

Powikłania krwotoczne w przebiegu ostrych zespołów wieńcowych

Przemysław Trzeciak i Lech Poloński

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

Streszczenie

Powikłania krwotoczne są najczęstszym po niedokrwieniu rodzajem powikłań obserwowanych w leczeniu ostrych zespołów wieńcowych. Krwawienia istotnie wpływają na rokowanie i są związane z podwyższonym ryzykiem zgonu w okresie wewnątrzszpitalnym. Kilka czynników ma wpływ na gorsze rokowanie w przypadku wystąpienia powikłań krwotocznych. Jednym z najważniejszych jest konieczność przerwania leczenia przeciwplatekowego i przeciwkrzepliwego, co w konsekwencji prowadzi do podwyższonego ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych wynikających z tak zwanego „efektu odbicia”. Z tego powodu zapobieganie powikłaniom krwotocznym stało się istotnym elementem przeciwdziałania incydentom niedokrwienia. W niniejszej pracy przedstawiono czynniki ryzyka wystąpienia krwawień, jego wpływ na rokowanie oraz postępowanie w przypadku ich wystąpienia. (Folia Cardiologica Excerpta 2010; 5, 1: 8–13)

Słowa kluczowe: powikłania krwotoczne, ostre zespoły wieńcowe, prewencja

Wstęp

Wraz z dynamicznym rozwojem kardiologii interwencyjnej i farmakoterapii stale rośnie liczba chorych leczonych inwazyjnie z wykorzystaniem coraz doskonalszych leków przeciwplatekowych i przeciwkrzepliwych. Wielki postęp osiągnięto w ciągu 10 lat nie tylko w zakresie dostępności leczenia inwazyjnego, ale również technologii stosowanych stentów i farmakoterapii okołozabiegowej. Jeszcze 10 lat temu nie zawsze implantowano stent w czasie przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary intervention*), a leczenie przeciwkrzepliwie i przeciwplatekowe ograniczały się do stosowania heparyny niefrakcjonowanej i kwasu acetylosalicylowego. Od tego czasu przeprowadzono próby dotyczące stosowania stentów uwalniają-

cych lek (DES, *drug eluting stent*), a każdy rok przynosi coraz bardziej obiecujące wyniki badań z zastosowaniem nowych leków antyagregacyjnych i przeciwkrzepliwych [1–3].

Wydaje się, że współczesna farmakoterapia coraz bardziej zbliża się do granicy bezpieczeństwa, po przekroczeniu której ryzyko ewentualnych powikłań krwotocznych przewyższa korzyści z leczenia przeciwkrzepliwego.

Mimo bogatego zasobu leków wciąż istnieje na przykład zjawisko braku przepływu (*no reflow*), co pokazuje, że wciąż nie wiadomo do końca, jak skutecznie zahamować kaskadę układu krzepnięcia i agregacji płytek.

Zarówno dzisiaj, jak i kilkanaście lat wcześniej w przebiegu leczenia ostrego zespołu wieńcowego (OZW) występowały powikłania krwotoczne.

Adres do korespondencji: Dr n. med. Przemysław Trzeciak, III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, Śląskie Centrum Chorób Serca, ul. Szpitalna 2, 41–800 Zabrze, tel. (32) 37 33 619, faks (32) 27 32 679, e-mail: przemyslaw.t@wp.pl

Tabela 1. Klasyfikacja krwawień według TIMI [5]

Poważne	Krwotok wewnątrzczaszkowy albo klinicznie jawne krwawienie (także rozpoznane w badaniu obrazowym) prowadzące do spadku stężenia hemoglobiny o ≥ 5 g/dl
Niewielkie	Klinicznie jawne krwawienie (także rozpoznane w badaniu obrazowym) prowadzące do spadku stężenia hemoglobiny o 3 do < 5 g/dl
Umiarkowane	Klinicznie jawne krwawienie (także rozpoznane w badaniu obrazowym) prowadzące do spadku stężenia hemoglobiny o < 3 g/dl

Tabela 2. Klasyfikacja krwawień według GUSTO [6]

Ciężkie lub zagrażające życiu	Krwotok wewnątrzczaszkowy albo krwawienie wywołujące niestabilność krążeniową i wymagające interwencji
Umiarkowane	Krwawienie wymagające przetoczenia krwi, które nie prowadzi jednak do niestabilności krążeniowej
Łagodne	Każde krwawienie, które nie spełnia kryteriów krwawienia ciężkiego ani umiarkowanego

O ile kiedyś były one przede wszystkim związane z podaniem trombolityku, to aktualnie na ogół są konsekwencją intensywnej terapii przeciwkrzepliwnej i przeciwplatekowej.

Ostatnie 10 lat pokazuje również, jak bardzo zmienia się populacja chorych leczonych inwazyjnie w przebiegu OZW. Coraz częściej rewaskularyzacji są poddawani pacjenci starsi, z cukrzycą, niewydolnością nerek, z licznymi dodatkowymi obciążeniami. Chorzy ci są szczególnie narażeni na wystąpienie powikłań krwotocznych, a wobec siły działania niektórych leków ich stosowanie budzi często uzasadnione obawy.

Wobec rosnącej skali problemu pojawiają się pytania: jak często występują powikłania krwotoczne, u których osób istnieje szczególnie ryzyko ich wystąpienia, a przede wszystkim — jak im przeciwdziałać?

Klasyfikacja i częstość występowania powikłań krwotocznych

Poważne krwawienia, oprócz zdarzeń związanych z niedokrwieniem, są drugim najczęstszym rodzajem powikłań występujących w czasie leczenia OZW. W opracowaniach dotyczących wyników leczenia OZW problem powikłań krwotocznych jest niejednokrotnie przedstawiany dość marginalnie, a stosowane definicje typu powikłań są dość rozbieżne. Oznacza to, że w tej samej badanej populacji rozpatrywana częstość powikłań może być różna, o ile zastosuje się różne definicje w ocenie ich ciężkości [4]. Tym samym porównywanie częstości występowania krwawień w różnych grupach może być bardzo trudne i nieobiektywne. Potwierdzeniem

problemu niespójności definicji powikłań jest fakt, że w najnowszych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczących leczenia OZW bez uniesienia odcinka ST [4] są przytaczane dwie klasyfikacje krwawień: jedna według TIMI [5] i druga według GUSTO [6] (tab. 1, 2).

W populacji chorych z OZW bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI-ACS, *non-ST elevation-acute coronary syndrome*) częstość poważnych powikłań krwotocznych szacuje się na 2–8% [7, 8]. Wyniki badań klinicznych z randomizacją wykazały, że częstość tego typu powikłań wynosiła od poniżej 2% w OASIS 2, PRISM i PURSUIT do powyżej 8% w SYNERGY [1, 9, 10]. Liczby z rejestrów są zasadniczo wyższe niż wartości pochodzące z badań klinicznych. Według danych z rejestru GRACE, którym objęto 24 045 chorych, ogólna częstość występowania poważnych krwawień wynosiła 4,8% w grupie z OZW z uniesieniem odcinka ST (STEMI-ACS, *ST elevation-acute coronary syndrome*), 4,7% w grupie NSTEMI-ACS i 2,3% u pacjentów z niestabilną dławicą (UA, *unstable angina*) [11]. Jako definicję poważnych powikłań przyjęto w badaniu krwawienia zagrażające życiu, transfuzję co najmniej 2 jednostek masy erythrocytarnej, spadek hematokrytu o co najmniej 10%, krwawienia śródczaszkowe, zgon będący konsekwencją krwawienia [11].

Czynniki ryzyka wystąpienia powikłań krwotocznych

Częstość występowania krwawień w przebiegu leczenia OZW nie jest wyłącznie pochodną rodzaju i dawek zastosowanych leków przeciwzakrzepowych i przeciwplatekowych. W rejestrze GRACE

Tabela 3. Wieloczynnikowy model poważnych krwawień u chorych z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST; na podstawie [11]

Parametr	Skorygowany iloraz szans	p
Wiek (na każde 10 lat)	1,22	0,0002
Płeć żeńska	1,36	0,0116
Niewydolność nerek w przeszłości	1,53	0,0062
Krwawienie w wywiadzie	2,18	0,014
Średnie ciśnienie tętnicze (spadek o każde 20 mm Hg)	1,14	0,019
Leki moczopędne	1,91	< 0,0001
Heparyna drobnocząsteczkowa	0,68	0,012
Jednoczesne stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej i niefrakcjonowanej	0,72	0,035
Tylko inhibitory receptorów GP IIb/IIIa	1,86	< 0,0001
Leki fibrynolityczne + inhibitory receptorów GP IIb/IIIa	4,19	0,002
Dożylnie leki działające inotropowo dodatnio	1,88	0,0002
Cewnikowanie prawego serca	2,01	0,0003

niezależnymi czynnikami prognostycznymi wystąpienia poważnych krwawień okazały się między innymi podeszły wiek [iloraz szans (OR, *odds ratio*) 1,22 na każde 10 lat; $p = 0,0002$], płeć żeńska (OR 1,36; $p = 0,0116$), krwawienia w przeszłości (OR 2,18; $p = 0,014$), leczenie za pomocą PCI (OR 1,63, $p = 0,0005$), niewydolność nerek w przeszłości (OR 1,53; $p = 0,0062$) i zastosowanie leków z grupy inhibitorów receptorów GP IIb/IIIa (OR 1,86; $p = 0,001$; tab. 3) [11].

Ryzyko krwawienia jest wyższe u kobiet, osób starszych, z upośledzoną funkcją nerek, o małej masie ciała, z niskim wyjściowym stężeniem hemoglobiny i w razie leczenia inwazyjnego [4, 12]. Zagrożenie krwawieniem zwiększa się w przypadku stosowania wyższych lub zbyt dużych dawek leków przeciwzakrzepowych, wraz z długością prowadzenia takiego leczenia, gdy podaje się jednocześnie kilka preparatów hamujących reakcję krzepnięcia, dokonuje się zmiany jednego leku przeciwzakrzepowego na inny [4]. Ryzyko krwawienia rośnie wykładniczo wraz ze spadkiem wartości klirensu kreatyniny [13, 14]. Szczególny wzrost zagrożenia jest widoczny u chorych z klirensiem kreatyniny poniżej 60 ml/min. Warto podkreślić, że dysfunkcja nerek utrudnia także leczenie chorych z OZW. W razie ciężkiej niewydolności nerek i klirensu kreatyniny poniżej 30 ml/min wiele leków wydalanych wyłącznie lub głównie drogą nerkową wymaga odpowiedniej redukcji dawek lub są one wręcz przeciwwskazane; dotyczy to zwłaszcza heparyny drobnocząsteczkowej, fondaparynuksu, bivalirudyny i inhibitorów receptorów GP IIb/IIIa. Stosowanie w takiej sytuacji heparyny niefrakcjonowanej także

nie zapobiega powikłaniom krwotocznym, gdyż w rejestrze GRACE obserwowano podczas jej podawania stopniowe zwiększanie się ryzyka krwawień w miarę pogarszania się czynności nerek, podobnie jak podczas terapii heparyną drobnocząsteczkową [14].

Eikelboom i wsp. [15] w metaanalizie obejmującej 34 146 chorych włączonych do badania OASIS Registry, OASIS-2 i CURE wykazali, że pacjenci, u których wystąpiły duże krwawienia, byli starsi, częściej mieli udar mózgu w wywiadzie, niższe ciśnienie tętnicze, zmiany odcinka ST i podwyższone stężenie kreatyniny.

Czy krwawienia wpływają na rokowanie?

Eikelboom i wsp. [15] w swojej metaanalizie wykazali, że wśród chorych, u których wystąpiły duże krwawienia, 5-krotnie częściej stwierdzano zgon w okresie pierwszych 30 dni i 1,5-krotnie częściej w okresie między 30. dniem a 6. miesiącem obserwacji. W rejestrze GRACE śmiertelność wewnątrzszpitalna w 3 kolejnych grupach chorych z UA, STE-ACS i NSTEMI-ACS, w zależności od wystąpienia lub braku powikłania krwotocznego, wynosiła odpowiednio: 16,1 v. 3,0%; 22,8 v. 7,0% i 15,3 v. 5,3% ($p < 0,001$). Także w badaniu OASIS-5 poważne krwawienia miały silny wpływ na ryzyko incydentów niedokrwienych w okresie 30-dniowej obserwacji. W podgrupie chorych, u których wystąpiły poważne krwawienia, w porównaniu z pacjentami bez krwawień, śmiertelność wyniosła odpowiednio 12,9 v. 2,8%, ryzyko zawału serca — 13,9 v. 3,6%, a udaru mózgu — 3,6 v. 0,8%. Ta sama

zależność występowała również w przypadku niewielkich krwawień, ale wzrost ryzyka był mniejszy [13]. Choć większość badań obejmuje stosunkowo krótki okres obserwacji, to nie można zapominać, że spora część chorych po przebytych OZW wymaga długotrwałego stosowania podwójnej terapii przeciwplatek, co — jak wykazano — zwiększa długofalowe ryzyko krwawień [8, 16]. Rao i wsp. [17, 18] w metaanalizie 4 randomizowanych badań obejmujących łącznie 26 452 chorych leczonych z powodu OZW oceniali związek między ciężkością krwawień mierzonych według skali GUSTO a śmiertelnością w 30-dniowym i 6-miesięcznym okresie obserwacji. Kinnaird i wsp. [19] określali wpływ dużych i małych krwawień według klasyfikacji TIMI oraz transfuzji krwi na wyniki leczenia w okresie wewnątrzszpitalnym i podczas rocznej obserwacji. Częstość poważnych zdarzeń sercowych (zgon, ponowny zawał, ponowna rewaskularyzacja) wiązała się z częstością ciężkich powikłań krwotocznych. Śmiertelność zarówno we wczesnym, jak i odległym okresie obserwacji korelowała z częstością ciężkich powikłań krwotocznych [19]. Uznana metodą leczenia niedokrwistości jest transfuzja krwi. Wykazano, że przetoczenie krwi poprawia rokowanie u chorych w podeszłym wieku z ostrym zawałem serca i hematokrytem poniżej 30%; prawdopodobnie jest też przydatne przy hematokrycie wynoszącym 30–33% [20]. Warto jednak przytoczyć wyniki metaanalizy badań z udziałem przeszło 24 000 pacjentów z OZW, u których przetoczenie krwi wiązało się z gorszym rokowaniem [17]. W innej metaanalizie stwierdzono 20-procentowy wzrost częstości zgonów w grupie chorych, którym przetoczono krew [21]. Podwyższona śmiertelność w przebiegu powikłań krwotocznych wiąże się z hipowolemią, wstrząsem, zaprzestaniem stosowania leków przeciwkrzepliwych, leczenia prohemostatycznego, transfuzji preparatów masy erytrocytarnej, płytek krwi i osocza. Ponadto krwawienie stanowi bodziec do rozwoju stanu prozakrzepowego, prozapalnego i immunosupresyjnego [4]. Przetoczenie krwi może też mieć niekorzystne skutki. Jako wyjaśnienie przedstawiono hipotezę, według której zmiany erytrocytów, biologia tlenu azotu w przechowywanej krwi oraz duże powinowactwo tlenowe hemoglobiny w wyniku niskiego stężenia kwasu 2,3-difosfoglicerynowego zmniejszają ilość tlenu dostarczaną do tkanek. Postuluje się też udział zwiększonej w wyniku transfuzji ilości mediatorów zapalnych [22–24].

Jak uniknąć powikłań krwotocznych w przebiegu ostrego zespołu wieńcowego

Mając na uwadze skalę problemu, bardzo ważnym elementem terapii chorych z OZW powinna być profilaktyka powikłań związanych z leczeniem przeciwkrzepliwym i przeciwplatekowym. Profilaktyka krwawień polega na wyborze bezpieczniejszych leków, właściwym ich dawkowaniu, z uwzględnieniem wieku, płci i klirensu kreatyniny, skrócenia czasu ich podawania do niezbędnego minimum, a także wyboru dostępu z tętnicy promieniowej zamiast udowej [4]. Należy ograniczać niepotrzebne opóźnienie samego zabiegu, ponieważ oczekiwanie na cewnikowanie przedłuża czas narażenia chorych na powikłania krwotoczne [4]. Choć trudno podważyć rolę inhibitorów receptorów GP IIb/IIIa, to coraz częściej zastępuje się je kłopidogrelem i nowymi lekami przeciwtrombinowymi. Coraz większe znaczenie mają pentasacharyd — fondaparynuks i bezpośredni inhibitor trombiny — bivalirudyna.

W badaniu OASIS-5 20 078 chorych z NSTEMI-ACS, zgodnie z zasadami randomizacji, przydzielono do grupy leczonej fondaparynuksem podawanym podskórnie lub do grupy otrzymującej enoksaparynę. Duże powikłania krwotoczne wystąpiły u 4,1% osób stosujących enoksaparynę i u 2,2% pacjentów, u których zastosowano fondaparynuks ($p < 0,001$). Na korzyść nowego leku przemawiała także mniejsza częstość występowania złożonego punktu końcowego uwzględniającego zgon, zawały serca, przypadki oporne na leczenie niedokrwienia i poważnych krwawień, wynoszącego 7,3% w porównaniu z 9,0% dla enoksaparyny [ryzyko względne (HR, *hazard ratio*) 0,81, 95% przedział ufności (CI, *confidence interval*) 0,73–0,89; $p < 0,001$]. Wystąpienie poważnego krwawienia było niezależnym czynnikiem prognostycznym w okresie obserwacji odległej, które było istotnie mniejsze w grupie fondaparynuksu, zarówno w okresie pierwszych 30 dni (2,9 v. 3,5%; HR 0,83; 95% CI 0,71–0,97; $p < 0,02$), jak i 6 miesięcy (5,8 v. 6,5%; HR 0,89; 95% CI 0,80–1,00; $p = 0,05$). Spośród chorych poddanych PCI w grupie fondaparynuksu odnotowano w okresie 9 dni istotnie niższy odsetek ciężkich powikłań krwotocznych (2,3% v. 5,1%; HR 0,45; 95% CI 0,34–0,59; $p < 0,001$). W badaniu OASIS-5 stwierdzono znacznie mniejsze ryzyko powikłań krwotocznych u chorych leczonych fondaparynuksem w porównaniu z enoksaparyną, nawet u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, dlatego fondaparynuks może

znaleźć zastosowanie w takiej sytuacji klinicznej [2, 13].

W badaniu ACUITY z udziałem 13 819 osób z NSTEMI-ACS chorych przydzielono do jednej z trzech grup: standardowego leczenia skojarzonego heparyną niefrakcjonowaną lub drobnocząsteczkową w połączeniu z inhibitorem receptorów GP IIb/IIIa (ramię kontrolne), bivalirudyny z inhibitorem receptorów GP IIb/IIIa lub samej bivalirudyny [3, 25]. Wykazano, że monoterapia bivalirudyną nie ustępuje leczeniu standardowemu za pomocą heparyny niefrakcjonowanej lub drobnocząsteczkowej w skojarzeniu z inhibitorami receptorów GP IIb/IIIa pod względem skuteczności ocenianej na podstawie występowania powikłań niedokrwiennych (7,8 v. 7,3%; RR 1,08; 95% CI 0,93–1,24; $p = 0,32$), przy jednocześnie istotnie mniejszej częstości poważnych krwawień (3,0 v. 5,7%; RR 0,53; 95% CI 0,43–0,65; $p < 0,001$).

Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne w wytycznych dotyczących postępowania w NSTEMI-ACS [4] zaleca w razie pilnego leczenia inwazyjnego natychmiast rozpocząć podawanie heparyny niefrakcjonowanej (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności C), enoksaparyny (klasa zaleceń IIa, poziom wiarygodności B) lub bivalirudyny (IB). W sytuacji nienagłej, tak długo, jak nie ma decyzji o wyborze metody wczesnego leczenia inwazyjnego lub zachowawczego, zaleca się stosowanie fondaparinyksu ze względu na najkorzystniejszy stosunek do bezpieczeństwa terapii (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności A). Enoksaparynę, która cechuje się gorszym stosunkiem skuteczności do bezpieczeństwa niż fondaparinyks, należy podawać tylko wówczas, gdy ryzyko krwawienia jest niskie (klasa zaleceń IIa, poziom wiarygodności B), ponieważ nieznanym jest stosunek skuteczności i bezpieczeństwa heparyny drobnocząsteczkowej (innych niż enoksaparyna) oraz niefrakcjonowanej w porównaniu z fondaparinyksem. Fondaparinyks należy stawiać na pierwszym miejscu, przed wymienionymi wyżej preparatami (klasa zaleceń IIa, poziom wiarygodności B). Podczas zabiegów PCI należy kontynuować terapię tym samym lekiem przeciwzakrzepowym, który podano wcześniej, niezależnie od tego, czy jest to heparyna niefrakcjonowana (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności C), enoksaparyna (klasa zaleceń IIa, poziom wiarygodności B), czy bivalirudyna (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności B), podczas gdy w wypadku fondaparinyksu jest konieczne podanie dodatkowo standardowej dawki heparyny niefrakcjonowanej (50–100 j.m./kg jednorazowo) (klasa zaleceń IIa, poziom wiarygodności C).

Postępowanie w przypadku wystąpienia powikłań krwotocznych

Łagodne krwawienia nie wymagają przerwania terapii. Natomiast poważne zdarzenia, takie jak: krwawienia do przewodu pokarmowego lub przestrzeni pozaotrzewnowej, krwotoki wewnątrzczaszkowe albo znaczna utrata krwi, zazwyczaj wymagają zaprzestania leczenia przeciwplatekowego i przeciwkrzepliwego. Podejmując decyzję o wstrzymaniu podawania tych leków, należy pamiętać o ryzyku powikłań zakrzepowych, zwłaszcza u chorych leczonych angioplastyką z implantacją stentu. Ryzyko wystąpienia zakrzepicy jest największe w 4.–5. dniu po wstrzymaniu terapii i utrzymuje się aż do 30. dnia. W sytuacji wystąpienia poważnych powikłań krwotocznych trzeba podjąć działania w celu zmniejszenia aktywności zastosowanych leków. W przypadku heparyny niefrakcjonowanej należy podać siarczan protaminy. W przypadku heparyny drobnocząsteczkowej lub fondaparinyksu również można zastosować siarczan protaminy, choć przy stosowaniu tych leków jego działanie jest dużo słabsze. Kwas acetylosalicylowy i kłopidogrel nieodwracalnie hamują aktywność płytek, a po odstawieniu tych leków funkcja płytek powraca po 5–10 dniach. Szybsze przywrócenie prawidłowej funkcji płytek można osiągnąć poprzez przetoczenie masy płytkowej. W przypadku podania eptifibatytu i tirofibanu powrót 50% funkcji płytek następuje szybko, odpowiednio po 2–4 i 4 godzinach. Gdy zastosuje się abciximab, połowa płytek będzie działała prawidłowo po 12 godzinach. Jeżeli konieczne jest szybkie przywrócenie funkcji płytek, w przypadku podania abciximabu przetoczenie masy płytkowej jest uzasadnione. Gdy podano eptifibatyd lub tirofiban, przetoczenie płytek może nie przynieść korzyści, gdyż w osoczu znajduje się duża ilość niezwiązanych cząsteczek każdego z tych leków. Podanie osocza wysyconego fibrynogenem może poprawić funkcję płytek [26].

W niektórych przypadkach niezbędne staje się przetoczenie krwi. W wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczących postępowania w NSTEMI-ACS [4] podkreśla się, że przetoczenie krwi może niekorzystnie wpływać na rokowanie, dlatego należy rozważyć jego zastosowanie indywidualnie u każdego pacjenta, unikając jednak transfuzji u stabilnych hemodynamicznie chorych z hematokrytem powyżej 25% lub stężeniem hemoglobiny powyżej 8 g/dl (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności C).

Powikłania krwotoczne to problem, który z pewnością będzie narastał wraz ze starzejącą się

populacją pacjentów i coraz większą dostępnością inwazyjnej terapii OZW. Dzięki skróceniu czasu hospitalizacji coraz więcej osób można leczyć z wykorzystaniem najnowszych osiągnięć kardiologii interwencyjnej. Ceną za to, z czego bardzo często nie zdajemy sobie sprawy, są powikłania krwotoczne, które pojawiają się już po opuszczeniu szpitala. Wciąż nie wiadomo, u ilu chorych następuje udar krwotoczny mózgu lub ilu jest leczonych z powodu krwawienia z przewodu pokarmowego w konsekwencji przewlekłego podwójnego leczenia przeciwpłytkowego.

Zawsze należy uwzględnić nie tylko wczesne, ale i odległe konsekwencje decyzji terapeutycznych. Jeden z najwybitniejszych strategów sztuki wojennej XIX wieku, gen. von Moltke, pisał w jednym ze swoich podręczników: „Żaden plan bitwy nie wytrzymuje w starciu z wrogiem”. Gdyby von Moltke urodził się 150 lat później i zajmował leczeniem OZW z pewnością napisałby dzisiaj: „Żaden plan leczenia OZW nie wytrzymuje w starciu z powikłaniami krwotocznymi”. Świadomi takiej przestrogi, powinniśmy każdego dnia, leżąc chorych z OZW, podejmować rozsądne i wybiegające w przyszłość strategiczne decyzje.

Piśmiennictwo

- Ferguson J.J., Califf R.M., Antman E.M. i wsp. 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: 45–54.
- MICHELANGELO OASIS 5 Steering Committee; Meta S.R., Yusuf S., Granger C.B. i wsp. Design and rationale of the MICHEL-ANGELO. Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes (OASIS)-5 trial program evaluating fondaparinux, a synthetic factor Xa inhibitor, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am. Heart J.* 2005; 150: 1107.
- Stone G.W., Bertrand M., Colombo A. i wsp. Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY (ACUITY) trial: study design and rationale. *Am. Heart J.* 2004; 148: 764–775.
- Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST segment elevation acute coronary syndromes: the task force for the diagnosis and treatment of non-ST segment elevation acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology. *EJH* 2007; 28: 1598–1660.
- Antman E.M., Morrow D.A., McCabe C.H. i wsp. Enoxaparin versus unfractionated heparin as antithrombin therapy in patients receiving fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. Design and rationale for the Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute Myocardial Infarction Study 25 (EXTRACT — TIMI 25). *Am. Heart J.* 2005; 149: 217–226.
- The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 673–682.
- Rao S.V., Eikelboom J.W., Granger C.B. i wsp. Bleeding and blood transfusion issues in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 1193–1204.
- Eikelboom J.W., Mehta S.R., Anand S.S. i wsp. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006; 114: 774–782.
- Organisation to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS-2) Investigators. Effects of recombinant hirudin (lepirudin) compared with heparin on death, myocardial infarction, refractory angina, and revascularization procedures in patients with acute myocardial ischaemia without ST elevation: a randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 429–438.
- PRISM Investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 1498–1505.
- Moscucci M., Fox K.A., Cannon C.P. i wsp. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur. Heart J.* 2003; 24: 1815–1823.
- Alexander K.P., Chen A.Y., Roe M.T. i wsp. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA* 2005; 294: 3108–3116.
- Yusuf S., Mehta S.R., Chrolavicius S. i wsp. Efficacy and safety of fondaparinux compared to enoxaparin in 20,078 patients with acute coronary syndromes without ST segment elevation. The OASIS (Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes) — 5 Investigators. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 1464–1476.
- Collet J.P., Montalescot G., Agneli G. i wsp. Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in patients with renal dysfunction: benefit of low-molecular-weight heparin alone or with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors on outcomes. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 2285–2293.
- Eikelboom J.W., Mehta S.R., Anand S.S. i wsp. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006; 114: 774–782.
- Yusuf S., Mehta S.R., Zhao F. i wsp. Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003; 107: 966–972.
- Rao S.V., Jollis J.G., Harrington R.A. i wsp. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2004; 292: 1555–1562.
- Rao S.V., O'Grady K., Pieper K.S. i wsp. Impact of bleeding severity on clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes. *Am. J. Cardiol.* 2005; 96: 1200–1206.
- Kinnaird T.D., Stabile E., Mintz G.S. i wsp. Incidence, predictors, and prognostic implications of bleeding and blood transfusion following percutaneous coronary interventions. *Am. J. Cardiol.* 2003; 92: 930–935.
- Wu W.C., Rathore S.S., Wang Y. i wsp. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 1230–1236.
- Hill S.R., Carless P.A., Henry D.A. i wsp. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002; CD002042.
- Welch H.G., Meehan K.R., Goodnough L.T. i wsp. Prudent strategies for elective red blood cell transfusion. *Ann. Intern. Med.* 1992; 116: 393–402.
- McMahon T.J., Moon R.E., Lushinger B.P. i wsp. Nitric oxide in the human respiratory cycle. *Nat. Med.* 2002; 8: 711–717.
- Fransen E., Maessen J., Dentener M. i wsp. Impact of blood transfusions on inflammatory mediator release in patients undergoing cardiac surgery. *Chest* 1999; 116: 1233–1239.
- Stone G.W., McLaurin B.T., Cox D.A. i wsp. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2203–2216.
- Gąsior M., Poloński L., Opolski G. red. Od badań klinicznych do wytycznych, ostre zespoły wieńcowe bez uniesienia odcinka ST. *Via Medica*, Gdańsk 2008.