute coronary syndromes with ST-segment elevation*), porównywali wyniki leczenia chorych z prawidłowym oraz obniżonym klirensem kreatyniny (< 70 ml/min). Chorzy z upośledzoną funkcją nerek byli na ogół starsi oraz rzadziej poddawano ich zabiegom rewaskularyzacji. W grupie pacjentów z upośledzoną filtracją kłębuszkową odnotowano większą częstość zgonów i zgonów/MI w 30. i 180. dobie od leczenia ACS — zarówno w grupie NSTEMI-ACS, jak i STEMI-ACS. Klirens kreatyniny okazał się

niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu (HR 0,79 w grupie STEMI-ACS i 0,81 w grupie NSTEMI-ACS) oraz ryzyka zgonu/MI (HR 0,93) w grupie NSTEMI-ACS po 180 dniach [20].

SKALE RYZYKA

W celu oceny rokowania i określenia ryzyka zostały opracowane tak zwane skale ryzyka. Ilościowa ocena ryzyka jest pomocna także przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych. Spośród skal oceny ryzyka pozwalających oszacować prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niedokrwiennych w perspektywie krótko- i średnioterminowej najczęściej stosuje się skale GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*) [21] i TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*) [4, 6]. Parametry oceniane z użyciem tych skal przedstawiono w tabelach 1 i 2.

Na podstawie bezpośredniego porównania skal ryzyka [22, 23] wykazano, że skala GRACE umożliwia najlepszą stratyfikację ryzyka zarówno przy przyjmowaniu chorego do szpitala, jak i przy wypisywaniu ze szpitala, ponieważ charakteryzuje się dużą mocą dyskryminacyjną. W wytycznych ESC, dotyczących diagnostyki i leczenia NSTEMI-ACS, do ustalenia rokowania rekomenduje się skalę GRACE (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności B) [6]. Skala ryzyka TIMI, choć jest prostsza w użyciu, to ma mniejszą moc dyskryminacyjną niż skala GRACE [6].

Wymieniając skale ryzyka, należy również wspomnieć o skali SIMPLE (*Simple Risk Index*), która uwzględnia jedynie wiek, częstość pracy serca i skurczowe ciśnienie tętnicze chorego w chwili przyjęcia do szpitala [24].

Klasyfikacji SIMPLE nie należy stosować u osób z bradykardią (< 50/min) i tachykardią (> 150/min).

Skalę ryzyka według klasyfikacji SIMPLE oznacza się na podstawie równania:

$$\text{Indeks skali SIMPLE} = \text{czynność serca} \times (\text{wiek}/10)^2 / \text{skurczowe RR}$$

LECZENIE INWAZYJNE CZY ZACHOWAWCZE U CHORYCH Z NSTEMI-ACS?

Sporo informacji na temat wyboru strategii leczenia chorych z NSTEMI-ACS wynika z metaanaliz. Mehta i wsp. [25] w metaanalizie, której wyniki opublikowano w 2005 roku, porównywali rutynowe wykonywanie koronarografii i rewaskularyzacji z wybiórczym stosowaniem strategii inwazyjnej. Okazało się, że w grupie chorych rutynowo poddawanych leczeniu inwazyjnemu odnotowano zmniejszenie częstości złożonego punktu końcowego obejmującego zgon i MI, przy czym trend w kierunku redukcji

Tabela 1. Skala TIMI dla chorych z UA lub NSTEMI

Parametr	Liczba punktów
Wiek > 65 lat	1
Co najmniej 3 czynniki ryzyka choroby wieńcowej spośród następujących: wcześniejszy wywiad wieńcowy, cukrzyca, hipercholesterolemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu	1
Istotne zwężenie tętnicy wieńcowej ($\geq 50\%$) w wykonanym w przeszłości badaniu koronarograficznym*	1
Zmiany odcinka ST w elektrokardiogramie o $\geq 0,5$ mm	1
Co najmniej 2 epizody nasilonej dławicy piersiowej w okresie 24 h	1
Przyjmowanie kwasu acetylosalicylowego w okresie ostatnich 7 dni	1
Zwiększona aktywność markerów martwicy mięśnia sercowego (troponina i/lub frakcja sercowa kinazy kreatynowej)	1
Maksymalna suma punktów	7
Szacowane ryzyko zgonu/zawału serca/potrzeba pilnej rewaskularyzacji w ciągu 2–4 tygodni:	
• niskie: 0–2 pkt.	
• średnie: 3–4 pkt.	
• wysokie: 5–7 pkt.	

*Obejmuje chorych, u których wykonano badanie koronarograficzne i pacjentów po przeszskórnej lub chirurgicznej rewaskularyzacji tętnic wieńcowych; TIMI — *Thrombolysis in Myocardial Infarction*; UA (*unstable angina*) — dławica piersiowa; NSTEMI (*non-ST-segment myocardial infarction*) — zawał serca bez uniesienia odcinka ST

liczby zgonów był nieistotny, a istotne zmiany dotyczyły zmniejszenia liczby zawałów. Rutynowe leczenie inwazyjne wiązało się ze wzrostem ryzyka w początkowym okresie, w którym odnotowano istotne zwiększenie częstości zgonów i MI podczas pierwszej hospitalizacji [25].

W innej metaanalizie, która objęła badania FRISC-II (*Fast Revascularization during Instability in Coronary Artery Disease II*), ICTUS (*Invasive versus Conservative Treatment in Unstable coronary Syndromes*) i RITA-3 (*Randomized Intervention Trial of unstable Angina*), porównywano rutynowe i selektywne leczenie inwazyjne. Wykazano w niej zmniejszenie częstości zgonów i MI niezakończonych zgonem w okresie 5-letniej obserwacji. Największe różnice stwierdzono u chorych z grupy wysokiego ryzyka. Niezależnymi czynnikami prognostycznymi zgonu i MI niezakończonego zgonem były: wiek, cukrzyca, przebyty MI, obniżenie odcinka ST, nadciśnienie tętnicze, wskaźnik masy ciała ($< 25 \text{ kg/m}^2$ lub 35 kg/m^2) oraz wybór strategii leczenia [26].

Bavry i wsp. [27] w metaanalizie 7 badań, do której włączono 8375 chorych z NSTE-ACS, porównywali dwie strategie leczenia — pierwszą, w ramach której chorzy byli poddawani wczesnemu leczeniu inwazyjnemu ze strategią zachowawczą, oraz drugą, w ramach której do leczenia inwazyjnego kierowano jedynie chorych, u których takie postępowanie okazało się nieskuteczne. W średnim okresie obserwacji 2 lat częstość zgonów wyniosła 4,9% w grupie wczesnego leczenia inwazyjnego i 6,5% w grupie chorych leczonych *a priori* zachowawczo (RR = 0,75, 95% CI 0,63–0,90; p = 0,001). Częstość MI

niezakończonych zgonem wyniosła 7,6% w grupie wczesnego leczenia inwazyjnego i 9,1% w grupie chorych leczonych zachowawczo (RR = 0,83, 95% CI 0,73–1,19; p = 0,57) [27].

Ciekawe wnioski płyną z metaanalizy obejmującej 8 randomizowanych badań, do których włączono w sumie 7075 mężczyzn i 3075 kobiet. W grupie chorych leczonych inwazyjnie, w porównaniu z pacjentami leczonymi zachowawczo, stwierdzono istotne zmniejszenie rocznej częstości zgonów, MI i ponownych hospitalizacji z powodu ACS. Korzyści odnieśli przede wszystkim chorzy, u których wynik oznaczeń enzymów martwiczych mięśnia sercowego był dodatni. Zarówno mężczyźni, jak i kobiety odnieśli porównywalne korzyści z leczenia inwazyjnego. Natomiast u kobiet, u których wynik oznaczenia biomarkerów był ujemny, zwykle częściej występowały niepożądane zdarzenia w przypadku zastosowania wczesnego leczenia inwazyjnego, co sugerowałoby unikanie wczesnych procedur inwazyjnych u kobiet z grupy niskiego ryzyka z ujemnym wynikiem oznaczeń troponiny [28].

WYBÓR MOMENTU DO PRZEPROWADZENIA LECZENIA INWAZYJNEGO

Choć w wielu badaniach wykazano przewagę leczenia inwazyjnego nad postępowaniem zachowawczym u chorych z NSTE-ACS, to często podnoszoną kwestią jest wybór właściwego momentu do przeprowadzenia interwencji. W randomizowanym badaniu TIMACS (*TI-Ming of intervention in Acute Coronary Syndromes*),

Tabela 2. Skala GRACE dla chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi

Skala GRACE	Liczba punktów ryzyka
Wiek chorego:	0
• do 39 lat	18
• 40–49 lat	36
• 50–59 lat	55
• 60–69 lat	73
• 70–79 lat	91
• 80–89 lat	100
• ≥ 90 lat	
Wywiad zastoinowej niewydolności serca	24
Przebyty zawał serca	12
Spoczynkowa częstość rytmu serca w chwili przyjęcia:	
• $\leq 49,9$	0
• 50–69,8	3
• 70–89,9	9
• 90–109,9	14
• 110–149,9	23
• 150–199,9	35
• ≥ 200	43
Skurczowe ciśnienie tętnicze przy przyjęciu [mm Hg]	
• $\leq 79,9$	24
• 80–99,9	22
• 100–119,9	18
• 120–139,9	14
• 140–159,9	10
• 160–199,9	4
• ≥ 200	0
Obniżenie odcinka ST w zapisie EKG	11
Osoczone stężenie kreatyniny w pierwszym oznaczeniu [mg/dl]:	
• 0–0,39	1
• 0,4–0,79	3
• 0,8–1,19	5
• 1,2–1,59	7
• 1,6–1,99	9
• 2–3,99	15
• ≥ 4	20
Podwyższenie markerów martwicy miokardium	15
Brak przezskórnej rewaskularyzacji wieńcowej w trakcie hospitalizacji	14
Maksymalna suma punktów	263

GRACE — *Global Registry of Acute Coronary Events*

obejmującym 3031 chorych, porównywano wyniki leczenia interwencyjnego u chorych, u których koronarografię wykonano przed upływem 24 godziny od randomizacji (grupa I) z pacjentami, u których angio-

grafię tętnic wieńcowych wykonano w 36. godzinie lub później (grupa II). Po 6 miesiącach obserwacji nie stwierdzono istotnej różnicy w zakresie częstości wystąpienia pierwotnego punktu końcowego, na który składały się zgon, MI i udar mózgu, a który wystąpił u 9,6% chorych z grupy I i u 11,3% z grupy II (HR 0,85; 95% CI 0,68–1,06; $p = 0,15$). Stwierdzono natomiast 28-procentową względną redukcję wystąpienia drugorzędowego punktu końcowego, na który składały się: zgon, MI i nawrót niedokrwienia, w grupie I (9,5%) w porównaniu z grupą II (12,9%) (HR 0,72; 95% CI 0,58–0,89; $p = 0,003$). W dalszych analizach wykazano, że korzyści z wczesnej strategii inwazyjnej odnoszą chorzy z grupy wysokiego ryzyka (HR 0,65; 95% CI 0,48–0,89), ale nie pacjenci z grupy niskiego lub pośredniego ryzyka (HR 1,12; 95% CI 0,81–1,56; $p = 0,01$) [29].

W badaniu ABOARD (*Acute Coronary Syndromes Randomized for an Immediate or Delayed Intervention*) porównywano wyniki leczenia chorych z NSTEMI-ACS poddanych interwencji wieńcowej w trybie natychmiastowym (śr. 70 min od randomizacji) lub odroczonej do następnego dnia roboczego (śr. 21 h od randomizacji). Nie stwierdzono istotnej różnicy w zakresie wystąpienia pierwotnego punktu końcowego, którym był szczytowy wzrost wartości troponin w okresie hospitalizacji. Nie odnotowano również istotnej różnicy w częstości wystąpienia drugorzędowego punktu końcowego, na który składały się: zgon, MI i pilna rewaskularyzacja w pierwszym miesiącu. Drugorzędowy punkt końcowy wystąpił u 13,7% (95% CI 8,6%–18,8%) chorych poddanych natychmiastowej interwencji i u 10,2% (95% CI 5,7%–14,6%) pacjentów, u których wykonano interwencję w trybie odroczonej ($p = 0,31$) [30].

Katritsis i wsp. [31] w metaanalizie 4 badań oceniali wpływ momentu przeprowadzenia interwencji wieńcowej na wyniki leczenia chorych z NSTEMI-ACS. Wczesne cewnikowanie, po którym przeprowadzono interwencję wieńcową w pierwszym dniu hospitalizacji, okazało się bezpieczne, a ponadto wiązało się z mniejszym ryzykiem nawrotu niedokrwienia (–41%) i krótszym pobytem chorego w szpitalu (–28%). Nie odnotowano istotnej różnicy w zakresie częstości zgonów, MI ani powikłań krwotocznych między porównywanymi grupami [31].

Mimo wyników przedstawionych badań coraz częściej pojawiają się dowody wskazujące na korzystne skutki strategii inwazyjnej zastosowanej w ciągu 24 godzin u chorych należących do grupy wysokiego ryzyka

Tabela 3. Moment przeprowadzenia diagnostyki inwazyjnej u chorych z NSTE-ACS na podstawie wytycznych ESC

Zalecenia	Klasa	Poziom
Leczenie inwazyjne (w ciągu 72 h od przyjęcia do szpitala) jest wskazane u chorych z: <ul style="list-style-type: none"> • co najmniej jednym kryterium wysokiego ryzyka (patrz tab. 4) • nawracającymi objawami 	I	A
Pilną koronarografię (< 2 h) zaleca się u pacjentów, u których występuje bardzo wysokie ryzyko zdarzeń niedokrwienych (oporna dławica piersiowa u chorych z niewydolnością serca, zagrażającymi życiu zaburzeniami rytmu lub niestabilnych hemodynamicznie)	I	C
Wczesną strategię inwazyjną (< 24 h) zaleca się u chorych, u których punktacja w skali GRACE wynosi > 140 lub występuje co najmniej jedno główne kryterium wysokiego ryzyka	I	A

NSTE-ACS (*acute coronary syndromes without ST-segment elevation*) — ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST; ESC — *European Society of Cardiology*; GRACE — *Global Registry of Acute Coronary Syndromes*

[6]. W wynikach wspomnianego badania TIMACS wykazano istotne zmniejszenie (o 38%) częstości zgonów, MI lub udarów mózgu w ciągu 6 miesięcy u chorych z grupy wysokiego ryzyka (> 140 pkt. w skali GRACE), u których zastosowano wczesną (≤ 24 h) strategię inwazyjną, w porównaniu z pacjentami poddanymi opóźnionemu (36 h lub później) leczeniu inwazyjnemu. Nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy chorymi z grupy niskiego i pośredniego ryzyka (≤ 140 pkt. w skali GRACE) [29]. W badaniu ACUITY (*Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy*) opóźnienie przeprowadzenia PCI przekraczające 24 godziny było niezależnym czynnikiem prognostycznym śmiertelności 30-dniowej i rocznej [32]. Zwiększenie częstości zdarzeń niedokrwienych było szczególnie wyraźne u chorych z grup pośredniego i wysokiego ryzyka, ocenianego według skali TIMI.

Wydaje się więc, że moment przeprowadzenia koronarografii i ewentualnej rewaskularyzacji powinien zależeć od profilu ryzyka chorego. Obowiązujące wytyczne ESC, dotyczące wyboru momentu przeprowadzenia diagnostyki inwazyjnej i rewaskularyzacji, przedstawiono w tabeli 3. Jak wynika z wytycznych ESC, na pilną diagnostykę inwazyjną powinni być w szczególności kwalifikowani chorzy, u których stwierdzono wzrost stężenia enzymów nekrotycznych mięśnia sercowego oraz dynamiczne zmiany w zapisie EKG [6].

PODSUMOWANIE

W ostatnich latach nastąpił wręcz lawinowy wzrost liczby chorych kierowanych na oddziały kardiologii z rozpoznaniem kierującym NSTE-ACS. Jedną z przyczyn takiego zjawiska jest coraz częstsze stosowanie wysoko-czułego testu oznaczania troponiny, na podstawie czego niejednokrotnie mylnie jest rozpoznawany ACS. Nierzad-

Tabela 4. Kryteria wysokiego ryzyka u chorych z NSTE-ACS

Główne
Istotny wzrost lub obniżenie stężenia troponin
Dynamiczne zmiany odcinka ST lub załamka T (przebieg objawowy lub bezobjawowy)
Dodatkowe
Cukrzyca
Niewydolność nerek (eGFR < 60 ml/min/1,73 m ²)
Dysfunkcja lewej komory serca (EF < 40%)
Wczesna dławica pozawałowa
Niedawno wykonana PCI
CABG w wywiadzie
Pośrednie lub wysokie ryzyko wg skali GRACE

NSTE-ACS (*acute coronary syndromes without ST-segment elevation*) — ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST; eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) — filtracja kłębuszkowa; EF (*ejection fraction*) — frakcja wyrzutowa; PCI (*percutaneous coronary intervention*) — przezskórna interwencja wieńcowa; CABG (*coronary artery bypass grafting*) — pomostowanie aortalno-wieńcowe; GRACE — *Global Registry of Acute Coronary Syndromes*

ko zapomina się, że wzrost stężenia troponiny jest także obserwowany w wielu innych jednostkach chorobowych. Kwalifikując chorego na inwazyjną diagnostykę, trzeba pamiętać, że zbyt pochopna decyzja może narazić pacjenta na poważne powikłania. Z tego wynika potrzeba wyodrębnienia kilku parametrów, ogólnie dostępnych w warunkach „zwykłego” oddziału, które pomogą w wyborze metody leczenia. Należy pamiętać, że niejednorodność populacji chorych z NSTE-ACS zawsze wymaga indywidualnego podejścia do każdego pacjenta, a nierzadko lepszym narzędziem niż skale ryzyka okazuje się zwykła lekarska intuicja.

PIŚMIENNICTWO

1. Poloński L., Gąsior M., Gierlotka M. i wsp. Epidemiologia, leczenie i rokowanie u chorych w ostrych zespołach wieńcowych na Śląsku. Wyniki etapu pilotażowego ogólnopolskiego rejestru ostrych zespołów wieńcowych — PL-ACS. *Kardiol. Pol.* 2005; 62: 1-22-1-27.
2. Lee H.S., Cross S.J., Rawles J.M. i wsp. Patients with suspected myocardial infarction who present with ST depression. *Lancet* 1993; 342: 1204-1207.

3. Hyde T.A., French J.K., Wong C.K. i wsp. 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: 379–385.
4. Antman E.M., Cohen M., Bernink P.J.L.M. i wsp. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision-making. *JAMA* 2000; 284: 835–842.
5. Kaul P., Fu Y., Wei-Ching C. i wsp. **Prognostic value of ST segment depression** in acute coronary syndromes; insights from PARAGON-A applied to GUSTO-IIb. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 38: 64–71.
6. Hamm C.W., Bassand J.P., Agewall S. i wsp. Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia ostrych zespołów wieńcowych bez przetrwałego uniesienia odcinka ST. *Kardiol. Pol.* 2011; 69 (supl V): S203–S207.
7. Antman E.M., Milenko J., Tanasijevic J. i wsp. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335: 1342–1349.
8. Kontos M.C., de Lemos J.A., Ou F.S. i wsp. Troponin-positive, MB-negative patients with non-ST-elevation myocardial infarction: An undertreated but high-risk patient group: Results from the National Cardiovascular Data Registry Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network-get With The Guidelines (NCDR ACTION-GWTG) Registry. *Am. Heart J.* 2010; 160: 819–825.
9. Morrow D.A., Cannon C.P., Rifai N. i wsp. **Ability of minor elevations of troponins 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: 2405–2412.
10. Steg P.G., FitzGerald G., Fox K.A. i wsp. Risk stratification in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: troponin alone is not enough. *Am. J. Med.* 2009; 122: 107–108.
11. De Caterina R., Madonna R., Sourij H. i wsp. Glycaemic control in acute coronary syndromes: prognostic value and therapeutic options. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 1557–1564.
12. Gaşior M., Pres D., Stasik-Pres G. i wsp. Effect of blood glucose levels on prognosis an acute myocardial infarction in patients with and without diabetes, undergoing percutaneous coronary intervention. *Cardiol. J.* 2008; 15: 422–430.
13. Malmberg K., Yusuf S., Gerstein H.C. i wsp. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the OASIS (Organization to assess strategies for ischemic syndromes) registry. *Circulation* 2000; 102: 1014–1019.
14. Muller C., Neumann F.J., Ferenc M. i wsp. Impact of diabetes mellitus on long-term outcome after unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction treated with a very early invasive strategy. *Diabetologia* 2004; 47: 1188–1195.
15. Rasoul S., Ottervanger J.P., Tommer J.R. i wsp. Impact of diabetes in patients with non-ST-elevation myocardial infarction. *Eur. J. Int. Med.* 2011; 22: 89–92.
16. Cannon C.O., Weintraub W.S., Demopoulos L.A. i wsp. 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: 1879–1887.
17. Norhammar A., Malmberg K., Diderholm E. i wsp. Diabetes mellitus: the major risk factor in unstable coronary artery disease even after consideration of the extent of coronary artery disease and benefits of revascularization. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: 585–591.
18. Hasdai D., Behar S., Wallentin L. i wsp. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur. Heart J.* 2002; 23: 1190–1201.
19. Szummer K., Lundman P., Jacobson S.H. i wsp. Relation between renal function, presentation, use of therapies and in-hospital complications in acute coronary syndrome; data from the SWEDEHEART register. *J. Intern. Med.* 2010; 268: 40–49.
20. Suwaidi A.J., Reddan D.N., Williams K. i wsp. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 106: 974–980.
21. 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: 1091–1094.
22. de Araujo Goncalves P., Ferreira J., Aguiar C. i wsp. TIMI, Pursuit, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 865–872.
23. Aragan K.G., Tamhane U.U., Kline-Rogers E. i wsp. **Does simplicity compromise accuracy** in ACS risk prediction? A retrospective analysis of the TIMI and GRACE risk scores. *PLoS One* 2009; 4: e7947.
24. Dudek D., Filipiak K.J., Stępińska J. Ostry zespół wieńcowy. Jak leczyć skuteczniej i szybciej? Doustne leki przeciwplatekcyjne. **Wydawnictwo Termedia, Poznań 2006.**
25. Mehta S.R., Cannon C.P., Fox K.A. i wsp. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes. A collaborative meta-analysis of randomized trials *JAMA* 2005; 293: 2908–2917.
26. Fox K.A., Clayton T.C., Damman P. i wsp. Long-term outcome of a routine versus elective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome a meta-analysis of individual patient data. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55: 2435–2445.
27. Bavy A.A., Kumbhani D.J., Rassi A.N. i wsp. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48: 1319–1325.
28. O'Donoghue M., Boden W.E., Braunwald E. i wsp. **Early invasive vs conservative treatment strategies** in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA* 2008; 300: 71–80.
29. 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.
30. Motelscot G., Cayla G., Collet J.P. i wsp. Immediated vs delayed intervention for acute coronary syndromes. A randomized clinical trial. *JAMA* 2009; 302: 947–954.
31. Katriotis D.G., Siontis G.C.M., Kastrati A. i wsp. Optimal timing of coronary angiography and potential intervention in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur. Heart J.* 2011; 32: 32–40.
32. Sorajja P., Gersh B.J., Cox D.A. i wsp. Impact of delay to angioplasty in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: analysis from the ACUITY (Acute Catherization and Urgent Intervention Triage strategy) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55: 1416–1424.