



Odporúčania pre diagnostiku a liečbu akútnych koronárnych syndrómov bez elevácie segmentu ST

The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology
European Heart Journal 2007;28:1598–1660
doi:10.1093/eurheartj/ehm161

Pracovná skupina Európskej kardiologickej spoločnosti pre diagnostiku a liečbu akútnych koronárnych syndrómov bez elevácie segmentu ST

Autori/členovia pracovnej skupiny: Jean-Pierre Bassand*, (predseda) (Francúzsko)*, Christian W. Hamm (spolupredseda) (Nemecko), Diego Ardissino (Taliansko), Eric Boersma (Holandsko), Andrzej Budaj (Poľsko), Francisco Fernández-Avilés (Španielsko), Keith A. A. Fox (Spojené kráľovstvo), David Hasdai (Izrael), E. Magnus Ohman (USA), Lars Wallentin (Švédsko), William Wijns (Belgicko)

Komisia Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) pre praktické odporúčania (KPO): Alec Vahanian (predseda) (Francúzsko), John Camm (Spojené kráľovstvo), Raffaele De Caterina (Taliansko), Veronica Dean (Francúzsko), Kenneth Dickstein (Nórsko), Gerasimos Filippatos (Grécko), Steen Dalby Kristensen (Dánsko), Petr Widimský (Česko), Keith McGregor (Francúzsko), Udo Sechtem (Nemecko), Michal Tendera (Poľsko), Irene Hellemans (Holandsko), José Luis Zamorano Gomez (Španielsko), Sigmund Silber (Nemecko), Christian Funck-Brentano (Francúzsko)

Recenzenti: Steen Dalby Kristensen (recenzný koordinátor KPO) (Dánsko), Felicita Andreotti (Taliansko), Werner Benzer (Rakúsko), Michel Bertrand (Francúzsko), Amadeo Betriu (Španielsko), Raffaele De Caterina (Taliansko), Johan DeSutter (Belgicko), Volkmar Falk (Nemecko), Antonio Fernandez Ortiz (Španielsko), Anselm Gitt (Nemecko), Yonathan Hasin (Izrael), Kurt Huber (Rakúsko), Ran Kornoski (Izrael), Jose Lopez-Sendon (Španielsko), Joao Morais (Portugalsko), Jan Erik Nordrehaug (Nórsko), Sigmund Silber (Nemecko), Philippe Gabriel Steg (Francúzsko), Kristian Thygesen (Dánsko), Marco Tubaro (Taliansko), Alexander G. G. Turpie (Kanada), Freek Verheugt (Holandsko), Stephan Windecker (Švajčiarsko)

Obsah

Predhovor	242	3.5 Akcelerovaná ateroskleróza	245
1. Úvod a definície	243	3.6 Sekundárne mechanizmy	246
2. Epidemiológia a prirodzený priebeh	244	3.7 Poškodenie myokardu	246
3. Patofyziológia	244	4. Diagnostika a stanovenie rizika	246
3.1 Vulnerabilný plak	245	4.1 Klinický obraz a anamnéza	246
3.2 Koronárna trombóza	245	4.2 Diagnostické nástroje	246
3.3 Vulnerabilný pacient	245	4.2.1 Fyzikálne vyšetrenie	246
3.4 Vazodilatačná dysfunkcia endotelu	245	4.2.2 Elektrokardiogram	247

*Korešpondujúci autori: Predseda: Jean-Pierre Bassand, Department of Cardiology, University Hospital Jean Minjot, Boulevard Fleming, 25000 Besançon, Francúzsko. Tel.: +33 381 668 539; fax: +33 381 668 582.

E-mail: jean-pierre.bassand@ufc-chu.univ-fcomte.fr

Spolupredseda: Christian W. Hamm, Kerckhoff Heart Center, Benekestr. 2-8, 62131 Bad Neuheim, Germany. Tel. +49 6032 996 2202, fax +49 6032 996 2298

E-mail: c.hamm@kerckhoff-klinik.de

Obsah týchto Odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) bol uverejnený výhradne na osobné a vzdelávacie účely. Nepovoľuje sa žiadne komerčné použitie. Žiadnu časť Odporúčaní ESC nemožno prekladať alebo reprodukovat' v akejkoľvek forme bez predchádzajúceho písomného súhlasu ESC. Súhlas možno získať na základe písomnej žiadosti adresovanej spoločnosti Oxford University Press, vydavateľovi European Heart Journal a orgánu, ktorý je poverený vydávať takéto súhlasy v zastúpení ESC.

Prehlásenie. Odporúčania ESC reprezentujú názory ESC, ku ktorým sa dospelo po dôkladnom prehodnotení dôkazov, ktoré boli dostupné v čase ich zostavovania. Zdravotníckym pracovníkom sa odporúča, aby ich zohľadnili pri vyslovovaní klinických úsudkov. Odporúčania však neprevážia individuálnu zodpovednosť zdravotníckych pracovníkov pri prijímaní príslušných rozhodnutí v podmienkach konkrétneho pacienta, pri konzultácii s týmto pacientom, respektíve v prípade potreby a nevyhnutnosti s poručníkom alebo opatrovníkom pacienta. Povinnosťou zdravotníka je overiť si zásady a pravidlá týkajúce sa liekov a prístrojov v čase ich preskripcie.

© European Society of Cardiology 2007. Všetky práva vyhradené. Žiadosti o súhlas adresujte e-mailom na: journals.permission@oxfordjournals.org.

4.2.3 Biochemické ukazovatele	247	5.5.10 Antagonisty aldosterónového receptora	270
4.2.4 Echokardiografia a neinvazívne zobrazovacie metódy myokardu	249	5.6 Rehabilitácia a návrat k telesnej aktivite	271
4.2.5 Zobrazenie koronárnej anatómie	249	6. Komplikácie a ich manažment	271
4.3 Diferenciálna diagnostika	250	6.1 Krvácavé komplikácie	271
4.4 Rizikové skórovacie systémy	250	6.1.1 Prediktory rizika krvácania	272
5. Liečba	251	6.1.2 Vplyv krvácania na prognózu	272
5.1 Antiischemické látky	251	6.1.3 Manažment krvácajúcich komplikácií	273
5.1.1 Betablokátory	251	6.1.4 Dôsledky transfúzie krvi	273
5.1.2 Nitráty	251	6.2 Trombocytopenia	274
5.1.3 Blokátory vápnikového kanála	252	6.2.1 Trombocytopenia indukovaná heparínom	274
5.1.4 Nové lieky	252	6.2.2 Trombocytopenia indukovaná inhibítormi IIb/IIIa	274
5.2 Antikoagulancia	252	7. Osobitné populácie a situácie	275
5.2.1 Nefrakcionovaný heparín	252	7.1 Starší pacienti	275
5.2.2 Heparín s nízkou molekulovou hmotnosťou	253	7.1.1 Včasné diagnostické zhodnotenie u starších pacientov	275
5.2.3 Inhibítory faktora Xa	255	7.1.2 Terapeutické úvahy	275
5.2.4 Priame inhibítory trombínu	255	7.2 Pohlavie	277
5.2.5 Antagonisty vitamínu K	257	7.2.1 Inhibítory glykoproteínu IIb/IIIa u žien	277
5.2.6 Antikoagulancia počas perkutánnej koronárnej intervencie pri akútnych koronárnych syndrómoch bez elevácie segmentu ST	257	7.2.2 Revaskularizácia a včasná invazívna stratégia u žien	277
5.3 Protidoštičkové lieky	258	7.3 Diabetes mellitus	277
5.3.1 Kyselina acetylsalicylová	258	7.4 Chronické obličkové ochorenie	279
5.3.2 Tienopyridíny	259	7.4.1 Chronické ochorenie obličiek ako marker rizika koronárnej artériovej choroby	279
5.3.3 Inhibítory glykoproteínového receptora IIb/IIIa	261	7.4.2 Nefropatia indukovaná kontrastnou látkou	279
5.3.4 Rezistencia na protidoštičkové lieky/liekové interakcie	264	7.4.3 Manažment chronického ochorenia obličiek u pacientov s koronárnou chorobou	280
5.3.5 Vynechanie protidoštičkových liekov	265	7.4.4 Biomarkery pri chronickom obličkovom ochorení	280
5.4 Koronárna revaskularizácia	265	7.5 Anémia	280
5.4.1 Koronarografia	265	7.6 Normálne koronárne tepny	281
5.4.2 Invazívna vs. konzervatívna stratégia	266	8. Stratégie manažmentu	282
5.4.3 Perkutánna koronárna intervencia	268	8.1 Prvý krok: vstupné vyšetrenie	282
5.4.4 Aorto-koronárny by-pass	268	8.2 Druhý krok: potvrdenie diagnózy a zhodnotenie rizika	282
5.4.5 Indikácie perkutánnej koronárnej intervencie vs. aorto-koronárneho bypassu	268	8.2.1 Potvrdenie diagnózy	282
5.5 Dlhodobý manažment	268	8.2.2 Stanovenie rizika	282
5.5.1 Životný štýl	269	8.3 Tretí krok: invazívna stratégia	283
5.5.2 Redukcia hmotnosti	269	8.3.1 Konzervatívna stratégia	283
5.5.3 Kontrola krvného tlaku	269	8.3.2 Urgentná invazívna stratégia	283
5.5.4 Manažment diabetu	269	8.3.3 Včasná invazívna stratégia	283
5.5.5 Intervencia zameraná na lipidový profil	269	8.4 Štvrtý krok: spôsoby revaskularizácie	283
5.5.6 Protidoštičkové lieky a antikoagulancia	270	8.5 Piaty krok: manažment pri a po prepustení	285
5.5.7 Betablokátory	270	9. Hodnotenie výsledkov	285
5.5.8 Inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín	270	10. Skratky	286
5.5.9 Blokátory receptora pre angiotenzín 2	270	11. Akronymy štúdií	286

Predhovor

Odporúčania a Dokumenty konsenzov odborníkov zhŕňajú a hodnotia všetky v súčasnosti dostupné dôkazy, ktoré sa týkajú určitej témy. Ich cieľom je asistovať lekárom pri voľbe najlepších stratégií manažmentu typického pacienta, ktorý trpí určitým druhom postihnutia. Pritom berú na zreteľ vplyv na prognózu, ako aj pomer rizika a prospechu hodnoteného diagnostického alebo terapeutického prostriedku. Odporúčania nie sú náhradou učebníc. Právne dôsledky medicínskych odporúčaní boli prediskutované v minulosti.

Európska kardiologická spoločnosť (ESC) a ďalšie odborné spoločnosti a organizácie v ostatných rokoch vydali množstvo odporúčaní a dokumentov konsenzov odborníkov. Vzhľadom na ich vplyv

na klinickú prax boli stanovené kvalitatívne kritériá na zostavovanie odporúčaní, ktoré majú za úlohu zabezpečiť prehľadnosť všetkých rozhodnutí pre používateľov. Odporúčania pre formulovanie a vydávanie Odporúčaní ESC a dokumentov konsenzov odborníkov sú uverejnené na internetovej stránke ESC (<http://www.escardio.org/knowledge/guidelines/rules>).

Postup je v stručnosti nasledovný: vyberú sa odborníci z príslušnej oblasti, ktorí vypracujú podrobný prehľad publikovaných údajov týkajúcich sa manažmentu alebo prevencie daného stavu. Diagnostické a terapeutické úkony sa podrobia kritickému posúdeniu, vrátane zhodnotenia pomeru ich rizika a prospechu. Ak sú k dispozícii príslušné údaje, vykoná sa odhad očakávaných zdravotných dopadov na väčšie populácie. Podľa predtým definovaných stupní sa posúdi a odstupňuje úroveň dôkazu a sila od-

Tabuľka 1 Indikačné triedy

Trieda I	Dôkaz alebo všeobecná zhoda, že príslušný diagnostický/liečebný postup je prospešný, užitočný a účinný.
Trieda II	Rozporné dôkazy alebo rozchádzajúce sa názory na užitočnosť/účinnosť liečebného postupu alebo výkonu.
Trieda IIa	Prevaha dôkazu/názoru je na strane užitočnosti/účinnosti.
Trieda IIb	Užitočnosť/účinnosť je menej dobre podporená dôkazmi/názormi.
Trieda III	Dôkaz alebo všeobecná zhoda, že liečebný prostriedok nie je užitočný/účinný a v niektorých prípadoch môže byť škodlivý.

Tabuľka 2 Úrovně dôkazu

Úroveň dôkazu A	Údaje odvodené z viacerých randomizovaných klinických štúdií alebo metaanalýz
Úroveň dôkazu B	Údaje odvodené z jedinej randomizovanej klinickej štúdie alebo veľkých nerandomizovaných štúdií
Úroveň dôkazu C	Názorový konsenzus odborníkov alebo malých štúdií, retrospektívnych štúdií, registrov

porúčania jednotlivých liečebných možností, ako to opisuje aj **tabuľka 1 a 2**.

Odborníci týchto autorských panelov poskytli priznania o všetkých svojich vzťahoch, ktoré by bolo možné vnímať ako reálne alebo potenciálne zdroje konfliktu záujmov. Tieto priznania sa archivujú v Európskom dome srdca, ústredí ESC. Všetky zmeny týkajúce sa konfliktu záujmov, ktoré sa objavia počas obdobia písania, sa musia oznámiť ESC. Túto správu pracovnej skupiny finančne podporila výhradne ESC a vznikla bez akéhokoľvek príspevku farmaceutického a prístrojového priemyslu.

Na prípravu odporúčaní a dokumentov konsenzu odborníkov, ktoré vydávajú pracovné skupiny, odborné skupiny alebo panely konsenzu, dohliada Komisia Európskej kardiologickej spoločnosti pre praktické odporúčania (KPO), ktorá ju aj koordinuje. Komisia taktiež zodpovedá za podporu schválenia týchto odporúčaní a dokumentov alebo vyhlásení konsenzu odborníkov. Po finalizácii a odsúhlasení všetkými expertmi, ktorí sú členmi pracovnej skupiny, sa dokument odosiela na posúdenie externým odborníkom. Po revízii a záverečnom odsúhlasení KPO sa následne dokument publikuje.

Po uverejnení nadobúda nesmierny význam rozšírenie posolstva dokumentu. Pri samotnej klinickej starostlivosti sú užitočné vreckové verzie odporúčaní a verzie, ktoré možno stiahnuť z internetu do vreckového počítača (PDA). Niektoré prieskumy ukázali, že cieľoví používatelia niekedy nevedia o existencii odporúčaní alebo ich v praxi jednoducho neaplikujú. Preto sa dôležitou zložkou rozširovania poznatkov stávajú implementačné programy nových odporúčaní. ESC organizuje stretnutia, ktoré sa sústreďujú na jednotlivé členské kardiologické spoločnosti a mienkotvorné subjekty v Európe. Po odsúhlasení odporúčaní členskými spoločnosťami ESC sa implementačné stretnutia môžu uskutočňovať aj na národnej úrovni. Odporúčania sa môžu prekladať do jednotlivých jazykov. Implementačné programy sú potrebné, pretože sa ukázalo, že dôsledným aplikovaním klinických odporúčaní možno priaznivo ovplyvniť prognózu ochorenia.

Úloha vytvoriť odporúčania alebo dokumenty konsenzu odborníkov teda neznamená len integrovať najnovší výskum, ale aj vytvoriť edukačné nástroje a implementačné programy odporúčaní. Slučku medzi klinickým výskumom, zostavením odporúčaní a ich implementáciou v klinickej praxi možno uzavrieť len vtedy, ak sa

uskutočňujú prieskumy a vytvárajú registre s cieľom overiť, či sa skutočná každodenná prax vykonáva v súlade s tým, čo je uvedené v odporúčaniach. Takéto prieskumy a registre taktiež umožňujú hodnotiť dopad implementácie odporúčaní na osud pacientov. Odporúčania a smernice by mali pomáhať lekárom prijímať rozhodnutia v každodennej praxi. Konečné rozhodnutie týkajúce sa starostlivosti o jednotlivého pacienta by sa však malo zakladať na úsudku ošetrojúceho lekára.

1. Úvod a definície

Kardiovaskulárne ochorenia sú v súčasnosti hlavnou príčinou úmrtia v priemyselných krajinách a očakáva sa, že v rozvojových krajinách sa ňou stanú do roku 2020 (1). Ich najčastejším prejavom je koronárna artériová choroba (KCH). Spája sa s vysokou mortalitou a morbiditou. Medzi klinické formy ischemickej choroby srdca patria tiché ischemie, stabilná angína pectoris, nestabilná angína pectoris, infarkt myokardu (IM), srdcové zlyhávanie a náhla smrť. Pacienti s bolesťou na hrudníku tvoria veľký podiel na všetkých akútnych hospitalizáciách v Európe. Rozlíšenie pacientov s akútnym koronárnym syndrómom (AKS) v rámci veľkého počtu pacientov so suponovanou kardiálnou bolesťou predstavuje diagnostický problém, a to najmä u osôb bez jednoznačných symptómov alebo elektrokardiografických znakov. Napriek modernej liečbe ostáva počet úmrtí, IM a opakovaných hospitalizácií pacientov s AKS vysoký.

Je dobre preukázané, že AKS pri svojom rozličnom prejave zdieľajú všeobecný spoločný patofyziologický substrát. Patologickoanatomické, angioskopické a biologické pozorovania ukázali, že základné patofyziologické mechanizmy pri väčšine AKS predstavujú ruptúra alebo erózia aterosklerotického plaku s rozličnou mierou nasadajúcej trombózy a distálnej embolizácie, ktoré spôsobujú zníženie perfúzie myokardu.

So zreteľom na to, že tento stav aterosklerotického ochorenia ohrozuje život, vyvinuli sa kritériá rizikovej stratifikácie, ktoré by lekárom mali umožniť prijať včasné rozhodnutia týkajúce sa medikamentózneho manažmentu, ako aj stratégií koronárnej revaskularizácie, ktoré by boli prispôbené na mieru jednotlivého pacienta. Vedúcim príznakom, ktorý spúšťa diagnostickú a terapeutickú kaskádu, je bolesť na hrudníku, klasifikácia pacientov je však založená na elektrokardiograme (EKG). Môžeme sa stretnúť s dvoma kategóriami pacientov:

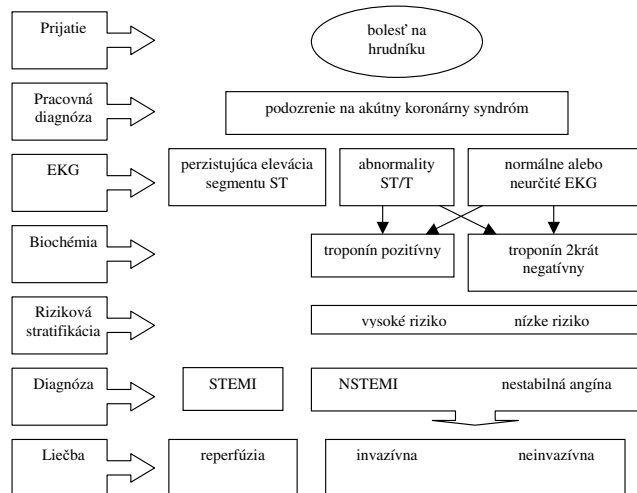
- (i) Pacienti s typickou akútnou bolesťou na hrudníku a perzistujúcou (> 20 min) eleváciou segmentu ST. Tento stav sa nazýva AKS s eleváciou segmentu ST (STE-AKS) a všeobecne je odrazom úplnej koronárnej oklúzie. U väčšiny týchto pacientov sa napokon vyvinie IM s eleváciou segmentu ST (STEMI). Terapeutickým cieľom je dosiahnuť rýchlu, úplnú a pretrvávajúcu repérúziu pomocou primárnej angioplastiky alebo fibrinolytickej liečby (2).
- (ii) Pacienti s akútnou bolesťou na hrudníku, ale bez perzistujúcej elevácie segmentu ST. Pri vstupnom vyšetrení majú skôr perzistujúcu alebo tranzitórnu depresiu segmentu ST alebo inverziu vlny T, ploché vlny T, pseudonormalizáciu vln T alebo žiadne zmeny EKG. U týchto pacientov predstavuje iniciálnu stratégiu zmiernenie ischemie a symptómov monitorovanie pacienta pomocou opakovaných záznamov EKG a opakované vyšetrenia markerov nekrózy myokardu. Pracovná diagnóza AKS bez elevácie segmentu ST (NSTEMI-AKS) sa na základe vyšetrenia kardiálnych troponínov následne spresní na IM bez elevá-

cie segmentu ST (NSTEMI) alebo nestabilnú angínu (obrázok 1). V určitom počte pacientov sa následne KCH ako príčina príznakov vylúči. O terapeutickom manažmente sa rozhoduje na základe konečnej diagnózy.

Manažmentu pacientov so STEMI sa venujú Odporúčania ESC pre manažment akútneho IM s eleváciou segmentu ST (2). Súčasný dokument sa zaoberá manažmentom pacientov so suponovaným NSTEME-AKS a nahrádza dokument publikovaný v roku 2002 a aktualizovaný naposledy v roku 2003 (3). Zahŕňa všetky vedecké dôkazy publikované v celom rozsahu v recenzovaných časopisoch do 30. apríla 2007.

V týchto odporúčaníach je úroveň dôkazu A primárne založená na randomizovaných, dvojito zaslepených štúdiách primeranej veľkosti, používajúcich súčasnú „vrstvenú“ kombinovanú liečbu a cieľové ukazovatele, ktoré nepodliehajú pozorovateľskému skresleniu, ako sú napríklad smrť alebo IM. Tieto štúdie sa považujú za také, ktoré predstavujú najväčšiu váhu dôkazu. Štúdie, ktoré boli randomizované, avšak nie dvojito zaslepené, alebo štúdie, ktoré využívali menej robustné cieľové ukazovatele (ako napríklad refraktérna ischemia alebo potreba revaskularizácie), zavážili medzi dôkazmi menej. Ak boli k dispozícii len menšie štúdie, použili sa metaanalýzy. Napriek tomu, aj najväčšie kontrolované štúdie nezahŕňajú všetky aspekty, ktoré pozorujeme v reálnom živote. Preto pri absencii dostatočne silných nezávislých štúdií sú niektoré odporúčania odvodené z analýz podsúborov veľkých štúdií. Navyše v tejto rýchlo sa rozvíjajúcej oblasti súčasné odporúčania podrobujú testovaniu nové štúdie.

V mnohých krajinách sa stávajú čoraz významnejším problémom náklady na zdravotnú starostlivosť. Napriek tomu, že by to nemalo zohrávať úlohu v rozhodovacom procese, zohľadneniu nákladov sa v súčasnosti nemožno vyhnúť. Z tohto dôvodu pre najvýznamnejšie terapeutické možnosti uvádzame počet osôb, ktoré je potrebné liečiť (*number needed to treat*, NNT), aby sa zabránilo nepriaznivej príhode. Zdá sa, že NNT je najpresvedčivejším ukazovateľom, ako porovnať štúdie s rozličnou veľkosťou a s odlišnými cieľovými ukazovateľmi. Ak je napríklad hodnota NNT pre prevenciu jedného úmrtia 50, malo by sa to interpretovať ináč ako hodnota NNT 50 pre zabránenie jednej rehospitalizácii (4).



Obrázok 1 Spektrum akútnych koronárnych syndrémov

2. Epidemiológia a prirodzený priebeh

Stanoviť diagnózu NSTEME-AKS je ťažšie než STEMI, a preto jeho prevalencia sa odhaduje zložitejšie. V ostatných rokoch bola navyše zavedená nová definícia IM, ktorá zohľadňuje využívanie senzitívnejších a špecifickjších biomarkerov bunkovej smrti (5). V tomto kontexte sa prevalencia NSTEME-AKS vo vzťahu k STEMI hodnotila na základe mnohých prieskumov a registrov (6 – 15). Údaje celkovo naznačujú, že ročná incidencia NSTEME-AKS je vyššia než STEMI. Pomer NSTEME-AKS a STEMI sa postupom času zmenil. Podiel NSTEME-AKS vo vzťahu k STEMI relatívne stúpol, pričom príčiny tohto vývoja ostávajú bez jasného vysvetlenia (16). Zmena výskytu NSTEME-AKS by v skutočnosti mohla súvisieť so zmenami manažmentu ochorenia a so zvýšeným úsilím v prevencii KCH počas ostatných 20 rokov (17 – 20). Celkovo sa na základe týchto registrov a prieskumov ukázalo, že ročná incidencia hospitalizácií pre NSTEME-AKS predstavuje približne tri na 1 000 obyvateľov. Presné odhady pre Európu ako celku v súčasnosti nie sú k dispozícii, keďže neexistuje spoločné centrum zdravotníckej štatistiky. V rámci európskych krajín však incidencia ochorenia výrazne kolíše, so silným gradientom smerom od západu na východ, pričom incidencia a úmrtnosť sú vyššie v strednej a východnej Európe.

Prognózu NSTEME-AKS možno všeobecne odvodiť z prieskumov vykonaných na celom svete, do ktorých bolo zaradených vyše 100 000 pacientov. Údaje konzistentne ukazujú, že mortalita do 1. a 6. mesiaca je v populáciách zaradených do prieskumov vyššia než v randomizovaných klinických štúdiách. Hospitalizačná mortalita je vyššia u pacientov so STEMI než s NSTEME-AKS (7, respektíve 5 %), po šiestich mesiacoch je mortalita pri obidvoch stavoch podobná (12, respektíve 13 %) (21, 22). Dlhodobé sledovanie pacientov, ktorí prežijú až do prijatia do nemocnice, ukázalo, že mortalita pri NSTEME-AKS bola vyššia než pri STEMI-AKS, pričom po štyroch rokoch bol rozdiel dvojnásobný (23). Rozdiel v strednodobom a dlhodobom vývoji môže byť dôsledkom rozličného profilu pacientov, pretože pacienti s NSTEME-AKS sú skôr starší, s viacerými pridruženými ochoreniami, osobitne diabetom a renálnou insuficienciou. Rozdiel by mohol vyplývať aj z väčšieho rozsahu koronárneho a vaskulárneho postihnutia alebo pretrvávania spúšťacích faktorov, ako je napríklad zápal (24, 25).

Dôsledky pre liečbu sú:

- NSTEME-AKS má častejší výskyt než STEMI
- na rozdiel od STEMI, kedy sa väčšina príhod vyskytne krátko po nástupe ťažkostí, pri NSTEME-AKS výskyt príhod pretrváva dni až týždne
- po šiestich mesiacoch je mortalita na STEMI a NSTEME-AKS porovnateľná

Z toho vyplýva, že liečebné stratégie pri NSTEME-AKS si vyžadujú zameranie jednak na požiadavky akútnej fázy, ako aj na dlhodobú liečbu.

3. Patofyziológia

Ateroskleróza je chronické, multifokálne, imunoinflamatórne, fibroproliferatívne ochorenie stredných a veľkých tepien, ktorého základom je akumulácia lipidov (26). Na KCH sa zúčastňujú dva odlišné procesy: fixný a takmer ireverzibilný proces, ktorý spôsobuje postupné zúženie priesvitu pomaly – v priebehu desaťročí, a dynamický a potenciálne reverzibilný proces, ktorý pomalú progresiu prerušuje náhlým a nepredvídateľným spôsobom a zapríčiňuje rýchlu kompletnú alebo čiastočnú koronárnu oklúziu (trombóza,

vazospazmus alebo oboje). Symptomatické koronárne lézie teda obsahujú variabilnú zmes chronickej aterosklerózy a akútnej trombózy. Keďže presný charakter tejto zmesi u jednotlivého pacienta nie je známy, často sa používa pojem aterotrombóza. Všeobecne pri léziách, ktoré sú zodpovedné za stabilnú angínu pectoris, dominuje ateroskleróza, kým kritický komponent lézií zodpovedných za AKS tvorí trombóza (27, 28).

AKS predstavujú život ohrozujúce manifestácie aterosklerózy, ktorú obvyčajne vyvoláva akútna trombóza, indukovaná ruptúrou alebo eróziou aterosklerotického plaku, spolu s pridruženou vazokonstrikciou či bez nej. To spôsobuje náhle a kritické zníženie krvného prietoku. V komplexnom procese disrupcie plaku sa ukázal ako kľúčový patofyziologický prvok zápal. Vo vzácných prípadoch môže mať AKS neaterosklerotickú etiológiu, ako sú napríklad arteritída, trauma, disekcia, tromboembólia, vrodené anomálie, abúzus kokaínu a komplikácie srdcovej katetrizácie. Niektoré kľúčové patofyziologické činitele budú opísané podrobnejšie, pretože si to vyžaduje pochopenie terapeutických stratégií.

3.1 Vulnerabilný plak

Ateroskleróza nie je kontinuálny, lineárny proces, skôr ide o ochorenie so striedavými fázami stability a instability. Zdá sa, že náhle a nepredvídateľné zmeny symptómov vznikajú v súvislosti s disrupciou plaku. V porovnaní so stabilnými plakmi majú plaky, ktoré sú náchylné na nestabilitu a ruptúru, veľké lipidové jadro, nízku hustotu hladkých svalových buniek, vysokú koncentráciu zápalových buniek a tenkú fibróznu čiapku, ktorá pokrýva lipidové jadro (29). Vulnerabilita plaku môže tiež závisieť od cirkumferenciálneho napätia steny, lokalizácie a veľkosti plaku a vplyvu prietoku na lumenálny povrch plaku. Ďalší podkladový mechanizmus AKS predstavuje okrem ruptúry plaku jeho erózia. Keď vznikne erózia, trombus adheruje na povrch plaku, kým v prípade ruptúry preniká trombus do hlbších vrstiev až k lipidovému jadrú. Ak trombus nepodľahne pozitívnej remodelácii, môže to prispievať k rastu a rýchlejšej progresii plaku.

Fibrózna čiapka sa obvykle vyznačuje vysokou koncentráciou kolagénu typu I a bez narušenia môže znášať vysoké ťahové napätie. Je to však dynamická štruktúra s kontinuálnou rovnováhou medzi syntézou kolagénu ovplyvňovanou rastovým faktorom a jeho degradáciou proteázami, ktoré sa uvoľňujú z aktivovaných makrofágov. Oslabiť tkanivo čiapky a podporovať ruptúru plaku môže tiež apoptóza hladkých svalových buniek. V patologickoanatomických štúdiách sa konzistentne dokázala infiltrácia makrofágmi. V rupturovaných plakoch je obsah makrofágov 6- až 9-násobne vyšší než v stabilných plakoch. Charakterizuje ho prítomnosť aktivovaných T-lymfocytov v mieste ruptúry plaku, čo môže spôsobiť uvoľnenie rôznych cytokínov aktivujúcich makrofágy a podporujúcich proliferáciu hladkých svalových buniek (30). Tieto bunky môžu vytvárať proteázy, ktoré natravujú extracelulárnu hmotu. *In vitro* makrofágy indukujú rozpad kolagénu získaného z ľudských fibróznych čiapiek. Tento proces môžu blokovať inhibítory proteáz.

3.2 Koronárna trombóza

Ústrednú rolu trombózy v rozvoji AKS vo veľkom rozsahu potvrdzovali pitevné údaje (31, 32), ako aj angiografický a angioskopický dôkaz trombov v mieste lézie zodpovednej za AKS (33). K nášmu pochopeniu úlohy trombózy pri AKS prispeli aj detekcia markerov tvorby trombinu a aktivácie trombocytov (34) a dôkaz o zlepšení osudu pacienta pri použití antitrombotickej liečby.

Koronárna trombóza sa pri AKS obvyčajne vyvíja v mieste vulnerabilného plaku. Jadro bohaté na lipidy, ktoré sa obnaží po ruptúre plaku, je vysoko trombogénne a má vysoký obsah tkanivového faktora (35). Trombóza vzniká v mieste ruptúry alebo erózie plaku a môže zapríčiniť rýchle zmeny závažnosti stenózy, ktoré môžu spôsobovať subtotálnu alebo úplnú oklúziu cievy. Pri STEMI trombus obsahuje veľký podiel fibrínu a úplne uzatvára cievu, kým pri NSTEMI-ACS je bohatý na trombocyty a cievu uzatvára čiastočne alebo intermitentne.

Tranzitórne epizódy úplného alebo takmer úplného trombotického uzáveru a s nimi spojenú tranzitórnu ischémiu môže vysvetliť spontánna trombolýza. Trombus na mieste ruptúry plaku, bohatý na trombocyty, sa môže rozdrobiť na malé čiastočky, ktoré embolizujú v smere krvného prúdu a môžu upchávať arterioly a kapiláry. Tieto doštičkové emboly môžu zapríčiniť vznik malých oblastí nekróz myokardu zásobovaného cievou zodpovednou za AKS, a tým viesť k uvoľneniu markerov myokardiálnej nekrózy (31, 32).

3.3 Vulnerabilný pacient

K dispozícii je stále väčšie množstvo experimentálnych a klinických dôkazov, ktoré svedčia pre difúzny charakter nestabilných plakov u pacientov s AKS. U pacientov s AKS sa dokázali viacnásobné miesta ruptúry plaku bez intrakoronárnej trombózy alebo s ňou, spolu so zvýšenými hodnotami rozličných systémových markerov zápalu a trombózy, ako aj aktivácie koagulačného systému (36 – 38). Publikovali sa informácie, že k instabilite u týchto pacientov, vedúcej k trombotickým komplikáciám, prispievajú hypercholesterolémia, fajčenie tabaku a zvýšené hodnoty fibrinogénu.

Koncept rozsiahlej vulnerability má významné terapeutické dôsledky. Títo pacienti by totiž okrem stratégií fokálnej revaskularizácie mali dostávať aj systémové liečebné spôsoby cieleň na stabilizáciu vysokorizikového profilu, ktorý môže spôsobiť rekurenciu príhod.

3.4 Vazodilatačná dysfunkcia endotelu

Aj malé zmeny tonusu koronárnych tepien môžu výrazne ovplyvňovať krvné zásobovanie myokardu a spôsobovať nedostatočný prietok v pokoji alebo počas záťaže. Vazospazmy najčastejšie vznikajú na miestach aterosklerotických plakov, v blízkosti ktorých sa z trombocytov a intrakoronárnych trombov uvoľňujú lokálne vazokonstrikčné látky, ako sú serotonin, tromboxán A₂ a trombín. Ukázalo sa, že endotel je multifunkčný orgán a jeho integrita je podmienkou normálnej regulácie tonusu. Endotelová dysfunkcia je asociovaná s prognózou a demaskuje sa vazokonstrikciou indukovanou acetylcholínom a metacholínom (39, 40). Prototypom dynamickej koronárnej obštrukcie ako príčiny AKS je Prinzmetalova variantná angína, pri ktorej hlavný determinant náhleho zníženia prietoku predstavuje koronárny vazospazmus. Obvykle sa vyskytuje na miestach kritických alebo subkritických stenóz (41).

3.5 Akcelerovaná ateroskleróza

Rozhodujúcou spúšťajúcou udalosťou, ktorá pri akcelerovanej ateroskleróze vyvoláva proliferáciu hladkých svalových buniek, je pravdepodobne závažné poškodenie endotelu. Následne vzniká intenzívna aktivácia doštičiek a tvorba trombu, ktorá vedie k rýchlo progresujúcemu zúženiu koronárnej tepny. Angiografická štúdia u pacientov na čakacom zozname na perkutánnu koronárnu revaskularizáciu ukázala, že rýchla progresia preexistujúcich aterosklerotických stenóz je

pomerne bežná a riziko, ktoré sa spája s komplexnými stenózami, je vyššie než riziko asociované s hladkými léziami (42).

3.6 Sekundárne mechanizmy

Kritické zvýšenie myokardiálnej spotreby kyslíka na hodnoty prevyšujúce prah zásobovania, a tým aj vznik epizódy AKS s predchádzajúcou koronárnou stenózou či bez nej, môže zapríčiniť množstvo extrakardiálnych mechanizmov. Mechanizmy, ktoré sa spájajú so zvýšením spotreby kyslíka myokardom, predstavujú horúčka, tachykardia, tyreotoxikóza, hyperadrenergny stav, náhly emočný stres a zvýšený afterload ľavej komory (EK) (hypertenzia, aortálna stenóza). Na druhej strane, medzi faktory spojené so znížením dodávky kyslíka myokardu patria anémia, methemoglobiné-mia a hypoxémia. Ukázalo sa, že rozvoj AKS môžu vyvolať aj spúšťače faktory ako sú emočné rozrušenie, intenzívna telesná záťaž, nedostatok spánku alebo prejedenie (43).

3.7 Poškodenie myokardu

Patologickoanatomické štúdie u pacientov s NSTEMI-AKS poskytujú široké spektrum nálezov v myokarde zásobovanom cievou zodpovednou za AKS. Myokard môže byť normálny, ale môže obsahovať aj rôzne stupne nekrózy. U niektorých pacientov sa dokázali fokálne oblasti bunkovej nekrózy v myokarde zásobovanom cievou zodpovednou za AKS, ktoré sa pripísali opakovaným epizodám embolizácie trombu (31, 32). Ukázalo sa, že fokálnu nekrózu myokardu obklopujú oblasti zápalu (44). V klinickej praxi tieto drobné zmeny možno dokázať len ako eleváciu kardiálneho troponínu T (cTnT) alebo troponínu I (cTnI). Podľa dokumentu konsenzu ESC/AHA/ACC sa klasifikujú ako IM (5). Tento koncept má klinický význam, pretože má dôležité praktické dopady so zreteľom na krátkodobú prognózu a voľbu terapeutického režimu.

4. Diagnostika a stanovenie rizika

Diagnostika a riziková stratifikácia sú pri AKS úzko späté. Počas procesu stanovenia diagnózy a vylúčenia diferenciálnych diagnóz sa riziko opakovane prehodnocuje a slúži ako vodidlo pre terapeutický manažment. Pacienti s NSTEMI-AKS sa vyznačujú vysokým rizikom IM, rekurencie IM alebo smrti. Riziko sa nesmie chápať binárnym spôsobom, ale skôr ako kontinuum siahajúce od pacientov s vysokým rizikom až k pacientom s nízkym rizikom.

4.1 Klinický obraz a anamnéza

Klinický obraz NSTEMI-AKS zahŕňa široké spektrum príznakov. Tradične sa rozlišuje niekoľko klinických foriem:

- prolongovaná (> 20 min) anginózna bolesť v pokoji
- novovzniknutá (*de novo*) ťažká angína [trieda III klasifikácie Canadian Cardiovascular Society (CCS)]
- nedávna destabilizácia predtým stabilnej angíny s vlastnosťami aspoň CCS III (crescendová angína) alebo
- angína po IM

Prolongovaná bolesť sa pozoruje u 80 % pacientov, kým *de novo* alebo akcelerovaná angína sa vyskytuje u 20 % osôb (46). Treba si uvedomiť, že na základe symptómov nie je možné spoľahlivo odlíšiť medzi AKS s eleváciou segmentu ST a bez nej.

Typickým klinickým prejavom NSTEMI-AKS je retrosternálny tlak alebo ťažoba – „angína“. Vyžaruje do ľavého ramena, krku alebo sánky. Môže byť intermitentná s trvaním niekoľko minút, alebo tr-

valá. Tieto ťažkosti môžu byť sprevádzané inými príznakmi, ako napríklad potenie, nauzea, bolesť brucha, dýchavica a synkopa. Atypický obraz NSTEMI-AKS však nie je neobvyklý (47). Môže sa vyskytovať vo forme bolesti v epigastriu, akútnej dyspepsie, bodavej bolesti na hrudníku, bolesti na hrudníku pleurálneho charakteru alebo postupne progredujúcej dýchavice. Atypické ťažkosti sa častejšie pozorujú u mladších (25 – 40 rokov) a starších (> 75 rokov) pacientov, u žien a u pacientov s diabetom, chronickou renálnou insuficienciou alebo demenciou (47, 48). Neprítomnosť bolesti na hrudníku vedie k nedostatočnému rozpoznaní ochorenia a nedostatočnej liečbe (49). Diagnostické a terapeutické problémy vznikajú najmä vtedy, keď EKG je normálne alebo takmer normálne, ale aj v opačnom prípade, keď je EKG pri vstupnom vyšetrení patologické v dôsledku iného postihnutia, napríklad poruchy vnútrokomorového vedenia alebo hypertrofie LK (13).

Existujú určité charakteristiky vo vzťahu k symptómom, ktoré môžu podporovať diagnózu KCH a týmto smerom aj orientovať manažment. Exacerbácia príznakov pri fyzickej záťaži alebo ich vymiznutie v pokoji či po nitrátoch podporujú diagnózu ischemie. Symptómy v pokoji znamenajú horšiu prognózu než symptómy vyvolané len fyzickou záťažou. U pacientov s intermitentnými príznakmi môže mať takisto dopad na osud zvyšovanie počtu epizód, ktoré predchádzajú kľúčovej príhode. Prítomnosť tachykardie, hypotenzie alebo srdcového zlyhávania pri vstupnom vyšetrení je znakom zlej prognózy a vyžaduje si urýchlenú diagnostiku a manažment. Dôležité je identifikovať klinické okolnosti, ktoré môžu zhoršiť alebo vyvolať NSTEMI-AKS, ako sú anémia, infekcia, zápal, horúčka a metabolické alebo endokrinné (najmä tyroidálne) postihnutie.

Klasifikáciu nestabilnej angíny zaviedol Braunwald (50). Bola založená na závažnosti bolesti, okolnostiach, za ktorých sa objavovala, a vyvolávajúcich faktoroch spájaných s jej vznikom. Neskôr bola validovaná ako prognostický nástroj (51). Jej užitočnosť v klinických podmienkach sa však obmedzuje na konštatovanie, že pacienti s pokojovou bolesťou počas ostatných 48 hodín sú ohrození zvýšeným rizikom, a to najmä vtedy, ak majú zvýšenú hladinu troponínov (52).

Pri hodnotení symptomatického pacienta existuje niekoľko klinických nálezov, ktoré zvyšujú pravdepodobnosť diagnózy KCH, a tým aj NSTEMI-AKS. Patria medzi ne vyšší vek, mužské pohlavie a známa ateroskleróza v nekoronárnom cievnom riečisku, napríklad periférne alebo karotické tepnové ochorenie. Prítomnosť rizikových faktorov, najmä diabetes mellitus a renálnej insuficiencie, ako aj predchádzajúcej manifestácie KCH, t. j. IM v minulosti, perkutánnej koronárnej intervencie (PKI) alebo aorto-koronárneho by-passu (CABG) takisto zvyšuje pravdepodobnosť NSTEMI-AKS. Všetky vymenované faktory sú však nešpecifické a ich diagnostický prínos by sa nemal nadhodnocovať.

4.2. Diagnostické nástroje

4.2.1 Fyzikálne vyšetrenie

Fyzikálny nálež je často normálny. Znaky srdcového zlyhávania alebo hemodynamickej nestability musia nabádať lekára na urýchlenie diagnostiky a liečby pacienta. Dôležitým cieľom fyzikálneho vyšetrenia je vylúčiť nekoronárne príčiny bolesti na hrudníku a neischemické kardiálne ochorenia (napríklad pľúcnu embóliu, disekciu aorty, perikarditídu, chlopňové chyby) alebo potenciálne extrakardiálne príčiny, ako sú napríklad akútne pľúcne ochorenia (napríklad pneumotorax, pneumónia, pleurálny výpotok). V tomto zmysle môžu pomôcť určiť inú diagnózu, než je

NSTE-AKS, fyzikálne znaky ako tlakový rozdiel medzi hornými a dolnými končatinami, nepravidelný pulz, srdcové šelesty, treť šelest, palpačná bolestivosť alebo abdominálna rezistencia. Na vyvolávajúce faktory, ako sú anémia a tyreotoxikóza, môžu upozorniť ďalšie fyzikálne znaky, napríklad bledosť, zvýšené potenie alebo tremor.

4.2.2 Elektrokardiogram

Pri vyšetrení pacientov so supponovaným NSTEMI-AKS je diagnostickým nástrojom prvej línie 12-zvodový záznam EKG. Mal by sa získať do 10 minút od prvého kontaktu s kompetentným zdravotníkom po príchode pacienta na pohotovostnú ambulanciu a okamžite by ho mal zhodnotiť kvalifikovaný lekár (53). Nález perzistujúcej (> 20 min) elevácie segmentu ST svedčí pre STEMI, ktorý si vyžaduje odlišnú liečbu (2). V neprítomnosti elevácie segmentu ST je potrebné získať dodatočné záznamy pri ťažkostiach pacienta a porovnať ich s nálezom v asymptomatickom stave. Ak sú k dispozícii predchádzajúce záznamy EKG, porovnanie je osobitne dôležité u pacientov s pridruženým srdcovým postihnutím, napríklad hypertrofiou ľavej komory (LK) alebo predchádzajúcim IM. EKG by sa malo opakovať aspoň po šiestich a 24 hodinách a v prípade rekurencie bolesti na hrudníku alebo symptómov. EKG sa odporúča zaznamenať aj pred prepustením.

Zmeny segmentu ST a vlny T predstavujú indikátory nestabilnej KCH (21, 54). Počet zvodov, na ktorých je prítomná depresia segmentu ST a amplitúda depresie segmentu ST, naznačujú rozsah a závažnosť ischémie a korelujú s prognózou (55). Depresia segmentu ST $\geq 0,5$ mm (0,05 mV) v dvoch alebo viacerých susedných zvodoch v príslušnom klinickom kontexte poukazuje na NSTEMI-AKS a spája sa s prognózou (56). Malú (0,5 mm) depresiú segmentu ST môže byť v klinickej praxi ťažké odmerať. Relevantnejšia je depresia segmentu ST ≥ 1 mm (0,1 mV), ktorá súvisí s mortalitou a IM do jedného roka v rozsahu 11 %. (54). Depresia segmentu ST ≥ 2 mm znamená približne šesťnásobné zvýšenie rizika mortality (57). Depresia segmentu ST, kombinovaná s tranzitornou eleváciou segmentu ST, taktiež označuje vysokorizikóvu podskupinu (58).

Pacienti s depresiou segmentu ST sa vyznačujú vyšším rizikom následných kardiálnych príhod v porovnaní s pacientmi s izolovanou inverziou vlny T (> 1 mm) v zvodoch s predominantnými vlnami R. Títo pacienti majú zasa vyššie riziko ako pacienti s normálnym vstupným EKG. Niektoré štúdie považujú prognostickú hodnotu izolovanej inverzie vlny T za pochybnú. Napriek tomu však hlboká symetrická inverzia vln T v anteriórnych hrudných zvodoch sa často spája s významnou stenózou proximálnej časti ramus interventricularis anterior alebo hlavného kmeňa ľavej koronárnej tepny (59).

Treba myslieť na to, že úplne normálne EKG nevylučuje možnosť NSTEMI-AKS. V niekoľkých štúdiách malo približne 5 % pacientov s normálnym EKG, ktorí boli prepustení z pohotovostných oddelení, napokon akútny IM alebo nestabilnú angínu (60, 61). Bežnému 12-zvodovému EKG často uniká najmä ischémia z teritória ramus circumflexus, možno ju však zaznamenať v zvodoch V_4R a V_3R , ako aj v zvodoch V_7-V_9 . Počas atakov ischémie sa príležitostne objavujú aj tranzitórne epizódy blokády Tawarových ramienok.

Kontinuálne monitorovanie segmentu ST

Štandardné pokojové EKG dostatočne nepoukazuje na dynamický charakter koronárnej trombózy a myokardiálnej ischémie. Takmer dve tretiny všetkých ischemických epizód vo fáze instability sú klinicky nemé a tým sa aj s menšou pravdepodobnosťou zistia pomocou konvenčného EKG. Cenný diagnostický nástroj predsta-

vuje monitorovanie segmentu ST v reálnom čase pomocou počítača. Viaceré štúdie zistili, že u 15 – 30 % pacientov s NSTEMI-AKS sa vyskytujú tranzitórne epizódy odchýlok segmentu ST, a to najmä jeho depresia. Takíto pacienti sú vystavení vyššiemu riziku následných kardiálnych príhod. Monitorovanie segmentu ST pridáva nezávislú prognostickú informáciu k pokojovému EKG, troponínom a ďalším klinickým parametrom (62 – 65).

Ergometria a iné záťažové vyšetrenia

U pacientov, u ktorých pretrvávajú typická ischemická bolesť, by sa nemalo vykonávať žiadne záťažové vyšetrenie. Záťažové vyšetrenie má však prediktívnu hodnotu, a preto je prínosné pred prepustením u pacientov s nediagnostickým EKG za podmienky, že nie je prítomná bolesť, znaky srdcového zlyhávania a hodnoty biomarkerov sú normálne (pri opakovaných vyšetreniach). Včasné záťažové vyšetrenie má vysokú negatívnu prediktívnu hodnotu. Ukazovatele odrážajúce výkonnosť srdca poskytujú aspoň toľko prognostických informácií ako parametre ischémie. Najlepšiu prognostickú informáciu poskytuje kombinácia týchto parametrov (66).

4.2.3 Biochemické ukazovatele

V ostatných rokoch sa skúmali viaceré biomarkery, ktoré by mohli slúžiť na diagnostickú rizikovú stratifikáciu. Poukazujú na rozličné patofyziologické aspekty NSTEMI-AKS, napríklad minimálne myokardiálne bunkové poškodenie, zápal, aktiváciu doštičiek alebo neurohormonálnu aktiváciu. Pri posudzovaní dlhodobej prognózy zohrávajú významnú úlohu aj ukazovatele funkcie LK a obličiek alebo diabetes.

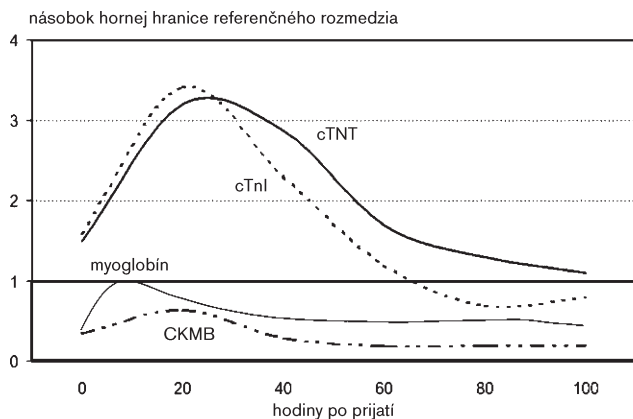
Markery myokardiálneho poškodenia

Preferovanými markermi myokardiálneho poškodenia sú cTnT alebo cTnI, pretože sú špecifickejšie a senzitivnejšie než tradičné kardiálne enzýmy, ako kreatínkináza (CK) alebo jej izoenzým MB (CK-MB). Myoglobín v tejto súvislosti nie je dostatočne senzitívny ani špecifický na to, aby umožnil zistenie poškodenia kardiomyocytov, a preto sa pri rutínnej diagnostike a rizikovej stratifikácii neodporúča (67).

Predpokladá sa, že zvýšenie hodnôt srdcových troponínov odráža ireverzibilnú nekrózu buniek myokardu, ktorá zvyčajne vzniká v dôsledku distálnej embolizácie trombov bohatých na doštičky z miesta ruptúrovaného plaku. V súlade s tým možno nazerať na troponíny ako na náhradný marker aktívnej tvorby trombu. V podmienkach ischémie myokardu (bolesť na hrudníku, zmeny segmentu ST) je podľa dokumentu konsenzu ESC/ACC/AHA (5), ktorý sa v súčasnosti reviduje, potrebné eleváciu troponínu označiť ako IM (68).

Troponíny sú najlepším markerom na predikciu krátkodobej (30-dňovej) prognózy so zreteľom na IM a smrť (69 – 72). Prognostická hodnota merania troponínu sa potvrdila aj v dlhodobej perspektíve (jeden rok a viac). Zvýšenie rizika asociované so elevovanými hodnotami troponínu má aditívny charakter a nezávisí od iných rizikových faktorov, ako sú napríklad zmeny EKG v pokoji alebo pri kontinuálnom monitorovaní či markery zápalovej aktivity (52, 71). Okrem toho je identifikácia osôb so zvýšenými hodnotami troponínu takisto užitočná pre výber najvhodnejšej liečby pacientov s NSTEMI-AKS (73 – 75).

U pacientov s IM sa začiatkové zvýšenie troponínov v periférnej krvi objavuje po troch až štyroch hodinách. V dôsledku proteolýzy kontraktilného aparátu môže hladina troponínov zostať zvýšená až dva týždne. Pri NSTEMI-AKS môže byť malá elevácia troponínov merateľná len počas 48 – 72 hodín (obrázok 2). Vysoká senzitivita



Obrázok 2 Příklad uvolňovania kardiomarkerov u pacienta s akútnym koronárnym syndrómom bez elevácie segmentu ST (tieňovaná oblasť znázorňuje normálne rozmedzie)

troponínových testov umožňuje odhalenie myokardiálneho poškodenia, ktoré sa nezistilo pomocou CK-MB, až u tretiny pacientov s klinickým obrazom NSTEMI-AKS. Zdá sa, že ľahká alebo stredne vysoká elevácia troponínov súvisí s najvyšším včasným rizikom u pacientov s NSTEMI-AKS (72).

Jediný negatívny výsledok vyšetrenia troponínov pri vstupnom vyšetrení pacienta v nemocnici nepostačuje na vylúčenie ich elevácie, pretože u mnohých pacientov možno zvýšenie troponínov zistiť až počas nasledujúcich hodín. S cieľom dokázať alebo vylúčiť myokardiálne poškodenie sú potrebné opakované odbory a vyšetrenia krvi 6 – 12 h po prijatí a pri každej ďalšej epizóde závažnej bolesti na hrudníku (76). Druhú vzorku možno vynechať v neprítomnosti akéhokoľvek iného suspektného nálezu, a to len vtedy, ak ostatná epizóda bolesti na hrudníku u pacienta prebehla viac než 12 hodín pred iníciaľným stanovením troponínov.

Dôležité je zdôrazniť, že elevácia troponínov môže byť dôsledkom aj iných život ohrozujúcich ochorení, ktoré sa prejavujú bolesťou na hrudníku, napríklad disekujúca aneuryzma aorty alebo pľúcna embólia a v diferenciálnej diagnostike je vždy potrebné na ne myslieť. Elevácia srdcových troponínov vzniká takisto v podmienkach myokardiálneho poškodenia bez súvislosti s koronárnym postihnutím (**tabuľka 3**). Odráža to senzitivitu tohto markera pre poškodenie kardiomyocytov a nemalo by sa to označovať ako falošná pozitivita. Skutočne „falošne pozitívne“ výsledky boli dokumentované v podmienkach skeletálnej myopatie alebo chronickej renálnej insuficiencie. Elevácia troponínov je častým nálezom pri sérovej koncentrácii kreatinínu > 221 $\mu\text{mol/l}$ v neprítomnosti dokázaného AKS a tiež sa spája s nepriaznivou prognózou (77, 78). Elevácie troponínov, ktoré nemožno vysvetliť, bývajú vzácné.

Zásadný rozdiel medzi troponínom T a troponínom I neexistuje. Odlišnosti vo výsledkoch štúdií sa vysvetľujú najmä nerovnakými inklúznymi kritériami, rozdielmi v systéme odberov vzoriek a používaním laboratórnych metód s rozdielnymi diagnostickými hraničnými hodnotami. Diagnostická hraničná hodnota stanovenia IM pomocou srdcových troponínov by sa mala odvodzovať od 99. percentilu hodnôt zdravých kontrolných jedincov podľa odporúčania Konsenzového výboru. Prijateľná odchýlka (variačný koeficient) pri 99. percentile hodnôt by pre každú vyšetrovaciu metódu mala byť $\leq 10\%$ (5). Každé laboratórium by malo pravidelne prehodno-

Tabuľka 3 Nekoronárne postihnutia s eleváciami troponínu (68)

Závažné kongestívne zlyhávanie srdca: akútne a chronické
Disekcia aorty, aortálna chlopňová chyba alebo hypertrofická kardiomyopatia
Kontúzia srdca, ablácia, kardiostimulácia, kardioverzia alebo endomyokardiálna biopsia
Zápalové ochorenia, napríklad myokarditída alebo extenzia endokarditídy/perikarditídy do myokardu
Hypertenzná kríza
Tachy- alebo bradyarytmie
Pľúcna embólia, ťažká pľúcna hypertenzia
Hypotyreóza
Syndróm apikálnej balónovitej dilatácie
Chronická alebo akútna dysfunkcia obličiek
Akútne neurologické ochorenie, napríklad NCMP alebo subarachnoidálne krvácanie
Infiltratívne ochorenia, napr. amyloidóza, hemochromatóza, sarkoidóza, sklerodermia
Lieková toxicita, napríklad adriamycín, 5-fluorouracil, Herceptin, hadie jedy
Popáleniny, ak postihujú > 30 % povrchu tela
Rabdomyolýza
Chorí v kritickom stave, najmä s respiračným zlyhaním alebo sepsou

covať rozpätie referenčných hodnôt vo svojich vlastných špecifických podmienkach.

Diagnóza NSTEMI-AKS by sa nikdy nemala stanoviť len na základe kardiálnych biomarkerov, ktorých eleváciu je potrebné interpretovať v súvislosti s ďalšími klinickými nálezmi.

Markery zápalovej aktivity

Z množstva zápalových markerov, ktoré sa skúmali v ostatnom desaťročí, sa v najväčšom rozsahu podrobil výskumu a do súvislosti s vyšším výskytom nepriaznivých príhod uviedol C-reaktívny proteín meraný vysokosenzitívnou metódou (hsCRP). Presný zdroj zvýšených hodnôt hsCRP u pacientov s NSTEMI-AKS ostáva nejasný. Za predpokladu, že myokardiálne poškodenie je zároveň významným zápalovým podnetom, akútny zápalový proces vyvolaný poškodením myokardu vyvolá chronický zápalový stav. Obe dve tieto javy môžu mať vplyv na dlhodobý osud pacienta pri NSTEMI-AKS.

K dispozícii sú presvedčivé dôkazy, že aj u pacientov s troponín-negatívnym NSTEMI-AKS predstavujú zvýšené hodnoty hsCRP prediktor dlhodobej mortality (> 6 mesiacov) (37, 71, 79, 80). Štúdia FRISC potvrdila, že mortalita súvisí so zvýšenými hodnotami hsCRP v čase sledovanej príhody a počas štyroch rokov stále narastá (36). Tento jav sa pozoroval aj vo veľkých súboroch pacientov poukázaných na plánovanú PKI (81). hsCRP však nemá vplyv na diagnostiku AKS.

Markery neurohumorálnej aktivácie

Neurohumorálnu aktiváciu srdca možno monitorovať pomocou stanovenia systémových hodnôt natriuretických peptidov, ktoré sa uvoľňujú zo srdca. Natriuretické peptidy – natriuretický peptid typu B (BNP) alebo jeho N-terminálny prohormónový fragment (NT-proBNP) – sú vysoko senzitivné a pomerne špecifické markery na detekciu dysfunkcie LK. K dispozícii je množstvo retrospektívnych údajov pre NSTEMI-AKS, ktoré ukazujú, že pacienti so zvýšenými koncentraciami BNP alebo NT-proBNP majú troj- až päťnásobne zvýšenú mortalitu oproti osobám s nižšími koncentraciami (82, 83). Hladina úzko súvisí s rizikom smrti dokonca aj po adjustácii na vek, triedu podľa Killipa a ejekčnú frakciu (EF) LK (71). Ukazuje sa, že koncentrácie, ktoré sa zistia niekoľko dní po nástupe symptómov, majú vyššiu prediktívnu hodnotu v porovnaní s koncentraciami na-

meranými pri prijatí (84, 85). Natriuretické peptidy sú užitočnými markermi na pohotovostných oddeleniach („centrálny príjem“) pri posudzovaní bolesti na hrudníku alebo dýchavice a dokázalo sa, že sú užitočné pri odlišení kardiálnych a nekardiálnych príčin dýchavice. Predstavujú však markery dlhodobej prognózy a ich význam pre vstupnú stratifikáciu rizika a tým aj pre voľbu iniciálnej terapeutickú stratégiu pri NSTE-AKS je obmedzený (86).

Ukazovatele funkcie obličiek

Narušená funkcia obličiek je silným nezávislým prediktorom dlhodobej mortality pacientov s AKS (71, 87, 88). Sérová koncentrácia kreatinínu je menej spoľahlivým indikátorom renálnej funkcie než klírens kreatinínu (CrCl) alebo glomerulárna filtrácia (GF), pretože ju ovplyvňuje množstvo faktorov, napríklad vek, hmotnosť, svalová hmota, rasa a rozličné lieky (89). Na zvýšenie presnosti hodnoty sérového kreatinínu ako náhradného ukazovateľa GF sa navrhlo niekoľko vzorcov, napríklad Cockcroftov-Gaultov (90) a skrátená rovnica Modification of diet in renal disease (MDRD) (91). Stupeň renálnej funkcie ovplyvňuje dlhodobú mortalitu, ktorá sa exponenciálne zvyšuje so znižovaním GF/CrCl. V porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek je pomer šancí (odds ratio, OR) pre smrť do jedného roka 1,76 pre ľahkú renálnu dysfunkciu, 2,72 pre stredne ťažkú a 6,18 pre ťažkú renálnu dysfunkciu (88) (pozrite časť 7.4. Chronické obličkové ochorenie).

Za náhradný marker renálnej funkcie, ktorý je lepší než odhad CrCl alebo GF, sa považuje cystatín C. Cystatín C je inhibítor cysteínových proteáz, ktorý vytvárajú všetky jadrové bunky konštantnou rýchlosťou a vylučujú ho do krvného obehu. Keďže má nízku molekulovú hmotnosť (13 kDa), voľne sa filtruje v glomeruloch. Bunky tubulov ho takmer úplne reabsorbujú a katabolizujú, nie však secerujú. Hodnoty cystatínu C sa ukázali ako spoľahlivé markery prognózy (95), aj keď ich stanovenie zatiaľ nie je všeobecne dostupné.

Novšie biomarkery

Pomocou biomarkerov, ktoré sú v súčasnosti rutinne k dispozícii, nie je možné identifikovať ako vysokorizikových značný podiel pacientov. V dôsledku toho sa v ostatných rokoch skúma veľké množstvo nových biomarkerov s cieľom stanoviť ich užitočnosť ako nástrojov diagnostiky a rizikovej stratifikácie v rámci doplnenia klasických markerov. Výskumu sa podrobuje niekoľko nových biomarkerov. Patria medzi ne markery oxidatívneho stresu (myeloperoxidáza) (96, 97), markery trombózy a zápalu (napríklad solubilný ligand CD40) (98, 99) alebo markery z proximálnej časti zápalovej kaskády, t. j. markery špecifické pre vaskulárny zápal. V retrospektívnych analýzach všetky dokázali svoju aditívnu hodnotu k troponínom, doposiaľ však neboli skúmané prospektívne a zatiaľ nie sú rutinne dostupné.

Multimarkový prístup

Keďže NSTE-AKS je komplexná príhoda, pre rizikovú stratifikáciu môže mať význam viacero markerov, ktoré majú jednotlivé patofyziologické dráhy. Je užitočné rozlišovať medzi ukazovateľmi akútneho rizika IM a dlhodobej mortality. Kombinované použitie markerov myokardiálnej nekrózy, zápalu, myokardiálnej a renálnej dysfunkcie a neurohumorálnej aktivácie by mohlo významne zvýšiť našu schopnosť správne určiť pacientov, ktorí sú ohrození vysokým rizikom kardiovaskulárnych príhod v budúcnosti. Viaceré štúdie ukázali, že multimarkový prístup zdokonaľuje rizikovú stratifikáciu (71, 79, 98).

V súčasnosti sa v rámci akútnej rizikovej stratifikácie pri príchode pacienta do nemocnice odporúča používať troponíny (cTnT alebo cTnI). CrCl, BNP alebo NT-proBNP stanovené súčasne

s troponínmi alebo v nasledujúcich dňoch umožnia odhad renálnej alebo myokardiálnej dysfunkcie s ich pridruženými dôsledkami pre liečbu a dlhodobý vývoj. Na zistenie zápalovej aktivity, ktorá zapríčiňuje dlhodobú mortalitu, je v súčasnosti rutinne dostupný len hsCRP.

Okamžité vyšetrenie biomarkerov pri lôžku pacienta (point-of-care)

Stanovenie diagnózy NSTE-AKS a zaradenie do rizikovej skupiny by sa malo vykonať čo najrýchlejšie (pozrite časť 8 Stratégie manažmentu). Prínos pre stanovenie diagnózy predstavuje okamžité vyšetrenie biomarkerov. Tieto testy možno vykonať priamo pri lôžku pacienta alebo v jeho blízkosti – napríklad na oddelení centrálneho príjmu, v centre na vyšetrenie bolesti na hrudníku alebo na jednotke intenzívnej starostlivosti (76, 100, 101). Okamžité testy na troponín pri lôžku pacienta by sa mali uplatniť vtedy, ak centrálny laboratórium nie je schopné konzistentne poskytovať výsledky vyšetrenia do 60 minút (102). Na odčítanie výsledkov týchto testov nie sú potrebné žiadne mimoriadne vedomosti či dlhobehjšie školenie. Preto ich môžu vykonávať rozliční členovia zdravotníckeho tímu po príslušnom zaškolení (103). Odčítavanie výsledkov týchto väčšinou kvalitatívnych vyšetrení sa vykonáva vizuálne, a preto závisí od pozorovateľa. Niektoré spoločnosti dodávajú aj optické odčítavacie prístroje pre podmienky centrálneho príjmu (104). Pri pretrvávajúcom podozrení na nestabilnú KCH by sa však testy s negatívnym výsledkom mali neskôr zopakovať a overiť prostredníctvom centrálného laboratória.

4.2.4 Echokardiografia a neinvazívne zobrazovacie metódy myokardu

Systolická funkcia LK je dôležitým prognostickým ukazovateľom u pacientov s ischemickou chorobou srdca. Dá sa ľahko a presne posúdiť pomocou echokardiografie. Skúsený vyšetrujúci môže počas ischemie jednoducho zistiť prechodnú lokalizovanú hypokinézu alebo akinézu segmentov LK a obnovenie normálnej hybnosti stien po ústupe ischemie. Okrem toho echokardiografia v rámci diferenciálnej diagnostiky umožní odlíšiť ďalšie ochorenia, ktoré by mohli prichádzať do úvahy, napríklad aortálnu stenózu, disekciu aorty, pľúcnu embóliu alebo hypertrofickú kardiomyopatiu (105). Preto by sa echokardiografia mala na centrálnom príjme používať rutinne.

Záťažová echokardiografia je užitočná u stabilizovaných pacientov, u ktorých prináša objektívny dôkaz ischemie a má rovnaké indikácie ako ostatné typy záťažových vyšetrení (106). Podobne možno v prípade dostupnosti využiť záťažovú scintigrafiu (107, 108) alebo magnetickú rezonanciu (MR) (109). MR umožňuje posúdiť viabilitu myokardu. Pokojová scintigrafia myokardu sa ukázala prínosná pri vstupnom hodnotení pacientov s obrazom bolesti na hrudníku bez zmien na EKG alebo bez dôkazu prebiehajúceho IM (110).

4.2.5 Zobrazenie koronárnej anatómie

Zobrazovacie vyšetrenia poskytujú jedinečnú informáciu o prítomnosti a závažnosti koronárnej choroby. Zlatý štandard stále predstavuje konvenčná invazívna koronarografia.

Pacienti s viaccievny koronárnym postihnutím a pacienti so stenózou hlavného kmeňa ľavej koronárnej tepny majú najvyššie riziko závažných kardiálnych príhod (111). Angiografické zhodnotenie charakteru a lokalizácie lézie zodpovednej za AKS a ďalších lézií je nevyhnutné, ak sa uvažuje o revaskularizácii. Komplexné, dlhé, ťažko kalcifikované lézie, angulácie a extrémna tortuozita ciev sú ukazovateľmi vysokého rizika. Najvyššie riziko sa spája

Tabuľka 4 Kardiálne a nekardiálne ochorenia, ktoré môžu imitovať akútne koronárne syndrómy bez elevácie segmentu ST

Kardiálne	Pulmonálne	Hematologické	Vaskulárne	Gastrointestinálne	Ortopedické
myokarditída	pľúcna embólia	kosáčikovitá anémia	disekcia aorty	spazmus ezofágu	cervikálna diskopatia
perikarditída	pľúcny infarkt		aneurizma aorty	ezofagitída	fraktúra rebra
myoperikarditída	pneumónia		koarktácia aorty	peptický vred	poranenie/zápal svalu
kardiomyopatia	pleuritída		cerebrovaskulárne ochorenie	pankreatitída	kostochondritída
chlopňová chyba	pneumotorax			cholecystitída	
apikálna balónikovitá dilatácia (syndróm tako-tsubo)					

s prítomnosťou defektu cievnej náplne, ktorý svedčí pre tvorbu intrakoronárneho trombu.

Počítačová tomografia srdca (CT) v súčasnom stave vývoja nemôžno odporúčať ako zobrazovaciu metódu pri NSTE-AKS pre jej suboptimálnu diagnostickú presnosť. V blízkej budúcnosti môže rýchly technický rozvoj priniesť zlepšenie diagnostickej presnosti a viesť k prehodnoteniu použitia tohto nástroja v rozhodovacom procese (112). Navyše, vzhľadom na vysokú pravdepodobnosť PKI, sa v prípade použitia CT ako prvej diagnostickej metódy stráca čas a pacient sa vystavuje nadbytočnému ožarovaniu a použitiu kontrastnej látky.

MR sa zatiaľ neuplatnila ako diagnostická metóda na koronárne tepny. Počas hospitalizácie môže byť užitočná snád len na kvantifikáciu poškodenia myokardu alebo vylúčenie myokarditídy (109). CT alebo MR však možno indikovať na zistenie diferenciálnych diagnóz, napríklad pľúcnej embólie alebo disekcie aorty.

4.3 Diferenciálna diagnostika

NSTE-AKS môže imitovať viacero kardiálnych aj nekardiálnych ochorení (tabuľka 4).

Základné ochorenia, ako hypertrofická kardiomyopatia a chlopňová chyba (t. j. aortálna stenóza, aortálna regurgitácia), možno spájať s typickými príznakmi NSTE-AKS, so zvýšenými hodnotami kardiálnych biomarkerov a zmenami na EKG (113). Keďže niektorí pacienti s týmito ochoreniami majú aj KCH, diagnostický proces býva zložitý.

S bolesťou na hrudníku, ktorá pripomína typickú angínu, môže byť spojená myokarditída, perikarditída alebo peri-myokarditída rozličnej etiológie. Tieto ochorenia možno spájať aj so vzostupom hodnôt kardiálnych biomarkerov, zmenami EKG a poruchami hybnosti stien. Často im predchádza horúčkovité ochorenie chrípkového charakteru so symptómami pochádzajúcimi z horných dýchacích ciest. Na druhej strane, infekcie, najmä horných dýchacích ciest, NSTE-AKS často predchádzajú alebo ho sprevádzajú (114). Definitívnu diagnózu myokarditídy alebo peri-myokarditídy častokrát možno stanoviť len v priebehu hospitalizácie.

NSTE-AKS môžu často napodobňovať nekardiálne život ohrozujúce stavy. Spomedzi nich sa s dýchavicou, bolesťou na hrudníku, zmenami EKG, ale aj so zvýšením hladiny kardiálnych biomarkerov, ktoré sa podobajú na NSTE-AKS, spája pľúcna embólia (115). V rámci diagnostiky sa odporúča RTG hrudníka, CT alebo MR angiografia pľúcnych tepien, perfúzna scintigrafia pľúc a vyšetrenie D-dimérov v krvi. Ďalším ochorením, ktoré je potrebné vziať do úvahy ako významnú diferenciálnu diagnózu, je disekcia aorty. NSTE-AKS môže byť komplikáciou disekcie aorty, ak disekcia postihne aj koronárne tepny. Pri nediagnostikovanej disekcii aorty môžu v súčasnosti používané liečebné metódy zhoršiť stav pacienta a spôsobiť fatálne následky. EKG zmeny, poruchy hybnosti stien komôr a vzostup kardiálnych biomarkerov môže sprevádzať

aj náhlu cievnu mozgovú príhodu (NCMP) (116). Naopak, ischémia myokardu sa vo vzácnych prípadoch môže prejavovať jednotlivými atypickými príznakmi, ako sú napríklad bolesť hlavy a vertigo.

4.4 Rizikové skórovacie systémy

Vo veľkých populáciách pacientov bolo vyvinutých a validovaných niekoľko systémov rizikovej stratifikácie. V klinickej praxi sú užitočné len jednoduché systémy rizikového skóre.

Rizikové skóre GRACE (8, 117, 118) je založené na veľkých ne-selektovaných populáciách medzinárodného registra s úplným spektrom pacientov s AKS. Rizikové faktory s nezávislou prediktívnou silou sa odviedli pre hospitalizačnú mortalitu (118) a pre úmrtia po prepustení do šiesteho mesiaca (8). Do výpočtu sú zahrnuté jednoduché hodnotiteľné klinické, EKG a laboratórne premenné, ako napríklad vek, srdcová frekvencia, systolický krvný tlak, sérová koncentrácia kreatinínu, trieda podľa Killipa pri prijatí, prítomnosť depresie segmentu ST a zvýšené hladiny kardiálnych biomarkerov, ako aj zastavenie srdca. Tieto modely boli validované v registri GRACE a štúdiu GUSTO-2B, ako aj externe v populácii z Mayo Clinic, Kanadskom registri AKS a portugalskom registri. Modely GRACE majú veľmi dobrú diskriminačnú silu. Ich komplexnosť si však na odhad rizika pri lôžku pacienta vyžaduje špeciálne nástroje (grafy, tabuľky alebo počítačové programy). Počítačový alebo PDA softvér je voľne dostupný na internetovej stránke <http://www.outcomes.org.grace>. Podľa rizikového skóre GRACE boli vytvorené tri rizikové kategórie (tabuľka 5). Na základe priamych porovnaní (119) sa rizikové skóre GRACE odporúča prednostne aplikovať v rámci klasifikácie v každodennej klinickej praxi pri prijatí a prepustení pacienta.

Rizikové skóre TIMI (120) je odvodené z populácie štúdie TIMI-11B a bolo validované u pacientov v štúdiách TIMI-11B

Tabuľka 5 Mortalita počas hospitalizácie a do šesť mesiacov v kategóriách nízkeho, stredného a vysokého rizika v populáciách registrov podľa rizikového skóre GRACE (8, 117)

Kategória rizika (tercily)	Rizikové skóre GRACE	Nemocničné úmrtia (%)
Nízke	≤ 108	< 1
Stredné	109 – 140	1 – 3
Vysoké	> 140	> 3
Riziková kategória (tercily)	Rizikové skóre GRACE	Úmrtia po prepustení, do šesť mesiacov (%)
Nízke	≤ 88	< 3
Stredné	89 – 118	3 – 8
Vysoké	> 118	> 8

Kalkulácie sa nachádzajú na stránke <http://www.outcomes.org.grace>

a ESSENCE, ako aj externe, napríklad v populácii Mayo Clinic, štúdií TIMI 3 a v portugalských registroch. Rizikové skóre TIMI sa aplikovalo pri analýze účinnosti terapie v rôznych rizikových skupinách. Je menej presné pri predikcii príhod, jeho jednoduchosť ho však robí užitočným a široko akceptovaným. Skóre FRISC je založené na podobných ukazovateľoch a bolo odvodené z jednoročného osudu v štúdií FRISC-2 (121). Ide o jediné rizikové skóre, ktoré opakovane dokázalo schopnosť identifikovať pacientov s dlhodobým prospechom včasnej invazívnej liečebnej stratégie v randomizovanej štúdií (122). Rizikové skóre PURSUIT sa zakladá na populácii štúdie PURSUIT a bolo validované externe v Kanadskom registri AKS, populácii Mayo Clinic a v portugalskom registri (123). Umožňuje samostatnú rizikovú stratifikáciu u pacientov s nestabilnou angínou a NSTEMI. Je to komplexný model s vysokou diskriminačnou schopnosťou, avšak slabou kalibráciou v Kanadskom registri AKS.

Odporúčania pre diagnostiku a rizikovú stratifikáciu

- Diagnostika a krátkodobá riziková stratifikácia NSTEMI-AKS by sa mala zakladať na kombinácii klinickej anamnézy, symptómov, EKG, biomarkerov a hodnoty rizikového skóre (I-B).
- Posudzovanie rizika jednotlivca je dynamický proces, ktorý je potrebné aktualizovať podľa vývoja klinickej situácie.
 - EKG by sa malo vykonať do 10 minút po prvom kontakte so zdravotníckym zariadením a okamžite by ho mal zhodnotiť skúsený lekár (I-C). Treba zaznamenať aj doplnkové zvody (V_3R a V_4R , V_7 - V_9). EKG je potrebné opakovať v prípade rekurencie symptómov, ďalej o šesť a 24 hodín a pred prepustením z nemocnice (I-C).
 - Nevyhnutné je ihneď odobrať krv na stanovenie troponínu (cTnT alebo cTnI). Výsledok by mal byť k dispozícii do 60 minút (I-C). Ak je výsledok vstupného vyšetrenia negatívny, test treba zopakovať o 6 – 12 hodín.
 - Potrebné je stanoviť overené rizikové skóre (napríklad GRACE) s cieľom posúdenia vstupného a následného rizika (I-B).
 - Na vylúčenie/potvrdenie diferenciálnych diagnóz sa odporúča echokardiogram (I-C).
 - U pacientov bez rekurencie bolesti, s normálnym EKG nálezom a negatívnym výsledkom troponínu sa pred prepustením odporúča neinvazívne záťažové vyšetrenie na detekciu indukovateľnej ischémie (I-A).
- V rizikovej stratifikácii je potrebné zohľadniť tieto prediktory dlhodobej mortality alebo IM (I-B):
 - klinické ukazovatele: vek, srdcová frekvencia, krvný tlak, trieda podľa Killipa, diabetes predchádzajúci IM. Respektíve KCH
 - EKG ukazovatele: depresia segmentu ST
 - laboratórne markery: troponíny, GF/CrCl/cystatín C, BNP/NT-proBNP, hsCRP
 - nálezy zo zobrazovacích vyšetrení: nízka EF, postihnutie hlavného kmeňa, trojcievne postihnutie
 - výsledok rizikového skóre

5. Liečba

Terapeutické možnosti opísané v tejto časti sú založené na dôkazoch z početných klinických štúdií alebo metaanalýz.

Rozoberajú sa štyri kategórie akútnej liečby: antiischemické látky, antikoagulanty, protidoštičkové lieky a koronárna revaskularizácia. Terapeutický prístup sa všeobecne zakladá na tom, či pacient má byť liečený len medikamentózne, alebo má byť poukázaný

aj na koronarografiu a revaskularizáciu. Mnohé terapeutické možnosti sa hodnotili pred viac než dvadsiatimi rokmi a testovali sa len v špecifických podskupinách pacientov. Odporúčania berú tieto okolnosti na zreteľ.

5.1 Antiischemické látky

Tieto lieky znižujú spotrebu kyslíka myokardom (znížením srdcovej frekvencie, znížením krvného tlaku alebo kontraktility LK) alebo indukujú vazodilatáciu.

5.1.1 Betablokátory

Dôkazy pre priaznivé účinky betablokátorov pri nestabilnej angíne sú založené na obmedzenom množstve údajov z randomizovaných štúdií, patofyziologických úvahách a na extrapolácii skúseností pri stabilnej angíne a STEMI. Betablokátory kompetitívne inhibujú myokardiálne účinky cirkulujúcich catecholamínov. Primárne priaznivé vplyvy betablokátorov pri NSTEMI-AKS súvisia s ich účinkom na beta-1 receptory, čo znižuje spotrebu kyslíka myokardom.

Dve dvojito zaslepené randomizované štúdie porovnávali betablokátory s placebom pri nestabilnej angíne (124, 125). Metaanalýza poukázala na to, že liečba betablokátorom sa spája s 13 % znížením relatívneho rizika progresie do STEMI (126). Hoci v týchto pomerne malých štúdiách sa nedokázal významný účinok na mortalitu pri NSTEMI-AKS, výsledky možno extrapolovať z väčších randomizovaných štúdií s betablokátorami u pacientov s neselektovaným IM (127).

Pri NSTEMI-AKS sa betablokátory odporúčajú, ak nie sú prítomné kontraindikácie. Obvykle ich pacienti dobre znášajú. Vo väčšine prípadov postačuje perorálna liečba. Cieľová srdcová frekvencia pri dobrom terapeutickom účinku by sa mala pohybovať v rozmedzí medzi 50 až 60/min. Pacientom s významne narušeným predsieňovo-komorovým vedením alebo s anamnézou astmy či akútnej dysfunkcie LK by sa betablokátory podávať nemali.

5.1.2 Nitráty

Použitie nitrátov pri nestabilnej angíne sa do veľkej miery zakladá na patofyziologických úvahách a klinickej skúsenosti. Terapeutický benefit nitrátov a podobných liekových skupín, napríklad sydnonimínov, súvisí s ich účinkom na periférnu a koronárnu cirkuláciu. Hlavný terapeutický prospech je pravdepodobne dôsledkom venodilatačného účinku, ktorý vedie k poklesu preloadu myokardu a koncovdiastolického objemu LK, čo spôsobuje zníženie spotreby kyslíka myokardom. Nitráty okrem toho dilatujú normálne, ale aj aterosklerotické koronárne tepny a podporujú koronárny kolaterálny obeh.

Štúdie s nitrátmi pri nestabilnej angíne boli malé a observačné (128 – 130). Randomizované, placebom kontrolované štúdie, ktoré by potvrdili prospešné účinky tejto liekovej skupiny na zmiernenie symptómov alebo zníženie počtu významných nepriaznivých kardiálnych príhod, nie sú k dispozícii. Údaje týkajúce sa najlepšieho spôsobu podania nitrátov (intravenózne, sublinguálne alebo topické) a optimálnej dávky a trvania liečby sú len ojedinelé (131, 132).

Podanie nitrátov možno zvážiť v neprítomnosti kontraindikácií u pacientov s NSTEMI-AKS, ktorí si vyžadujú hospitalizáciu. Dávka by sa mala titrovať smerom nahor až do ústupu symptómov (angína alebo dýchavica), ak sa však neobjavia vedľajšie účinky (najmä bolesť hlavy alebo hypotenzia). Limitáciu použitia nitrátov predstavuje fenomén tolerancie, ktorý súvisí s podanou dávkou aj s trvaním liečby. Ak sú symptómy pod kontrolou, intravenózne nitráty možno nahradiť neparenterálnymi alternatívami so zodpovedajúcimi beznitrátovými intervalmi. Inú možnosť predstavuje použitie látok podobných nitrátom, ako sú sydnonimíny alebo aktivátory draslíkových kanálov.

Liečba donormi oxidu dusnatého (nitráty a sydnonimíny) je kontraindikovaná u pacientov, ktorí užívajú inhibítory fosfodiesterázy-5 (sildenafil, vardenafil, tadalafil) kvôli riziku rozsiahlej vazodilatácie a poklesu tlaku v prípade ich súčasného podania.

5.1.3 Blokátory vápnikového kanála

Blokátory vápnikového kanála sú vazodilatačné látky. Niektoré z nich sa okrem toho vyznačujú významnými priamymi účinkami na atrio-ventrikulárne vedenie a srdcovú frekvenciu. Existujú tri podtriedy blokátorov vápnikových kanálov, ktoré sú chemicky odlišné a majú rozdielne farmakologické účinky: dihydropyridíny (napríklad nifedipín), benzotiazepíny (napríklad diltiazem) a fenylalkylamíny (napríklad verapamil). Látky z jednotlivých tried sa navzájom odlišujú stupňom vazodilatačnej schopnosti, znižovania kontraktility myokardu a spomaľovania atrio-ventrikulárneho (AV) vedenia. Nedihiropyridíny môžu vyvolať AV blokádu. Nifedipín a amlodipín spôsobujú najvýraznejšiu periférnu artériovú dilatáciu, kým vazodilatačný účinok diltiazemu je najnižší. Všetky podtriedy zapríčínujú koronárnu vazodilatáciu s obdobným rozsahom.

Existujú len malé randomizované štúdie, ktoré sa zaoberali blokátormi vápnikového kanála pri NSTEMI-AKS. Všeobecne poukazujú na účinnosť pri zmiernení príznakov, ktorá je podobná betablokátorom (133, 134). Štúdia HINT, najväčšia randomizovaná štúdia, porovnávala nifedipín a metoprolol v 2 x 2-faktoriálovom dizajne (125). Hoci sa nepozorovali žiadne štatisticky významné rozdiely, pri použití nifedipínu bol v porovnaní s placebom prítomný trend smerom k zvýšenému riziku IM alebo rekurentnej angíny, kým liečba metoprololom alebo kombináciou oboch liekov sa spájala so znížením výskytu týchto príhod.

Priaznivý účinok po prepustení ostáva do istej miery kontroverzný (135, 136). Metaanalýza účinkov blokátorov vápnikového kanála na smrť alebo nefatálny IM pri nestabilnej angíne pectoris naznačuje, že táto trieda liekov nezabraňuje vzniku akútneho IM ani neznižuje mortalitu (137). Niekoľko analýz súhrnných údajov z observačných štúdií poukazuje najmä na to, že krátkoúčinný nifedipín by sa mohol spájať s nepriaznivým účinkom na mortalitu u pacientov s KCH, ktorý závisí od dávky (138, 139). Na druhej strane, z jednej štúdie existuje dôkaz pre protektívnu úlohu diltiazemu pri NSTEMI (140).

Blokátory vápnikového kanála, a to najmä dihydropyridíny, predstavujú liek voľby pri vazospastickej angíne.

5.1.4 Nové lieky

V ostatných rokoch sa skúmajú nové antianginózne lieky s rozličnými mechanizmami účinku. Ivabradín selektívne inhibuje primárny pacemakerový prúd v sínusovom uzle a môže sa používať u pacientov, u ktorých je kontraindikovaný betablokátor (141). Trimetazidín vykazuje metabolické účinky bez hemodynamických zmien (142). Ranzolazín pôsobí antianginózne prostredníctvom inhibície neskorého sodíkového prúdu (143). V štúdií MERLIN-TIMI 36 nebol účinný pri znížení výskytu významných kardiovaskulárnych príhod (92). Nikorandil má vlastnosti podobné nitrátom. V štúdií IONA nikorandil významne redukoval výskyt primárneho zloženého ukazovateľa (koronárna smrť, nefatálny IM alebo neplánovaná hospitalizácia pre stenokardie) u pacientov s chronickou stabilnou angínou (144). V podmienkach NSTEMI-AKS testovaný nebol.

Odporúčania pre antiischemické látky

- Betablokátory sa odporúčajú v neprítomnosti kontraindikácií, a to najmä u pacientov s hypertenziou alebo tachykardiou (I-B).

- Intravenózne alebo perorálne nitráty v akútnom manažmente anginózných epizód účinne zmierňujú symptómy (I-C).
- Blokátory vápnikového kanála vyvolávajú symptomatickú úľavu u pacientov, ktorí už užívajú nitráty a betablokátory. Sú užitočné u pacientov, u ktorých sú kontraindikované betablokátory, a v podskupine pacientov s vazospastickou angínou (I-B).
- Nifedipín alebo iný dihydropyridín by sa nemal používať, ak sa súčasne nepodáva aj betablokátor (III-B).

5.2. Antikoagulancia

Antikoagulancia sa používajú v liečbe NSTEMI-AKS s cieľom inhibovať tvorbu alebo aktivitu trombinu, čím sa znižuje výskyt príhod v dôsledku trombov. Existuje jasný dôkaz, že antikoagulancia je účinná, ak sa pridá k inhibícií doštičiek, a že kombinácia týchto dvoch spôsobov liečby je účinnejšia než každá liečba osve (145, 146). Pri použití všetkých antikoagulancií sa zvyšuje riziko krvácania. Rizikové faktory krvácania sú dobre definované (pozrite časť 6.1. Krvácavé komplikácie). Pri NSTEMI-AKS sa skúmali viaceré antikoagulancia, ktoré účinkujú na rôznych úrovniach koagulačnej kaskády:

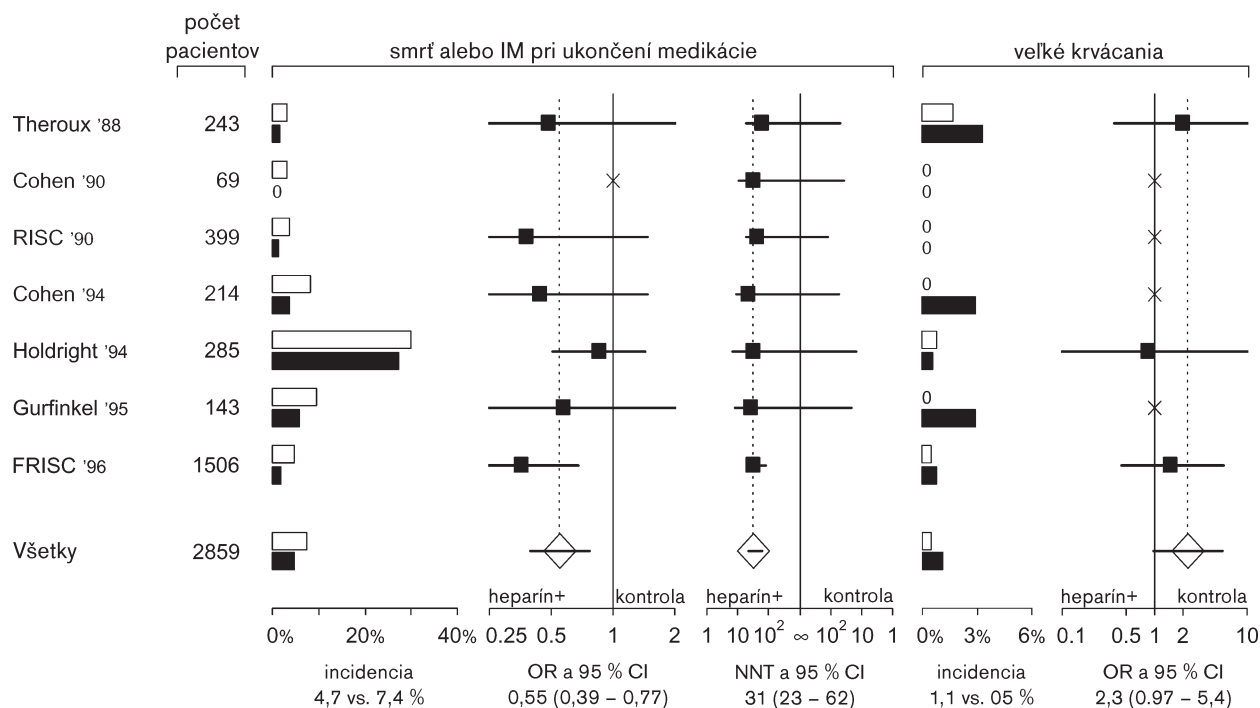
- nefrakcionovaný heparín (NFH) vo forme intravenózneho infúzie
- heparíny s nízkou molekulovou hmotnosťou (LMWH) vo forme subkutánnej injekcie
- fondaparín vo forme subkutánnej injekcie
- priame inhibítory trombinu (DTI) vo forme intravenózneho infúzie
- antagonisti vitamínu K (AVK) v perorálnej forme

5.2.1 Nefrakcionovaný heparín

Farmakológia

NFH je heterogénna zmes polysacharidových molekúl s molekulovou hmotnosťou v rozsahu od 2 000 do 30 000 (väčšinou 15 – 18 000) Da. Tretina molekúl, ktoré sa nachádzajú v štandardnom preparáte NFH, obsahuje pentasacharidovú sekvenciu, ktorá sa viaže na antitrombín a urýchľuje inhibíciu faktora Xa antitrombínom. Inhibícia faktora IIa si vyžaduje, aby sa heparín naviazal naraz na trombín a antitrombín a premostil ich. Toto možno dosiahnuť jedine vtedy, ak reťazce obsahujúce pentasacharidovú sekvenciu majú dĺžku aspoň 18 sacharidových jednotiek. Vtedy sú dostatočne dlhé, aby mohli vytvoriť mostík k faktoru IIa. NFH sa slabšie absorbuje subkutánnou cestou, preto sa uprednostňuje intravenóznym spôsobom podania. Terapeutické okno je úzke, čo si vyžaduje časté sledovanie aktivovaného parciálneho tromboplastínového času (aPTT). Optimálna cieľová hodnota je 50 – 75 s, čo zodpovedá 1,5 – 2,5-násobku hornej hranice referenčného rozmedzia. Pri vyšších hodnotách aPTT rastie riziko krvácavých komplikácií bez ďalšieho priaznivého antitrombotického účinku. Pri hodnotách aPTT nižších než 50 s je antitrombotický účinok obmedzený a počet ischemických príhod sa neznižuje. Odporúča sa prispôbiť dávku NFH hmotnosti, pričom iníciačný bolus predstavuje 60 – 70 IU/kg, maximálne 5 000 IU, s následnou infúziou v dávke 12 – 15 IU/kg/h, maximálne 1 000 IU/h. Tento systém podávania sa v súčasnosti odporúča ako režim, ktorým sa s najväčšou pravdepodobnosťou dosiahnu cieľové hodnoty aPTT (145, 146).

Udržiavanie dobre kontrolovanej antikoagulácie u pacientov s NSTEMI-AKS pomocou infúzie NFH je ťažké. Hlavnou príčinou je, že klinický stav sa obvykle upraví v priebehu prvých 24 hodín a pacienti sa mobilizujú či dokonca odchádzajú do ambulantnej starostlivosti. Antikoagulačný účinok NFH sa stráca rýchlo, do niekoľkých hodín po prerušení. Počas prvých 24 hodín po ukončení liečby



Obrázok 3 Smrť, infarkt myokardu a veľké krvácania pri ukončení podávania štúdiovej medikácie v randomizovaných štúdiách s nefrakcionovaným heparínom/nízkomolekulovým heparínom (plné obdĺžniky) oproti kontrole (prázdne obdĺžniky)
NNT – počet pacientov, ktorých je potrebné liečiť, aby sa zabránilo jednej príhode, OR – pomer šancí, CI – konfidenčný interval

je prítomné riziko reaktívácie koagulačného procesu. Prechodne preto hrozí zvýšené riziko rekurencie, a to napriek súčasnej liečbe kyselinou acetylsalicylovou (aspirínom) (147).

Terapeutické účinky

Súhrnná analýza šiestich štúdií, ktoré skúmali NFH oproti placebo alebo neliečeným kontrolným jedincom, ukázala signifikantnú redukciu rizika smrti a IM o 33 % (OR 0,67, 95 % CI 0,45 – 0,99, $p = 0,045$) (148). Prakticky za celý priaznivý účinok zodpovedala redukcia rizika IM. Keď sa k tejto analýze súhrnných údajov pripočítajú údaje zo štúdie FRISC, ktorá porovnávala LMWH s placebom, redukcia rizika je dokonca ešte väčšia (obrázok 3). V štúdiách porovnávajúcich kombináciu NFH s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) oproti samotnej ASA pri NSTEMI-AKS sa pozoroval trend smerom k priaznivému účinku kombinácie NFH a ASA, avšak za cenu zvýšenia rizika krvácania. Skutočnosť, že po prerušení podávania NFH nastáva rekurencia príhod, vysvetľuje, že tento priaznivý účinok nepretrváva dlhodobo, ak pacient nie je revaskularizovaný pred prerušením NFH (148 – 150) (obrázok 3).

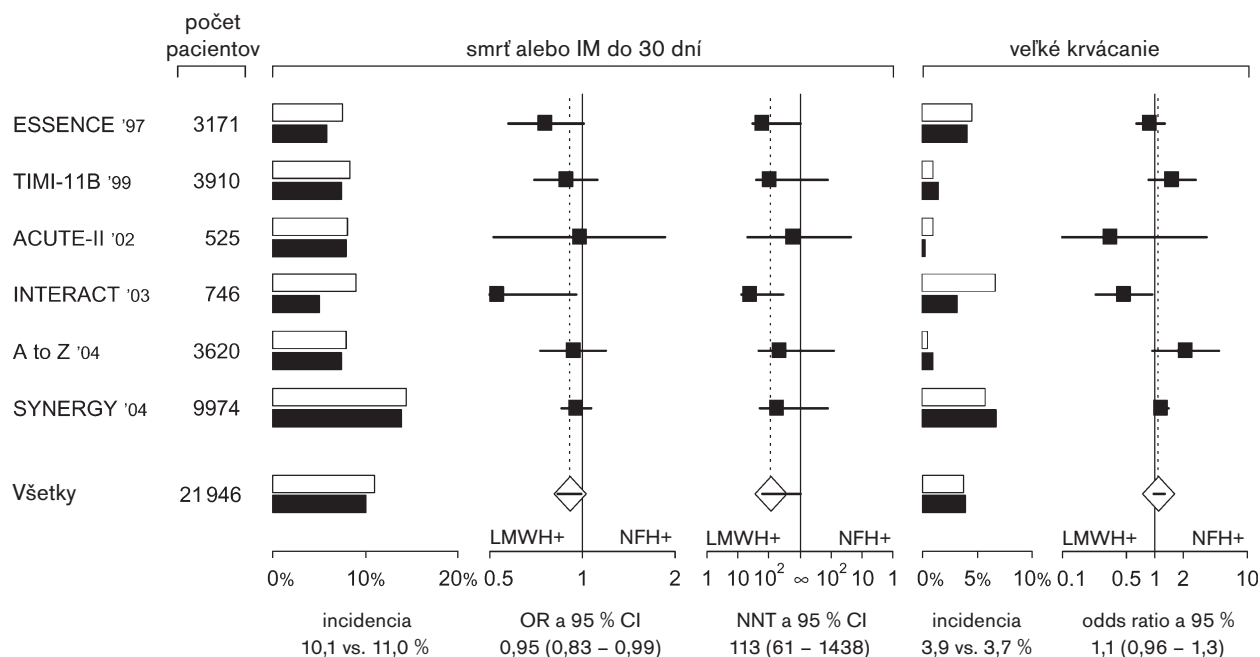
5.2.2 Heparín s nízkou molekulovou hmotnosťou

Farmakológia

LMWH predstavuje triedu látok odvodených od heparínu, ktorých molekulová hmotnosť sa pohybuje v rozmedzí od 2 000 do 10 000 Da. LMWH majú v porovnaní s NFH farmakologické výhody. Viazu sa na antitrombín prostredníctvom pentasacharidovej sekvencie. To predstavuje základ aktivity anti-Xa. Aktivita anti-IIa je nižšia než pri NFH a závisí od molekulovej hmotnosti látky, pričom

so stúpajúcou molekulovou hmotnosťou aktivita anti-IIa sa zvyšuje. Výhodami LMWH sú takmer úplná absorpcia po subkutánnom podaní, menšia miera väzby na bielkoviny, nižšia aktivácia doštičiek, a preto lepšie predvídateľný vzťah medzi dávkou a účinkom (145, 146). Navyše v porovnaní s NFH je pri použití LMWH menšie riziko trombocytopenie indukovanej heparínom (HIT) v dôsledku slabšej interakcie s doštičkovým faktorom 4 (PF4) (pozrite časť 6.2 Trombocytopenia). LMWH sa aspoň čiastočne vylučujú obličkovou cestou. Sú kontraindikované pri renálnej insuficiencii s $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ (v niektorých krajinách, napríklad USA, sa v prípade renálnej insuficiencie odporúča redukcia dávky; pozrite časť 7.4. Chronické obličkové ochorenie).

Dávky LMWH používané pri NSTEMI-AKS sa upravujú podľa telesnej hmotnosti a dosahujú rovnaké hodnoty ako dávky používané pri liečbe venózne tromboembólie (VTE), ktoré sú zasa vyššie než dávky používané na prevenciu hlbkej venózne trombozy (HVT). Pri NSTEMI-AKS sa LMWH obvyčajne aplikujú subkutánne každých 12 hodín, aby sa zabránilo riziku neadekvátnej hodnoty anti-Xa počas liečby (149, 151 – 155). Pre vysokorizikových pacientov bol vyslovený návrh aplikovať aj iniciálny intravenózný bolus (151). Podľa štúdií pri VTE sa za terapeutické rozmedzie aktivity anti-Xa považuje 0,6 – 1,0 IU/ml, pričom neexistuje jednoznačný vzťah medzi aktivitou anti-Xa a klinickými výsledkami. Ak aktivita anti-Xa presahuje 1,0 IU/ml, zvyšuje sa riziko krvácania (145, 146). V štúdií TIMI-11A, kde bola dávka enoxaparínu 1,5 mg/kg dvakrát denne, sa aktivita anti-Xa u pacientov s významnými hemorágiami pohybovala v rozmedzí 1,8 – 2,0 IU/ml. Nadmerná krvácanosť si vyžiadala zníženie dávky (156). Pri bežných dávkach používaných v súčasnosti nie je nevyhnutné monitorovať aktivitu anti-Xa, s výnimkou osobitných skupín pacientov, napríklad s renálnou insuficienciou a obezitou.



Obrázok 4 Smrť, infarkt myokardu a veľké krvácania do 30 dní v randomizovaných štúdiách s enoxaparínom (plné obdĺžniky) oproti nefrakcionovanému heparínu (prázdne obdĺžniky)
NNT – počet pacientov, ktorých je potrebné liečiť, aby sa zabránilo jednej príhode, OR – pomer šanci

V liečbe možno pokračovať aj dlhšie bez imobilizácie pacienta (153, 157). To umožňuje podávať liečbu až do rozhodnutia o včasnej koronarografii (153). Keďže pri prolongovanej liečbe sa nedokázala zlepšená ochrana pred rekurenciou ischemických príhod a vyskytovalo sa viac krvácaní, pri prepustení z nemocnice sa odporúča podávanie LMWH ukončiť (157). Riziko krvácania pri LMWH súvisí s dávkou a narastá s vyšším vekom, ženským pohlavím, nižšou telesnou hmotnosťou, zníženou renálnou funkciou a intervenčnými výkonmi (146).

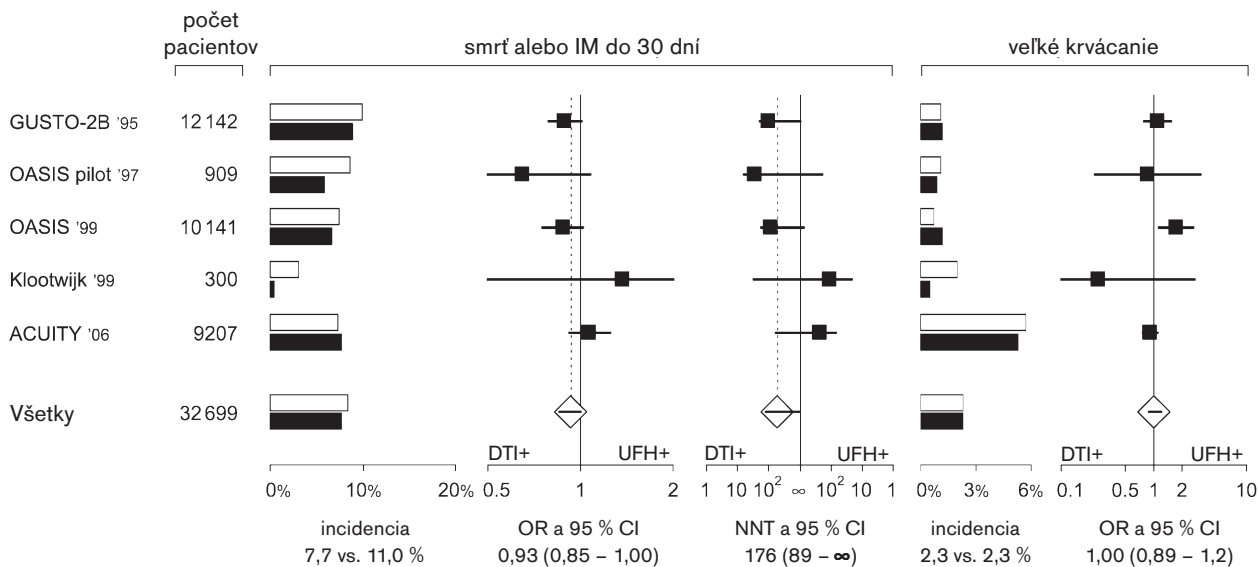
Terapeutické účinky

Účinnosť LMWH u pacientov liečených ASA s NSTEMI-ACS sa hodnotila oproti placebo v štúdií FRISC (157) s dalteparínom v dávke 120 U/kg dvakrát denne a v ďalšej malej štúdií (158). Výsledky ukázali podstatnú redukciu rizika smrti a IM asociovanú s miernym zvýšením rizika krvácania. Viaceré štúdie hodnotili účinnosť a bezpečnosť jednotlivých LMWH v porovnaní s NFH. Dalteparín a nadroparín sa u pacientov liečených ASA ukázali rovnako účinné a bezpečné ako NFH (155, 159). Dalteparín sa ukázal účinnejší u troponín-pozitívnych pacientov než u troponín-negatívnych (160). Enoxaparín sa porovnával s NFH vo viacerých štúdiách. V štúdiách ESSENCE a TIMI-11B sa nepodporovala invazívna stratégia, a teda podiel pacientov s revaskularizáciou bol v porovnaní so súčasnou praxou v oboch štúdiách nižší (151, 152).

Súhrnná analýza oboch štúdií potvrdila významnú redukciu rizika smrti a IM na konci sledovaného obdobia, ktorá sa dosiahla za cenu významného vzostupu malých (nie však veľkých) krvávacích komplikácií. V štúdiách INTERACT a ACUTE-2 sa porovnával režim s enoxaparínom a eptifibatidom alebo tirofibanom oproti režimu s NFH s eptifibatidom alebo tirofibanom u pacientov liečených ASA (161 – 163). Tieto dve štúdie nemali dostatočnú silu na to, aby definitívne potvrdili, či režim s enoxaparínom má lepšiu účinnosť

a bezpečnosť než režim s NFH. V štúdií A to Z sa ukázalo, že režim enoxaparín s tirofibanom nie je horší než režim s NFH a tirofibanom (161). SYNERGY bola najväčšia štúdia, ktorá testovala enoxaparín oproti NFH pri súčasnom prístupe s vysokým podielom invazívnych výkonov, použitia PKI/revaskularizácie, implantácie stentov, ako aj aktívnej protidoštičkovej liečby ASA, klopidoogrelom a vysokým podielom inhibítorov glykoproteínového receptora IIb/IIIa (GP IIb/IIIa). Zaradených bolo do nej 10 027 vysokorizikových pacientov, ktorí podstúpili včasné diagnostické vyšetrenie, respektíve revaskularizáciu a z ktorých 76 % pred randomizáciou dostalo antikoagulanciá. V zmysle smrti alebo IM do 30 dní sa nepozorovali žiadne významné rozdiely (14,0 vs. 14,5 %, OR 0,96; 95 % CI 0,86 – 1,06, p = n. s.) medzi enoxaparínom a NFH (164). Pri enoxaparíne sa vyskytovalo viac krvácaní so štatisticky významným nárastom veľkých krvácaní podľa TIMI (9,1 vs. 7,6 %, p = 0,008), avšak nesignifikantne zvýšeným výskytom závažného krvácania podľa GUSTO (2,7 vs. 2,2 %, p = 0,08) a potreby transfúzie (17,0 vs. 16,0 %, p = 0,16).

Metaanalýza týchto šiestich štúdií, ktorá zahŕňala spolu 21 946 pacientov, ukázala nesignifikantné rozdiely medzi týmito dvoma látkami v úmrtiach do 30 dní (3,0 vs. 3,0 %, OR 1,00, 95 % CI 0,85 – 1,17, p = n. s.) (165). Pozorovalo sa významné zníženie kombinovaného cieľového ukazovateľa smrti alebo IM do 30 dní u pacientov liečených enoxaparínom oproti pacientom liečeným NFH (10,1 vs. 11,0 %, OR 0,91, 5 % CI 0,83 – 0,99). *Post hoc* analýza podskupín poukázala na významnú redukciu úmrtí alebo IM do 30 dní u pacientov liečených enoxaparínom, ktorí pred randomizáciou neužívali NFH, oproti skupine liečenej NFH (8,0 vs. 9,4 %, OR 0,81, 95 % CI 0,70 – 0,94). Sedem dní po randomizácii sa nepozorovali rozdiely v potrebe krvných transfúzií (7,2 vs. 7,5 %, OR 1,01, 95 % CI 0,89 – 1,14) alebo vo výskyte významných krvácaní (4,7 vs. 4,5 %, OR 1,04, 95 % CI 0,83 – 1,30) v celkovej populácii, ani u pacientov, ktorí pred randomizáciou neužívali žiadnu anti-koagulačnú liečbu (obrázok 4).



Obrázok 5 Smrť, infarkt myokardu a veľké krvácania do 30 dní v randomizovaných štúdiách s priamymi inhibítormi trombínu (plné obdĺžniky) oproti nefrakcionovanému heparínu/nízkomolekulovému heparínu (prázdné obdĺžniky)
NNT – počet pacientov, ktorých je potrebné liečiť, aby sa zabránilo jednej príhode, OR – pomer šancí (pre štúdiu ACUITY sú uvedené ramená s nefrakcionovaným heparínom/nízkomolekulovým heparínom a bivalirudínom s inhibítormi GP IIb/IIIa ako základnou liečbou). Zložený cieľový ukazovateľ okrem toho obsahuje neplánovanú revaskularizáciu.)

Terapeutické účinky

Intravenózna priama inhibícia trombínu hirudínom sa porovnávala s infúziou NFH za monitorovania aPTT vo viacerých rozsiahlych randomizovaných štúdiách. V metaanalýze zahŕňajúcej všetky tieto štúdie sa pri použití hirudínu vyskytlo významne menej príhod v porovnaní s podávaním NFH (149, 177, 178) (**obrázok 5**). Počas dlhodobého sledovania sa však tieto rozdiely neudržali. Použitie hirudínu ako primárnej liečby NSTE-AKS sa navyše spájalo s vyšším výskytom krvácania (1,7 vs. 1,3, OR 1,28, 95 % CI 1,06 – 1,55) (177), a preto jeho podávanie v tejto indikácii nebolo schválené. V jednej štúdii v podmienkach PKI bivalirudín v porovnaní s NFH významne znižoval výskyt významných nežiaducich kardálnych príhod (smrť, IM alebo opakovaná revaskularizácia) (6,2 vs. 7,9 %, OR 0,78 %, CI 0,62 – 0,99, p = 0,039) a krvácania (3,5 vs. 9,3 %, OR 0,34, 95 % CI 0,26 – 0,45, p < 0,001 pre bivalirudín vs. NFH) počas siedmich dní (179). Nedávno sa ukázalo, že bivalirudín spolu s prechodne podávanými inhibítormi GP IIb/IIIa nie je menej cenný než NFH spolu s inhibítormi GP IIb/IIIa pri ochrane pred ischemickými príhodami počas PKI, pričom však vykazuje významne nižší výskyt veľkých krvávacích komplikácií (2,4 vs. 4,1 %, p < 0,001 pre bivalirudín vs. NFH spolu s inhibítormi GP IIb/IIIa) (180,181). Bivalirudín sa v súčasnosti odporúča ako alternatívne antikoagulans pri urgentnej a elektívnej PKI (182). Hirudín, bivalirudín a argatroban sa používajú na liečbu HIT komplikovanej trombotickými príhodami (183 – 185).

ACUITY bola randomizovaná otvorená štúdia zahŕňajúca 13 819 pacientov s NSTE-AKS so stredným až vysokým rizikom, u ktorých sa plánovala invazívna stratégia (186, 187). Vopred špecifikované boli tri primárne 30-dňové cieľové ukazovatele, pričom niektoré z nich obsahovali nie príliš tvrdé komponenty: zložená ischémia (smrť z akejkoľvek príčiny, IM alebo neplánovaná revaskularizácia pre ischémiu), veľké krvácanie (bez vzťahu k aorto-koro-

nárnemu by-passu) a „čistý“ klinický výsledok (zložená ischémia alebo veľké krvácanie). Definíciu veľkého krvácania spĺňalo intrakraniálne alebo intraokulárne krvácanie, hemorágia v mieste vpichu, ktorá si vyžadovala intervenciu, hematóm s priemerom > 5 cm, pokles hemoglobínu > 4 g/dl bez manifestného krvácania alebo > 3 g/dl v prítomnosti manifestného krvácania, reoperácia pre krvácanie alebo transfúzia. Niektoré prvky definície, napríklad hematóm s priemerom > 5 cm, sa nepoužili v žiadnej inej definícii veľkého krvácania a mohli vytvoriť priestor na potenciálne skreslené hodnotenie v nezaslepenej štúdii.

Pacienti sa randomizovali do jedného z troch nezaslepených terapeutických skupín: štandardná kombinovaná liečba pomocou NFH alebo LMWH s inhibítormi GP IIb/IIIa (kontrolné rameno) (n = 4 603), bivalirudín s inhibítormi GP IIb/IIIa (n = 4 604) alebo sám bivalirudín (n = 4 612). Vytvorila sa vopred špecifikovaná hypotéza noninferiority s hranicou 1,25, aby bolo možné porovnať relatívnu účinnosť dvoch skúšobných ramien oproti kontrolnému ramenu vo vzťahu k zloženému cieľovému ukazovateľu ischémie. V dvoch ramenách s inhibítormi GP IIb/IIIa boli pacienti randomizovaní na podanie inhibítora GP IIb/IIIa buď ešte pred príchodom do katetrizačného laboratória, alebo pri potrebe PKI až po koronarografii. Randomizácia bola stratifikovaná na predliečenie klopido- grelom, ktorý sa pred PKI podal u 62,3 % pacientov. Koronarografia sa vykonala u 98,9 % pacientov, PKI u 56,3 % a CABG u 11,1 % pacientov, kým 32,6 % pacientov neabsolvovalo žiaden revaskularizačný výkon. Naznažoval sa žiaden významný rozdiel medzi štandardným NFH/LMWH spolu s inhibítormi GP IIb/IIIa a kombináciou bivalirudínu s inhibítormi GP IIb/IIIa v zloženom ukazovateli ischémie do 30 dní (7,3 vs. 7,7, RR 1,07, 95 % CI 0,92 – 1,23, p = 0,39) alebo pri veľkých krvácaniach (5,7 vs. 5,3 %, RR 0,93, 95 % CI 0,78 – 1,10, p = 0,38). Bivalirudín sám ukázal noninferioritu voči štandardnej liečbe NFH/LMWH kombinovanej

s inhibítormi GP IIb/IIIa, čo sa týka zloženého cieľového ukazovateľa ischemie (7,8 vs. 7,3 %, RR 1,08, 95 % CI 0,93 – 1,24, $p = 0,32$ pre bivalirudín samotný vs. NFH/LMWH spolu s inhibítormi GP IIb/IIIa), avšak so signifikantne nižším výskytom veľkých krvácaní (3,0 vs. 5,7 %, RR 0,53, 95 % CI 0,43 – 0,65, $p < 0,001$ pre bivalirudín sám vs. NFH/LMWH spolu s inhibítormi GP IIb/IIIa). Preto výskyt 30-dňového čistého výsledku bol signifikantne nižší (10,1 vs. 11,7 %, RR 0,86, 95 % CI 0,77 – 0,94, $p = 0,015$) pri bivalirudíne samotnom než pri NFH/LMWH spolu s inhibítormi GP IIb/IIIa. Treba zdôrazniť, že v štúdií ACUTY asi 41 % pacientov nemalo zvýšené hodnoty troponínu. Preto v dvoch skupinách, kde sa NFH/LMWH alebo bivalirudín kombinovali s inhibítormi GP IIb/IIIa, mohlo byť prítomné zvýšené riziko krvácania bez akéhokoľvek priaznivého účinku na ischemickú stránku u troponín-negatívnych pacientov. Táto skutočnosť mohla zvýhodniť skupinu liečenú samotným bivalirudínom. Liečebné účinky monoterapie bivalirudínom vo vzťahu k čistému klinickému výsledku boli konzistentné vo väčšine vopred špecifikovaných skupín, vrátane pacientov, ktorí mali pozitívne výsledky vyšetrenia biomarkerov, pacientov podstupujúcich PKI, pacientov, ktorí boli randomizovaní na okamžitú alebo odloženú liečbu inhibítormi GP IIb/IIIa a pacientov, ktorí nepodstúpili včasnú koronarografiu. Napriek tomu, u pacientov, ktorí pred PKI neboli predliečení klopidoogrelom, sa pozoroval významne zvýšený výskyt zloženého cieľového ukazovateľa ischemie (9,1 vs. 7,1 %, RR 1,29, 695 % CI 1,03 – 1,63) pri bivalirudíne samotnom v porovnaní s NFH/LMWH spolu s inhibítormi GP IIb/IIIa, s hranične významnou interakciou ($p = 0,054$) medzi predliečením klopidoogrelom a účinkom bivalirudínu samotného. Nedostatočná účinnosť u pacientov, ktorí nie sú predliečení klopidoogrelom, svedčí pre to, že potentná protidoštičková liečba pri PKI ostáva nevyhnutnosťou. Tento záver je v súlade s výsledkami štúdie ISAR-REACT 2, ktoré poukazujú na to, že inhibítory GP IIb/IIIa pridané k ASA s klopidoogrelom majú priaznivý účinok u troponín-pozitívnych pacientov s NSTEMI-AKS (188). V retrospektívnom pohľade by hranice noninferiority v zmysle zloženého ukazovateľa ischemie mohli byť príliš voľné a neboli v súlade s prístupom, ktorý odporúča reguláciu orgány (189 – 197).

Redukcia rizika krvácania pri podaní bivalirudínu samotného v porovnaní s NFH/LMWH spolu s inhibítormi GP IIb/IIIa bola významná vo všetkých podskupinách okrem pacientov poukázaných na CABG. Zníženie výskytu krvácania pri samotnom bivalirudíne sa pri 30-dňovom sledovaní nepremietlo do redukcie rizika smrti alebo ischemických príhod, ako sa to pozorovalo v štúdií OASIS-5.

5.2.5 Antagonisty vitamínu K

Antagonisty vitamínu K (AVK) uplatňujú svoj antikoagulačný účinok prostredníctvom interferencie s metabolizmom vitamínu K v pečeni, čo spôsobuje tvorbu čiastočne karboxylovaných a dekarboxylovaných proteínov so zníženou koagulačnou aktivitou. Ich terapeutické účinky sa pozorujú až po 3 – 5 dňoch liečby. Táto liečba preto nie je prínosná v akútnej fáze NSTEMI-AKS. Aby sa udržala antikoagulačná účinnosť bez zvýšeného rizika krvácania, v podmienkach IM sa vyžaduje laboratórne sledovanie protrombínového času s cieľovými hodnotami *international normalized ratio* (INR) v rozmedzí 2,0 – 3,0 (198). Úroveň antikoagulácie si vyžaduje kontinuálne monitorovanie, pretože ju ovplyvňujú viaceré potraviny-vo-liekov a liekovo-liekové interakcie. Liečba pomocou AVK, a to najmä kombinácia AVK s ASA, sa ukázala účinnejšia než ASA samotná v dlhodobej prevencii smrti, re-IM a NCMP (199), avšak s nebezpečenstvom vyššieho rizika veľkých krvácaní (200). Lepšiu

účinnosť a bezpečnosť AVK v kombinácii s ASA oproti ASA samotnej možno dosiahnuť len vtedy, ak sa dosiahne dobrá kompliance pacienta (201). V súčasnosti kombinácie ASA s klopidoogrelom pri NSTEMI-AKS sa AVK používajú najčastejšie v prítomnosti iných indikácií antikoagulácie, napríklad fibrilácii predsiení alebo po implantácii mechanickej srdcovej chlopňovej náhrady.

Optimálnu antitrombotickú liečbu po PKI u pacientov, ktorí naďalej užívajú antikoagulačnú liečbu, napríklad pre fibriláciu predsiení, je ešte potrebné definovať. Podávanie ASA/klopidoogrelu pacientom, ktorí už užívajú AVK, zvyšuje riziko krvácania, kým poskytnutie protidoštičkovej liečby zvyšuje riziko trombotických príhod, a to najmä po implantácii stentu. Prerušenie podávania AVK naproti tomu zvyšuje riziko tromboembolických príhod. Nie sú k dispozícii údaje z randomizovaných štúdií, ktoré by objasnili optimálnu liečbu u týchto pacientov a vykonateľnosť takýchto štúdií je otázná. Preto sú terapeutické rozhodnutia naďalej potrebné prijímať na individuálnej báze. Mali by brať do úvahy údaje o kľúčových faktoroch, vrátane rizika krvácania a tromboembólie. Na základe skúseností z klinickej praxe sa zdá, že kombinácia protidoštičkových látok a AVK u starších pacientov spôsobuje len mierny nárast rizika krvácania – za podmienky, že možno dosiahnuť prísnu kontrolu INR (200, 202). (Pozrite časť 5.3.4. Rezistencia na protidoštičkové lieky/liekové interakcie, kde sú uvedené odporúčania pre kombináciu AVK s duálnou protidoštičkovou liečbou). U pacientov s aktívnou liečbou AVK, ktorí majú AKS, by sa iniciácia podávania antikoagulancií odporúčaná počas akútnej fázy (NFH, LMWH, fondaparinux alebo bivalirudín) mala odložiť, kým nie je známa hodnota INR. Liečba by sa nemala začínať, kým INR nie je $< 2,0$. Odstránenie antikoagulácie podávaním vitamínu K sa neodporúča, ak nie je nevyhnutné pre krvácanie-ve komplikácie.

5.2.6 Antikoagulancia počas perkutánnej koronárnej intervencie pri akútnych koronárnych syndrómoch bez elevácie segmentu ST

Použitie inhibície doštičiek ASA a systémová antikoagulácia NFH predstavuje štandard starostlivosti pri PKI od jej začiatkov (182). Súčasný odporúčanie, založené na empirickom dôkaze, je podávať NFH ako intravenózný bolus 100 IU/kg alebo v prípade podávania inhibítorov GP IIb/IIIa 50 – 60 IU/kg (182). Účinnosť NFH sa monitoruje pomocou ACT. Vzťah medzi ACT a výskytom klinických príhod, ako aj skutočný prínos monitorovania ACT ostávajú kontroverzné.

V podmienkach plánovanej PKI sa priama inhibícia trombínu pomocou bivalirudínu a dočasnej infúzie inhibítora GP IIb/IIIa ukázala ako minimálne rovnako účinná a asociovaná s nižším rizikom krvácania než NFH/LMWH spolu s inhibítormi GP IIb/IIIa (181). Okrem toho bivalirudín počas PKI sa porovnával s NFH/LMWH alebo bivalirudínom spolu s inhibítormi GP IIb/IIIa v štúdií ACUTY. Ako už bolo uvedené, pri podávaní samotného bivalirudínu v porovnaní s NFH/LMWH alebo s bivalirudínom spolu s inhibítormi GP IIb/IIIa sa pozorovalo významné zníženie rizika krvácania, avšak so signifikantne vyšším výskytom ischemických príhod u pacientov, ktorí neboli predliečení klopidoogrelom (187).

So zreteľom na to, že väčšina údajov a dôkazov v podmienkach PKI sa doteraz nazhromaždila pre NFH a bivalirudín – vrátane prípadov NSTEMI-AKS, v rámci prvej voľby možno odporúčať ľubovoľný z týchto liekov, ak je pacient okamžite poukázaný do katetrizačného laboratória kvôli život ohrozujúcemu stavu alebo re-

fraktérnej ischémii či angíne (pozrite časť 8 – Stratégie manažmentu).

V podmienkach PKI sa používajú viaceré LMWH, najviac údajov sa však získalo s používaním enoxaparínu (164, 203). Až donedávna sa kvôli nedostatku klinických štúdií odporúčalo pacientom liečeným enoxaparínom, ktorých odoslali do katetrizačného laboratória, pridať NFH (152). Novšie údaje ukázali, že ak sa PKI vykoná do 6 – 8 hodín po ostatnej subkutánnej dávke enoxaparínu, pridať NFH nie je potrebné. Po 6 – 8 hodinách sa odporúča dodatočný intravenózný bolus enoxaparínu v dávke 0,3 mg/kg.

Enoxaparín ako antitrombotická látka (1 mg/kg dvakrát denne) sa porovnával s NFH v podmienkach PKI v 4 687 prípadoch NSTEMI-AKS v štúdií SYNERGY. Nezaznamenal sa rozdiel vo výsledkoch počas PKI alebo po nej pri použití jednotlivých látok (NFH či heparín). Pri podaní enoxaparínu bol však v porovnaní s NFH prítomný silný trend smerom k zvýšenému krvácaniu (veľké krvácania podľa TIMI bez vzťahu k CABG), ktorý bol snád zvýraznený postrandomizačnou skríženou (crossover) antitrombotickou liečbou (164). Nedávna štúdia (STEEPLE), do ktorej bolo zaradených 3 258 pacientov podstupujúcich elektívnu PKI, naznačuje, že nižšie dávky enoxaparínu môžu byť prijateľnejšie, vzhľadom na krvácanie (205).

Enoxaparín a fondaparínux sa použili v podmienkach PKI u 6 239 pacientov v štúdií OASIS-5 (176). Zaznamenalo sa signifikantne vyššie riziko komplikácií v mieste vpichu (8,1 vs. 3,3 %, RR 0,41, 95 % CI 0,33 – 0,51, $p < 0,001$) pri enoxaparíne než pri fondaparínuxe. Katérový trombus sa vyskytoval významne častejšie pri fondaparínuxe (0,4 vs. 0,9 %, RR 2,25, 95 % CI 1,64 – 7,84, $p = 0,001$ pre enoxaparín vs. fondaparínux). Podľa protokolu štúdie OASIS-5 dostali pacienti odoslani do katetrizačného laboratória viac než šesť hodín po ostatnej injekcii enoxaparínu prídavnú dávku NFH. V skupine s fondaparínuxom sa NFH nepridával. To mohlo v skupine s enoxaparínom zabezpečiť protektívny účinok proti tvorbe katérového trombu. Vyšší výskyt katérového trombu nemal žiaden vplyv na výskyt koronárnych komplikácií v súvislosti s PKI (8,6 vs. 9,5 %, RR 1,11, 95 % CI 0,94 – 1,29, $p = 0,21$) pre enoxaparín vs. fondaparínux a nemal významný vplyv na výskyt klinických príhod počas deviatich dní. Periprocedurálne komplikácie v zmysle smrti, IM, NCMP a významného krvácania sa vyskytovali významne častejšie pri enoxaparíne v porovnaní s fondaparínuxom (20,6 vs. 16,6 %, RR 0,81, 95 % CI 0,73 – 0,90, $p = 0,001$) po deviatich dňoch, ako aj po 30 dňoch (11,7 vs. 9,5 %, RR 0,81, 95 % CI 0,70 – 0,93, $p = 0,0004$ pre enoxaparín vs. fondaparínux).

Okrem štúdie OASIS-5 sa fondaparínux v podmienkach PKI použil tiež v štúdiách ASPIRE a OASIS-6 (166, 174, 176). Katérový trombus sa pozoroval aj v štúdií OASIS-6 v podmienkach primárnej PKI pri STEMI (166). Tvorba katérového trombu bola v štúdií OASIS-5 znížená a v štúdií OASIS-6 eliminovaná podaním NFH pred PKI alebo počas nej. V štúdií OASIS-5 prídanie NFH k fondaparínuxu nezvýšilo riziko krvácania, avšak na potvrdenie bezpečnosti tejto kombinácie je potrebný väčší súbor pacientov (206). Kým nebudú k dispozícii nové údaje, platí, že ak sa fondaparínux začal podávať pred výkonom, je k nemu potrebné počas PKI pridať NFH v štandardnej dávke (bolus 50 – 100 IU/kg).

Odporúčania pre antikoaguláciu

- U všetkých pacientov sa k protidoštičkovej liečbe odporúča pridať antikoagulanciá (I-A).
- Antikoaguláciu je potrebné zvoliť podľa rizika ischemických aj krvávacích príhod (I-B) (pozrite aj časť 6.1. Krvávacé kompli-

kácie, časť 7.4. Chronické obličkové ochorenie a časť 7.5. Anémia).

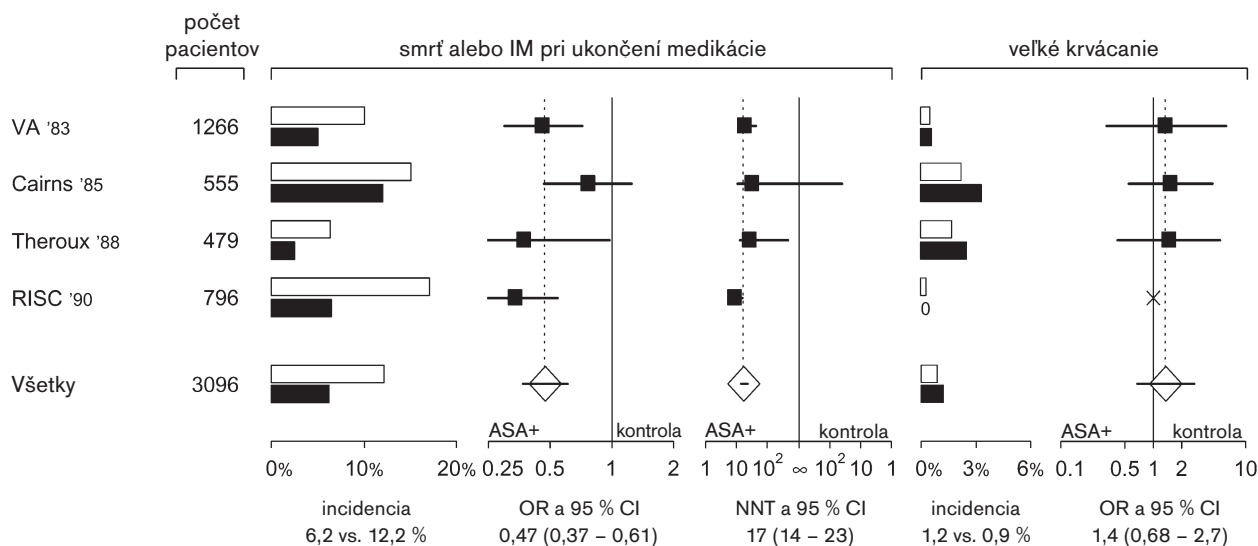
- K dispozícii je niekoľko antikoagulancií, a to NFH, LMWH, fondaparínux a bivalirudín. Volba závisí od iniciálnej stratégie (pozrite časť 8 Stratégie manažmentu: urgentná invazívna, včasná invazívna alebo konzervatívna) (I-B).
- Pri urgentnej invazívnej stratégii je potrebné okamžite začať podávať NFH (I-C), enoxaparín (IIa-B) alebo bivalirudín (I-B).
- V situácii, ktorá nie je urgentná: kým sa nerozhodlo medzi včasnou invazívnou alebo konzervatívnou stratégiou (pozrite časť 8 Stratégie manažmentu) platí, že:
 - Na základe najpriaznivejšieho pomeru účinnosti a bezpečnosti sa odporúča fondaparínux (I-A) (pozrite 5.2.3 Inhibítory faktora Xa a 6.1 Krvávacé komplikácie).
 - Enoxaparín, ktorý má menej priaznivý pomer účinnosti a bezpečnosti ako fondaparínux, by sa mal používať len v prípade nízkeho rizika krvácania (IIa-B).
 - Keďže profil účinnosti a bezpečnosti iných LMWH než enoxaparín alebo NFH v porovnaní s fondaparínuxom nie je známy, tieto antikoagulanciá nemožno uprednostniť pred fondaparínuxom (IIa-B).
 - Pri vykonávaní PKI treba pokračovať v podávaní iniciálneho antikoagulancia počas výkonu bez zretela na to, či je touto látkou NFH (I-C), enoxaparín (IIa-B) alebo bivalirudín (I-B), kým v prípade fondaparínuxu je nevyhnutné pridať štandardnú dávku NFH (bolus 50 – 100 IU/kg) (IIa-C).
 - Antikoaguláciu možno ukončiť do 24 hodín po invazívnom výkone (IIa-C). Pri konzervatívnej stratégii možno pokračovať v podávaní fondaparínuxu, enoxaparínu alebo iných LMWH až do prepustenia z nemocnice (I-B).

5.3. Protidoštičkové lieky

Aktivácia doštičiek zohráva pri NSTEMI-AKS kľúčovú patofyziologickú úlohu. Časový sled udalostí po manifestácii NSTEMI-AKS si po stanovení diagnózy vyžaduje okamžitú liečbu protidoštičkovými látkami. Na aktiváciu trombocytov je nevyhnutné nahliadať nielen v kontexte príhody akútnej ruptúry plaku, ale aj ako na prispievateľa k následným aterosklerotickým príhodám u pacientov s vybudným zápalom v stene tepny a v systémovej cirkulácii. Protidoštičková liečba je teda nevyhnutná pri akútnej príhode, ale aj v následnej udržiavacej terapii. Efektívnu protidoštičkovú liečbu zabezpečujú tri príbuzné, ale doplnkové stratégie: inhibícia cyklooxygenázy (COX)-1 (ASA), inhibícia agregácie trombocytov sprostredkovanou adenosíntrifosfátom (ADP) pomocou tienopyridínov (tiklopidín a klopidoogrel) a inhibícia GP IIb/IIIa (tirofiban, eptifibatid, abcximab).

5.3.1 Kyselina acetylsalicylová (ASA)

ASA ireverzibilne inhibuje COX-1 v trombocytoch, čím obmedzuje tvorbu tromboxánu A₂, a tak inhibuje agregáciu doštičiek. Tri štúdie konzistentne ukázali, že ASA znižuje počet úmrtí alebo IM u pacientov s instabilnou angínou (147, 207, 208). Metaanalýza Antithrombotic Trialists Collaboration dokázala zníženie výskytu vaskulárnych príhod o 46 % (209). Táto metaanalýza poukázala na to, že ASA v dávke 75 – 150 mg bol rovnako účinný ako vyššie dávky. Nedokázal sa žiaden pevný vzťah medzi dávkou a účinnosťou. Na minimalizáciu oneskorenia nástupu účinku v zmysle inhibície COX-1 sa odporúča rozhrýzť nie enterosolventnú ASA v dávke od 160 do 325 mg (209). V ďalšej metaanalýze, ktorá zahŕňala štyri štúdie, predstavovalo zníženie výskytu vasku-



Obrázok 6 Smrť, infarkt myokardu a veľké krvácania pri ukončení podávania štúdiovej medicíny v štyroch randomizovaných štúdiách s ASA (plné obdĺžniky) vs. kontrolou (prázdne obdĺžniky)
NNT – počet pacientov, ktorých je potrebné liečiť, aby sa zabránilo jednej príhode, OR – pomer šancí, ASA – kyselina acetylsalicylová

lárnych príhod 53 % (obrázok 6). Alternatívnym spôsobom aplikácie ASA je intravenózna cesta, táto však nikdy nebola potvrdená štúdiami.

Najčastejším nežiaducim účinkom ASA je gastrointestinálna intolerancia, ktorá sa opisuje u 5 – 40 % pacientov liečených ASA. Ukazuje sa, že výskyt gastrointestinálneho krvácania stúpa so zvyšovaním dávky. V štúdiu CAPRIE bol výskyt gastrointestinálneho krvácania, ktorý viedol k prerušeniu liečby ASA, 0,93 % (210). Hypersenzitivita („alergia“) na ASA je vzácna a jej prevalencia závisí od klinickej manifestácie. U selektovaných pacientov môže prichádzať do úvahy desenzitizácia (211). Najčastejšie je postihnutie dýchacích ciest vyvolané ASA. Exantém alebo kožné prejavy indukované ASA sa vo všeobecnej populácii vyskytujú v 0,2 – 0,7 % prípadov. Vážnejšie reakcie, ako napríklad anafylaktický šok, sú extrémne vzácne (212, 213).

V štúdiu CURE sa podávala ASA v kombinácii s klopidoogrelom v dávkach v rozmedzí 75 až 325 mg (167). Incidencia významného krvácania sa zvyšovala ako funkcia dávky ASA, a to u pacientov liečených samotnou ASA, rovnako ako u osôb liečených kombináciou ASA a klopidoogrelu. Riziko krvácania bolo najnižšie pri dávkach do 100 mg ASA a zvýšenie účinnosti pri vyšších dávkach ASA sa nedokázalo (214).

5.3.2 Tienopyridíny

Tiklopidín aj klopidoogrel sú antagonisti receptora pre ADP, ktoré blokujú cestu aktivácie trombocytov sprostredkovanú ADP pomocou špecifickej inhibície receptora ADP P2Y₁₂. Tiklopidín sa skúmal v podmienkach NSTE-AKS len v jednej štúdiu, v ktorej sa potvrdilo významné, 46 % zníženie rizika smrti a IM po šiestich mesiacoch (215). Napriek tomu sa však od používania tiklopidínu ustúpilo pre potenciálne závažné nežiaduce účinky, najmä gastrointestinálne a riziko neutropénie alebo trombocytopenie, ako aj pomalší nástup účinku. V dôsledku toho bol postupom času tiklopidín nahradený klopidoogrelom.

V štúdiu CURE sa počas 9 – 12 mesiacov klopidoogrel kombinoval s ASA (75 – 325 mg) v porovnaní s ASA samotnou u 12 562 pacientov, ktorí mali NSTE-AKS. Pacienti dostávali placebo alebo klopidoogrel v nasycovacej dávke 300 mg a následne 75 mg denne ako doplnok konvenčnej liečby. V liečebnom ramene sa pozorovala signifikantná redukcia rizika úmrtia z kardiovaskulárnych príčin, nefatálneho IM alebo NCMP (9,3 vs. 11,4 %, RR 0,80, 95 % CI 0,72 – 0,90, $p < 0,001$). Redukcia rizika bola signifikantná pre IM a prítomný bol trend smerom k redukcii výskytu smrti a NCMP. Redukcia rizika bola konzistentná v rámci všetkých rizikových skupín (s nízkym, stredným aj vysokým rizikom) a vo všetkých podskupinách pacientov (starších, s denivelizáciou segmentu ST, so zvýšením kardiálnych biomarkerov alebo bez neho, u diabetikov). Priaznivý účinok sa dosiahol včasne – po 24 hodinách sa v klopidoogrelovej skupine signifikantne, o 34 %, znížilo riziko kardiovaskulárneho úmrtia, IM, NCMP alebo závažnej ischémie (1,4 vs. 2,1 %, RR 0,66, 95 % CI 0,51 – 0,86, $p < 0,01$) a znížené ostávalo počas 12 mesiacov trvania štúdie (167, 216).

V neakútnych podmienkach dve ďalšie megaštúdie skúmali klopidoogrel oproti ASA (210) a klopidoogrel s ASA oproti placebo s ASA (217). V štúdiu CAPRIE sa porovnával klopidoogrel v dávke 75 mg jedenkrát denne s ASA v dávke 325 mg jeden raz denne v súbore 19 185 pacientov, ktorí mali dokumentované aterosklerotické postihnutie manifestujúce sa vo forme nedávnej ischemickej NCMP, nedávneho IM alebo symptomatického periférneho artériového ochorenia. Priemerný čas sledovania bol 23 mesiacov. Pozorovalo sa signifikantné zníženie relatívneho rizika o 8,7 % v prospech klopidoogrelu oproti ASA (95% CI 0,3 – 16,5, $p = 0,043$). Nezistili sa významné rozdiely vo výskyte významného krvácania, najmä intrakraniálneho alebo gastrointestinálneho (210).

Do štúdie CHARISMA bolo zaradených 15 063 pacientov, z ktorých 12 153 malo dokumentované kardiovaskulárne postihnutie, vrátane 10,4 % pacientov s IM v minulosti. V tejto štúdiu sa klopidoogrel pridával k nízкодávkovanej ASA (75 – 160 mg denne). Nezistili sa významné rozdiely so zreteľom na primárny cieľový

ukazovateľ (kardiovaskulárne úmrtie, IM alebo NCMP) (217). Vo vopred špecifikovaných skupinách pacientov s dokumentovaným aterosklerotickým ochorením sa pomocou duálnej protidoštičkovej liečby v porovnaní s ASA samotnou významne znížil výskyt zloženého primárneho cieľového ukazovateľa (6,9 vs. 7,9 %, RR 0,88, 95 % CI 0,77 – 0,99, $p = 0,046$). Zaznamenalo sa nesignifikantné zvýšenie rizika veľkých krvácajúcich komplikácií podľa GUSTO (1,7 vs. 1,3 %, RR 1,25, 95 % CI 0,97 – 1,61, $p = 0,09$). Aj keď klopido-grel nemožno odporúčať na dlhodobú liečbu celého spektra pacientov, ktorí sa zúčastnili štúdie CHARISMA, sekundárne analýzy naznačujú, že u pacientov s dokumentovaným kardiovaskulárnym postihnutím môžu priaznivé účinky prevýšiť riziká.

Pre kombináciu ASA, klopido-grelu a inhibítorov GP IIb/IIIa v podmienkach NSTE-AKS je k dispozícii len obmedzený počet údajov. V štúdií CURE sa potreba inhibítorov GP IIb/IIIa považovala za náhradný ukazovateľ antiischemickej účinnosti. Celkovo dostalo inhibítor GP IIb/IIIa 5,9 % pacientov v skupine s klopido-grelom a ASA v porovnaní so 7,2 % pacientov v placebovej skupine (RR 0,82, 95 % CI 0,72 – 0,93, $p = 0,003$). Neboli publikované žiadne špecifické údaje týkajúce sa bezpečnosti a účinnosti tejto trojkombinácie. V *post hoc* analýzach štúdií s PKI a štúdie ISAR-REACT-2 (188, 218, 219) sa trojitá protidoštičková liečba ukázala ako najlepšia na prevenciu ischemických príhod bez ovplyvnenia bezpečnosti (pozrite časť 5.3.3. Inhibítory glykoproteínového receptora IIb/IIIa).

V súčasnosti sa skúmajú novšie inhibítory P2Y₁₂ s potentnejšou receptorovou afinitou a rýchlejším nástupom účinku (napríklad prasugrel, cangrelol, AZD6140).

Tabuľka 6 Klinické použitie antitrombotickej liečby

Perorálna protidoštičková liečba

ASA: iniciálna dávka: 160 – 325 mg v nie enterosolventnej forme, následne 75 – 100 mg denne
klopido-grel: 75 mg/deň po nasycovacej dávke 300 mg (600 mg, ak sa vyžaduje rýchly začiatok účinku)

Antikoagulancia

fondaparín^a: 2,5 mg subkutánne raz denne
enoxaparín^a: 1 mg/kg subkutánne každých 12 h
dalteparín^a: 120 IU/kg každých 12 h
nadroparín^a: 86 IU/kg každých 12 h
NFH: intravenózný bolus 60 – 70 U/kg (max. 5 000 IU), následne infúzia 12 – 15 IU/kg/h (max. 1 000 U/h), titrované podľa aPTT – cieľ 1,5 – 2,5-násobok kontroly
bivalirudín^a: intravenózný bolus 0,1 mg/kg a infúzia 0,25 mg/kg/h. Pred PKI dodatočný intravenózný bolus 0,5 mg/kg a zrýchlenie infúzie na 1,75 mg/kg/h

Inhibícia GP IIb/IIIa^a

abciximab: 0,25 mg/kg intravenózný bolus s následnou infúziou 0,125 µg/kg/min (max. 10 µg/min) počas 12 – 24 h
eptifibatid: 180 µg/kg intravenózný bolus (druhý bolus po 10 min pri PKI) s následnou infúziou 2,0 µg/kg/min počas 72 – 96 h
tirofiban: 0,4 µg/kg/min intravenózne počas 30 min s následnou infúziou 0,10 µg/kg/min počas 48 – 96 h. V klinických štúdiách sa skúma vysokodávkový režim (bolus 25 µg/kg + infúzia 0,15 µg/kg/min počas 18 h) mg/kg/h pred PKI

^a Špecifické pravidlá podávania v prípade zlyhania obličiek sa nachádzajú v časti Chronické obličkové ochorenie

Riziko krvácania

V štúdií CURE sa u pacientov liečených klopido-grelom pozoroval zvýšený výskyt veľkých krvácaní (3,7 vs. 2,7 %, RR 1,38, 95 % CI 1,13 – 1,67, $p = 0,001$), avšak s nevýznamným zvýšením výskytu život ohrozujúcich a fatálnych krvácaní (167). Výskyt krvácania bol vyšší u pacientov, ktorí podstúpili CABG, pričom však rozdiel u 912 pacientov poukázaných na chirurgický výkon menej než päť dní po ukončení liečby klopido-grelom (9,6 vs. 6,3 %, RR 1,53, 95 % CI 0,97 – 2,40, $p = 0,06$) dosiahol len hraničnú signifikanciu. U pacientov operovaných viac než päť dní po ukončení podávania klopido-grelu riziko krvácania významne zvýšené nebolo (220). Antidotum klopido-grelu alebo iných antagonistov receptora pre ADP nie je známe (pozrite časť 6.1. Krvavé komplikácie).

V celom súbore však benefit liečby klopido-grelom vyvážil riziko krvácania, a to aj v skupine pacientov poukázaných na revaskularizáciu pomocou PKI aj CABG, keďže celkovo liečenie 1 000 pacientov zabránilo ďalším 21 kardiovaskulárnym úmrtiam, IM alebo NCMP za cenu siedmich pacientov navyše, ktorí si vyžadovali podanie transfúzie, a trendu k výskytu život ohrozujúceho krvácania u štyroch pacientov (220).

V globálnom pohľade priaznivý účinok klopido-grelu prevýši riziko u všetkých pacientov s NSTE-AKS, vrátane pacientov poukázaných na CABG. Zvýšené riziko krvácania u pacientov poukázaných na operáciu možno znížiť alebo eliminovať ukončením podávania klopido-grelu päť dní pred chirurgickým výkonom. Nezistovalo sa však, či tento postup nespôsobuje zvýšený výskyt komplikácií počas obdobia eliminácie klopido-grelu z organizmu.

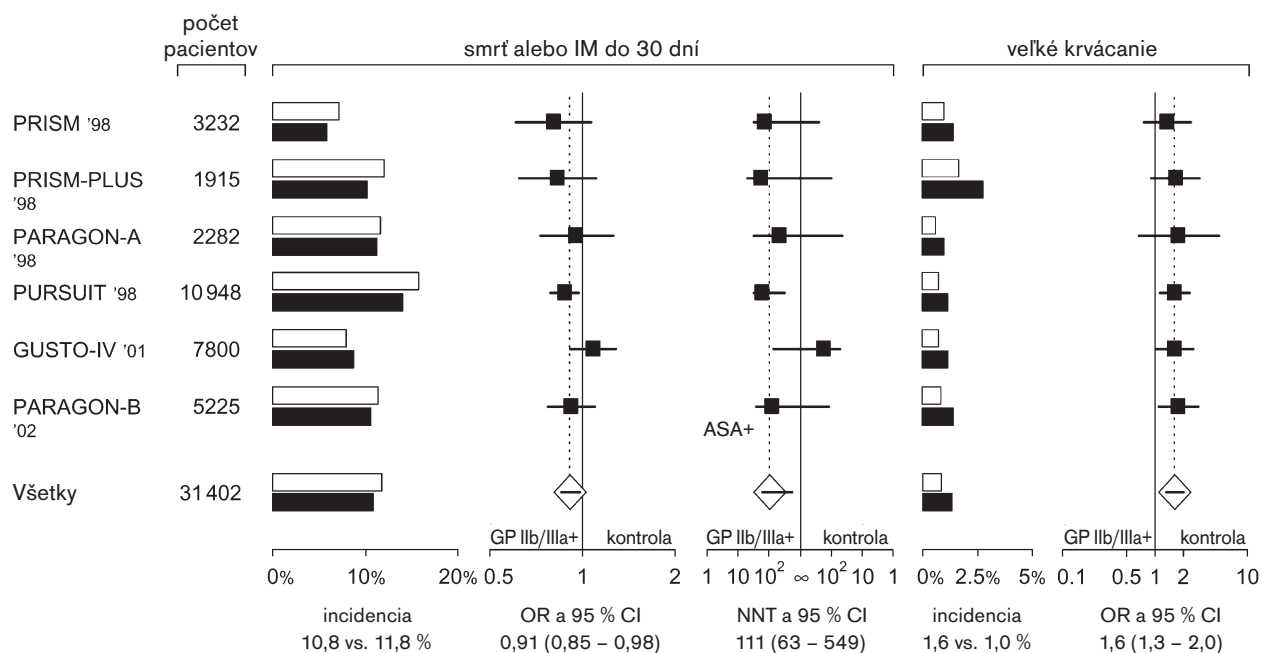
Dávkovanie a načasovanie podávania klopido-grelu

Množstvo štúdií používalo vyššie nasycovacie dávky klopido-grelu (obvykle 600 mg) a ukázalo rýchlejšiu inhibíciu agregácie trombocytov, než sa dosiahlo dávkou 300 mg. Žiadna veľká prognostická štúdia však neskúmala vyššie dávky klopido-grelu v podmienkach NSTE-AKS. Napriek tomu však skúsenosti z iných klinických podmienok poukazujú na to, že rýchlejšia inhibícia trombocytov pomocou vyšších nasycovacích dávok (≥ 600 mg) by mohla pôsobiť účinnejšie na zníženie výskytu klinických cieľových ukazovateľov (221 – 225). Definitívny dôkaz posúdenia rizika oproti priaznivými účinkom prinesú prebiehajúce veľké klinické štúdie.

Predliečenie neselektovaných pacientov klopido-grelom pred koronarografiou zabezpečuje lepšie výsledky PKI (218, 219, 226). Prístup, ktorý sa zakladá na odložení podania klopido-grelu pacientom poukázaným na veľmi včasnú invazívnu koronarografiu až po zistenie koronárnej morfológie, sa nezakladá na dôkazoch. Jeho potenciálnou výhodou je predchádzanie zvýšenému riziku krvácania u pacientov, ktorí si vyžadujú okamžitú operáciu. Táto situácia je však vzácna a chirurgický výkon často možno o niekoľko dní odložiť. Preto odloženie podania klopido-grelu až po koronarografii nemožno odporúčať. Najvyšší výskyt príhod sa totiž pozoruje vo včasnej fáze NSTE-AKS. U pacientov, ktorým klopido-grel pred PKI nie je možné podávať, je potrebné podať inhibítory GP IIb/IIIa.

Odporúčania pre perorálnu protidoštičkovú liečbu (tabuľka 6)

- ASA sa odporúča u všetkých pacientov bez kontraindikácií, s klinickým obrazom NSTE-AKS, v iniciálnej nasycovacej dávke 160 – 325 mg (nie enterosolventná) (I-A) a dlhodobo v udržiavacej dávke 75 – 100 mg (I-A).
- U všetkých pacientov sa odporúča okamžitá nasycovacia dávka klopido-grelu 300 mg a následne 75 mg klopido-grelu denne



Obrázok 7 Smrť, infarkt myokardu a veľké krvácania do 30 dní v randomizovaných štúdiách s inhibítormi glykoproteínu IIb/IIIa (plné obdĺžniky) oproti kontrolám (prázdne obdĺžniky) v konzervatívnej stratégii
NNT – počet pacientov, ktorých je potrebné liečiť, aby sa zabránilo jednej príhode, OR – pomer šanci

(I-A). Ak nie je prítomné zvýšené riziko krvácania, v liečbe klopidoogrelom je potrebné pokračovať 12 mesiacov (I-A).

- ASA by sa u všetkých pacientov s kontraindikáciami mala nahraďovať klopidoogrelom (I-B).
- U pacientov, u ktorých sa zvažuje invazívny výkon/PKI, sa môže podať nasycovacia dávka 600 mg klopidoogrelu s cieľom dosiahnuť rýchlejšiu inhibíciu funkcie doštičiek ((IIa-B).
- U pacientov predliečených klopidoogrelom, ktorí si vyžadujú CABG, by sa chirurgický výkon mal odložiť o päť dní po vynechaní klopidoogrelu, ak je to klinicky možné (IIa-C).

5.3.3 Inhibítory glykoproteínového receptora IIb/IIIa

Na klinické použitie boli schválené tri inhibítory GP IIb/IIIa, a to abciximab, eptifibatid a tirofiban. Blokujú záverečnú spoločnú cestu aktivácie trombocytov väzbou na fibrinogén a v podmienkach vysokého strižného napätia na von Willebrandov faktor, a tým inhibujú premostovanie aktivovaných trombocytov. Abciximab je fragment monoklonálnej protilátky, eptifibatid je cyklický peptid a tirofiban peptidomimetický inhibítor. Klinické štúdie s perorálnymi inhibítormi GP IIb/IIIa boli zastavené v dôsledku zvýšeného výskytu ischemických príhod alebo zvýšeného krvácania (227, 228).

Výsledky dosiahnuté pri použití inhibítorov GP IIb/IIIa sa odlišovali podľa toho, či sa ich podávanie spájalo s konzervatívnou alebo invazívnou stratégiou.

Inhibítory glykoproteínu IIb/IIIa v konzervatívnej stratégii

V štúdiách, ktoré nepodporovali invazívnu stratégiu, sa skúmali všetky tri inhibítory GP IIb/IIIa. Metaanalýza zahŕňajúca 31 402 pacientov s NSTEMI-ACS liečených v klinických štúdiách používajúcich

cich inhibítory GP IIb/IIIa ukázala 9 % významnú redukciu rizika úmrtia a IM do 30 dní pomocou inhibítorov GP IIb/IIIa (11,8 vs. 10,8 %, OR 0,91, 95 % CI 0,84 – 0,98, $p = 0,015$) (229). Táto redukcia rizika sa pozorovala konzistentne u všetkých početných podskupín a evidentná bola najmä u vysokorizikových pacientov (pacienti s diabetom, depresiou ST segmentu a troponín-pozitívni pacienti) a u pacientov poukázaných na PKI počas iniciálnej hospitalizácie. Inhibítory GP IIb/IIIa neúčinkovali u pacientov s negatívnym troponínom a u žien. Väčšina žien však bola zároveň troponín-negatívna (229) a u žien sa s uvoľňovaním troponínu prejavovali rovnaké priaznivé účinky ako u mužov. Použitie inhibítorov GP IIb/IIIa súviselo so zvýšeným výskytom závažných krvácajúcich komplikácií, frekvencia intrakraniálneho krvácania sa však významne nezvýšila (229) (obrázok 7).

Osud pacientov manažovaných spočiatku medikamentózne a poukázaných na PKI ako funkcia použitia inhibítorov GP IIb/IIIa sa skúmala v ďalšej metaanalýze, ktorá zahŕňala 29 570 pacientov (230). Potvrdilo sa celkové zníženie rizika o 9 %, priaznivý účinok však oproti placebo nebol významný u len medikamentózne riešených pacientov, ktorí dostávali inhibítor GP IIb/IIIa. Výskyt smrti a IM do 30 dní predstavoval 9,3 vs. 9,7 % (OR 0,95, 95 % CI 0,86 – 1,04, $p = 0,27$). Významný priaznivý účinok sa pozoroval iba vtedy, keď sa s podávaním inhibítorov GP IIb/IIIa pokračovalo počas PKI (10,5 vs. 13,6 %, OR 0,74, 95 % CI 0,57 – 0,96, $p = 0,02$). Tieto údaje potvrdzujú predchádzajúce správy, ktoré dokázali redukciu rizika ischemických príhod u pacientov predliečených inhibítormi GP IIb/IIIa pred PKI (231, 232). U diabetikov ukázala metaanalýza veľmi významnú redukciu rizika smrti do 30 dní pomocou inhibítorov GP IIb/IIIa (233), ktorá bola osobitne zvýraznená, ak bol pacient poukázaný na PKI. Tento výsledok potvrdil predchádzajúce správy z tejto problematiky (229, 231, 233).

Abciximab. Abciximab sa skúmal v štúdií GUSTO-4ACS (234). V tejto štúdií sa počas akútnej fázy neodporúčala invazívna stratégia a revaskularizácia. Sedemtisíc pacientov užívajúcich ASA a NFH bolo randomizovaných na jeden z troch medikamentózných režimov: placebo, abciximab v boluse a následnej 24-hodinovej infúzii alebo abciximab v boluse s následnou 48-hodinovou infúziou. V dvoch skupinách liečených abciximabom sa nedokázal žiaden signifikantný benefit a pozorovalo sa zvýšené riziko krvácania. Trombocytopénia (definovaná ako počet trombocytov $< 50\,000\ \mu\text{l}^{-1}$) sa zaznamenala u 1,5 % pacientov užívajúcich abciximab vs. 1 % v placebovej skupine. Abciximab teda nemožno odporúčať u pacientov s NSTEMI-AKS, pokiaľ to nie je v kontexte PKI (bude opísané ďalej).

Eptifibatid. Do štúdie PURSUIT (235) bolo zaradených 10 948 pacientov, ktorí boli randomizovaní do troch ramien. Okrem konvenčnej terapie, ktorá obsahovala ASA a NFH, sa pacienti navyše randomizovali na podávanie placebo, alebo dvoch odlišných režimov infúzie eptifibatidu po rovnakom iniciálnom boluse. Od nižšej dávky eptifibatidu sa upustilo kvôli nedostatočnej účinnosti. Porovnanie napokon zahŕňalo režim s vysokou dávkou eptifibatidu oproti placebo. Pozorovala sa signifikantná redukcia 30-dňového zloženého cieľového ukazovateľa úmrtia alebo nefatálneho IM (14,2 vs. 15,7 % pre eptifibatid vs. placebo, $p = 0,04$). Priaznivý účinok sa dosiahol za cenu zvýšeného rizika významných krvácaní podľa TIMI (10,6 vs. 9,1 %, $p = 0,02$), nie však zvýšeného výskytu intrakraniálneho krvácania. Výskyt trombocytopénie (definovanej ako počet trombocytov $< 100\,000\ \text{mm}^{-3}$ alebo minimálna nameraná hodnota $< 50\%$ zo vstupných hodnôt) bol v oboch ramenách podobný (6,8 % pre eptifibatid vs. 6,7 % pre placebo). Výskyt ťažkej trombocytopénie (definovanej ako počet trombocytov $< 20\,000\ \text{mm}^{-3}$) bol v oboch ramenách nízky (0,2 vs. 0,1 % pre eptifibatid vs. placebo, $p = \text{n. s.}$).

Tirofiban. Tirofiban sa skúmal v dvoch samostatných randomizovaných štúdiách (236, 237). V štúdií PRISM bolo 3 231 pacientov s obrazom NSTEMI-AKS randomizovaných na podávanie buď tirofibanu, alebo NFH počas 48 hodín. Po 48 hodinách sa pozorovala významná redukcia zloženého cieľového ukazovateľa úmrtia, IM alebo refraktérnej ischémie, ktorá pretrvávala aj po 30 dňoch, nie však neskôr (3,8 vs. 5,6 %, RR 0,67, 95 % CI 0,48 – 0,92, $p = 0,01$ po 48 hodinách). Výskyt trombocytopénie (definovanej ako počet trombocytov $< 90\,000\ \text{mm}^{-3}$) bol významne vyšší pri podávaní tirofibanu než NFH (1,1 vs. 0,4 %, $p = 0,04$).

V štúdií PRISM-PLUS bolo 1 915 pacientov s rizikom vyšším než v štúdií PRISM randomizovaných do troch odlišných ramien: tirofiban sám, tirofiban s NFH alebo NFH sám. Rameno so samotným tirofibanom bolo ukončené ihneď po začiatku štúdie pre vysoký výskyt nežiaducich príhod. V skupine s tirofibanom spolu NFH sa v porovnaní so skupinou liečenou NFH samotným po siedmich dňoch dosiahlo významné zníženie rizika smrti, IM a refraktérnej ischémie (12,9 vs. 17,9 %, RR 0,68, 95 % CI 0,53 – 0,88, $p = 0,004$), ktoré sa udržalo aj po 30 dňoch a šiestich mesiacoch. Významné krvácania (podľa kritérií TIMI) neboli štatisticky významne častejšie v skupine s tirofibanom, a to napriek trendu k nárastu (1,4 vs. 0,8 %, $p = 0,23$).

Inhibítory glykoproteínu IIb/IIIa pri invazívnej stratégii

Tri rôzne metaanalýzy, ktoré skúmali vplyv použitia inhibítorov GP IIb/IIIa v podmienkach PKI, dosiahli konzistentné výsledky. Dve metaanalýzy ukázali, že pri podaní inhibítorov GP IIb/IIIa pred pri-

jatím pacientov do katetrizačného laboratória a pokračovaní v ich podávaní počas PKI sa môže dosiahnuť významné zníženie 30-dňového rizika smrti a IM (230, 231). Kong a spol. (238) referovali o významnom znížení rizika 30-dňovej mortality u spolu 20 186 pacientov (0,9 vs. 1,3 %, OR 0,73, 95 % CI 0,55 – 0,96, $p = 0,024$). Je dôležité poznamenať, že v týchto štúdiách sa rutinne nepoužívali tienopyridíny a stenty.

Abciximab. Abciximab sa v podmienkach AKS skúmal v troch štúdiách ako prídavná liečba k PKI (239 – 241). Do týchto troch štúdií, ktoré presvedčivo dokázali významnú redukciu kombinácie smrti, IM alebo potreby urgentnej revaskularizácie do 30 dní, bolo zaradených spolu 7 290 pacientov. Súhrnné údaje z týchto troch štúdií ukázali signifikantný priaznivý účinok na neskorú mortalitu (HR 0,71, 95 % CI 0,57 – 0,89, $p = 0,003$) (242).

V štúdií CAPTURE sa abciximab skúmal aj u pacientov s NSTEMI-AKS s plánovanou PKI predliečenými abciximabom počas 24 hodín a jeho pokračovaním počas ďalších 12 hodín. V tejto štúdií bez rutinného používania stentov a klopidoogrelu abciximab počas 30 dní signifikantne znižoval výskyt úmrtia, IM a potreby urgentnej intervencie pre rekurentnú ischémiu v porovnaní s placebo (11,3 vs. 15,9 %, $p = 0,012$) (243). Priaznivý účinok sa obmedzoval na pacientov so zvýšenými hodnotami TnT (74).

Nedávno sa v štúdií ISAR-REACT-2 randomizovalo 2 022 vysokorizikových pacientov s NSTEMI-AKS po predliečení ASA a 600 mg klopidoogrelu na podávanie abciximabu, alebo placebo (188). V oboch skupinách bol podobný podiel diabetikov (priemerne 26,5 %). 52 % pacientov malo zvýšenú hodnotu troponínu a 24,1 % predtým prekonal IM. 30-dňový zložený cieľový ukazovateľ smrti, IM alebo urgentnej revaskularizácie cieľovej cievy (target vessel revascularization, TVR) sa u pacientov liečených abciximabom vyskytoval významne zriedkavejšie než u pacientov, ktorým sa podávalo placebo (8,9 vs. 11,9 %, RR 0,75, 95 % CI 0,58 – 0,97, $p = 0,03$). Väčšia časť redukcie rizika v dôsledku abciximabu vyplývala zo zníženia výskytu smrti a IM. Efekt bol výraznejší v niektorých vopred špecifikovaných podskupinách, a to najmä u troponín-pozitívnych pacientov (13,1 vs. 18,3 %, RR 0,71, 95 % CI 0,54 – 0,95, $p = 0,02$). Trvanie predliečenia klopidoogrelom nemalo vplyv na výsledok a u troponín-negatívnych pacientov alebo diabetikov sa nezistil žiaden pozorovateľný efekt. Počet diabetikov zaradených do tejto štúdie však mohol byť príliš malý, aby poskytol dostatočnú štatistickú silu na zistenie akéhokoľvek účinku.

Abciximab sa skúmal v párovom porovnaní pacientov „head-to-head“ oproti tirofibanu v štúdií TARGET, v ktorej mali dve tretiny pacientov nedávny alebo pokračujúci NSTEMI-AKS. Abciximab sa ukázal ako lepší od tirofibanu v štandardných dávkach pri redukcii rizika smrti, IM a urgentnej revaskularizácie počas 30 dní. Po šiestich mesiacoch a jednom roku však rozdiel nebol významný (244, 245).

Eptifibatid. Eptifibatid sa skúmal u pacientov podstupujúcich PKI, vrátane 38 % pacientov s nestabilnou angínou (IMPACT-2), a nevykázal žiaden významný benefit v porovnaní s placebo (246). Následne sa eptifibatid testoval v štúdií ESPRIT, v ktorej sa dávka zvýšila na dvojitý bolus 180 $\mu\text{g/kg}$ s následnou infúziou 2,0 $\mu\text{g/kg/min}$ počas 18 – 24 hodín oproti placebo (247). V tejto štúdií sa dokázala signifikantná redukcia rizika smrti, IM, urgentnej TVR a záchranného použitia inhibítora GP IIb/IIIa počas 48 hodín. Tento účinok sa udržal aj po 30 dňoch a šiestich mesiacoch (6,6 vs. 10,5 %, RR 0,63, 95 % CI 0,47 – 0,84, $p = 0,0015$ po 48 hodinách pre eptifibatid vs. placebo). Výskyt sekundárneho zloženého cieľo-

vého ukazovateľa úmrtia, IM, alebo urgentnej TVR v tomto čase bol takisto významne redukovaný (6,0 vs. 9,3 %, RR 0,65, 95 % CI 0,47 – 0,87, $p = 0,0045$). Do tejto štúdie však v porovnaní so štúdiou TARGET zaradili menší podiel (46 %) pacientov s nedávnym alebo pokračujúcim NSTE-AKS.

Tirofiban. Tirofiban sa skúmal v štúdiu RESTORE, do ktorej bolo zaradených 2 139 pacientov s nedávnym NSTE-AKS. V tejto štúdiu sa po siedmich dňoch pozorovalo signifikantné 38 % zníženie relatívneho rizika primárneho zloženého cieľového ukazovateľa smrti, IM, opakovanej revaskularizácie alebo rekurentnej ischémie do 48 hodín, nie však po 30 dňoch (248). V štúdiách TARGET a RESTORE sa tirofiban používal v rovnakej dávke. Retrospektívne sa zdá, že dávka bola pravdepodobne príliš nízka.

Ďalšie štúdie skúmali vyššie dávky tirofibanu v rôznych klinických situáciách. V malej štúdiu pozostávajúcej z 202 pacientov sa ukázalo, že bolus vysokej dávky (25 µg/kg) a infúzia (15 µg/kg/min) počas 24 – 48 hodín znižuje v porovnaní s placebom incidenciu ischemických trombotických komplikácií počas vysokorizikovej PKI (249). TENACITY, veľká štúdia, ktorá skúmala vysokodávkovú tirofiban oproti abcximabu, bola ukončená z finančných dôvodov po zaradení len 383 pacientov.

Použitie inhibítorov glykoproteínu IIb/IIIa pred revaskularizáciou

Inhibítory glykoproteínu IIb/IIIa a perkutánna koronárna intervencia. Dva inhibítory GP IIb/IIIa (tirofiban a eptifibatid) dokázali účinnosť pri znižovaní ischemických príhod pri NSTE-AKS, najmä vo vysokorizikových skupinách, ako sú troponín-pozitívni pacienti alebo diabetici, a u pacientov poukázaných na revaskularizáciu (73, 235). Preto sa teda môžu používať ako lieky prvej línie pridané k iným protidoštičkovým liekom ešte pred invazívnym vyšetrením pacienta. Toto tzv. upstream – „antegrádne“ použitie inhibítorov GP IIb/IIIa pred revaskularizáciou podľa metaanalýz dokázateľne ďalej znižuje riziko smrti a IM do 30 dní, ak sa inhibítory GP IIb/IIIa podávajú pred invazívnym vyšetrením a v ich podávaní sa pokračuje počas PKI (230, 231). Táto otázka sa však bude ďalej preverovať v štúdiách v blízkej budúcnosti (EARLY-ACS) (250).

V štúdiu ACUITY-TIMING sa skúmalo podávanie inhibítorov GP IIb/IIIa „odloženým“ selektívnym spôsobom oproti rutinnému antegrádnemu spôsobu v 2 x 2-faktoriálnom dizajne. Inhibítory GP IIb/IIIa sa podávali odloženým selektívnym spôsobom počas 13,1 h u 55,7 % pacientov a rutinnou antegrádnou stratégiou počas 18,3 h u 98,3 % pacientov. Odložená selektívna stratégia mala oproti rutinnej antegrádnej za následok znížený výskyt závažných krvácaní počas 30 dní (4,9 vs. 6,1 %, RR 0,80, 95 % CI 0,67 – 0,95), výskyt ischemických príhod však nesplnil kritériá noninferiority, pričom sa zaznamenal trend k ich zvýšenej frekvencii (7,9 vs. 7,1 %, RR 1,12, 95 % CI 0,97 – 0,1,29, $p = 0,13$ pre odloženú selektívnu vs. rutinnú antegrádnú stratégiu). Výskyt závažných krvácaní podľa TIMI sa medzi týmito dvoma skupinami významne neodlišoval (1,6 vs. 1,9 %, $p = 0,20$ pre odloženú selektívnu vs. rutinnú antegrádnú stratégiu), kým výskyt nezávažných krvácaní podľa TIMI bol pri odloženej selektívnej stratégii signifikantne nižší než pri rutinnej antegrádnej (5,4 vs. 7,1 %, $p < 0,001$). Zložený ukazovateľ ischémie sa vyskytoval signifikantne častejšie u pacientov poukázaných na PKI pri odloženom selektívnom podaní oproti rutinnému antegrádnemu podaniu inhibítora GP IIb/IIIa (9,5 vs. 8,0 %, RR 1,19, 95 % CI 1,00 – 1,44, $p = 0,05$). Ak vezmeme do úvahy tieto výsledky, možno konštatovať, že častejšie a prolongovanejšie podávanie inhibítorov GP IIb/IIIa u pacientov poukázaných na PKI vedie síce

k zvýšenému riziku významných krvácaní, avšak s potenciálne väčšou ochranou proti ischemickým príhodám.

Ako ukázali viaceré registre (252, 253), v rutinnej praxi pacienti do katetrizačnej sály často prichádzajú bez predchádzajúcej infúzie inhibítorov GP IIb/IIIa. Za týchto podmienok sa v prípade potreby okamžitej PKI na základe štúdie ISAR-REACT-2 ako alternatívny postup odporúča podať inhibítory GP IIb/IIIa priamo v katetrizačnej sále, aj keď superiorita tohto postupu sa v porovnaní s antegrádnym podaním nedokázala.

Inhibítory glykoproteínu IIb/IIIa a aorto-koronárny by-pass

Inhibícia agregácie trombocytov môže spôsobiť krvácavé komplikácie, a to spontánne či počas chirurgického výkonu. Napriek tomu sa operácia u pacientov užívajúcich inhibítory GP IIb/IIIa ukázala ako bezpečná, ak sa prijímú opatrenia na zabezpečenie dostatočnej hemostázy. Počas operácie by sa podávanie inhibítorov GP IIb/IIIa malo prerušiť. Eptifibatid a tirofiban majú krátky polčas, takže funkcia doštičiek by sa mala obnoviť do ukončenia CABG. Abciximab má dlhší efektívnejší polčas, preto si môže vyžadovať včasnejšie prerušenie. Ak sa krvácanie zvýši, možno podať transfúziu čerstvých trombocytov (pozrite časť 6.1. Krvácavé komplikácie). Na obnovenie zrážacieho potenciálu a zvládnutie významných hemoragických komplikácií spojených s podávaním inhibítorov GP IIb/IIIa s malou molekulou možno zvážiť aj suplementáciu fibrinogénu vo forme čerstvej zmrazenej plazmy alebo kryoprecipitátu, či už samotných alebo v kombinácii s transfúziou trombocytov.

Podporná liečba

Vo všetkých štúdiách vykonaných s inhibítormi GP IIb/IIIa sa používal NFH. V súčasnosti je rozšírenieššie používanie LMWH, najmä enoxaparínu. Niekoľko štúdií z oblasti NSTE-AKS, ako aj observačných štúdií pri PKI, ukázalo, že LMWH, a to najmä enoxaparín, sa môžu bezpečne použiť spolu s inhibítormi GP IIb/IIIa bez negatívneho ovplyvnenia účinnosti (162 – 172, 255, 256). V štúdiu OASIS-5 sa inhibítory GP IIb/IIIa podávali s ASA, klopidoogrelom a fondaparínom u 1 308 pacientov, alebo s enoxaparínom u 1 273 pacientom. Celkovo sa krvácavé komplikácie vyskytovali zriedkavejšie pri fondaparíne než pri enoxaparíne (pozrite časť 5.2 Antikoagulancia).

Tienopyridíny sa v starších štúdiách, ktoré skúmali inhibítory GP IIb/IIIa, nepoužívali. Preto účinnosť a bezpečnosť trojkombinácie ASA, klopidoogrelu a inhibítorov GP IIb/IIIa nebola jednoznačne stanovená. Štúdia ISAR-REACT-2 nedávno potvrdila, že ak sa v abcximab pridá k predliečeniu ASA a nasycovacej dávke 600 mg klopidoogrelu, dosiahnu sa lepšie výsledky než pri podávaní dvojkombinácie ASA s klopidoogrelom v podmienkach vysokorizikových pacientov s NSTE-AKS podstupujúcich PKI (188). V súčasnosti prebiehajú ďalšie štúdie testujúce rovnakú hypotézu (napríklad Early-AKS) (250).

V štúdiu ACUITY sa dokázalo, že bivalirudín a NFH/LMWH sú rovnako účinné a bezpečné pri použití s trojkombináciou protidoštičkovej liečby, ktorej súčasťou sú inhibítory GP IIb/IIIa. Bivalirudín sám sa však v porovnaní s akoukoľvek inou kombináciou obsahujúcou inhibítory GP IIb/IIIa spájal s nižším rizikom krvácania (257).

Odporúčania pre inhibítory glykoproteínu IIb/IIIa (tabuľka 6)

- Pacientom so stredne vysokým až vysokým rizikom, najmä pacientom so zvýšenými hodnotami troponínov, depresiou segmentu ST alebo diabetom, sa v rámci iniciálnej včasnej liečby odporúča pridať k perorálnym protidoštičkovým liekom eptifibatid alebo tirofiban (IIa-A).

- O druhu kombinácie protidoštičkových liekov a antikoagulancií by sa malo rozhodnúť po zvážení rizika ischemických a krvácajúcich príhod (I-B).
- Pacienti, ktorí v rámci iniciálnej liečby dostávajú pred koronarografiou eptifibatid alebo tirofiban, by mali pokračovať v tejto liečbe počas PKI a po nej (IIa-B).
- U vysokorizikových pacientov, ktorí nie sú predliečení inhibítormi GP IIb/IIIa a sú poukázaní na PKI, sa odporúča podať abciximab bezprostredne po koronarografii (I-A). Použitie eptifibatidu alebo tirofibanu za týchto podmienok je menej overené (IIa-B).
- Inhibítory GP IIb/IIIa sa musia kombinovať s antikoagulanciami (I-A).
- Ako alternatívu kombinácie inhibítora IIb/IIIa s NFH/LMWH možno použiť bivalirudin (IIa-B).
- Ak je známa koronárna morfológia a pri podávaní inhibítora GP IIb/IIIa sa do 24 hodín IIb/IIIa plánuje vykonať PKI, najpevnejšie dôkazy sú k dispozícii pre abciximab (IIa-B).

5.3.4 Rezistencia na protidoštičkové lieky/liekové interakcie

Ako rezistencia na protidoštičkové lieky sa označuje čiastočné alebo úplné zlyhanie schopnosti protidoštičkovej látky zabezpečiť očakávanú inhibíciu funkcie trombocytov. Preto by sa skôr mala označovať pojmom znížená reaktivita. Tento pojem sa vzťahuje na variabilitu rozsahu inhibície agregácie trombocytov, ktorá sa vyskytuje v populácii liečených pacientov a meria sa *ex vivo*. Rezistencia na protidoštičkové lieky sa často zamieňa s rekurenciou príhod napriek protidoštičkovej liečbe. Pri rekurencii príhod rezistencia na protidoštičkové lieky nemusí byť nevyhnutne kauzálnym javom, keďže aterotrombóza je multifaktorálna a rekurencia môže nastať v dôsledku iného mechanizmu, než je rezistencia na liečbu. Rezistenciu voči protidoštičkovým liekom možno stanoviť rôznymi vyšetreniami funkcie trombocytov. Rozsah pravej rezistencie na antitrombotické látky ostáva nedostatočne definovaný. Na hodnotenie úrovne inhibície funkcie doštičiek akoukoľvek protidoštičkovou látkou používanou pri aterotrombóze doposiaľ nebol spoľahlivo validovaný žiaden test (258, 259).

Okrem toho môžu čiastočnú alebo úplnú inhibíciu aktivity určitej látky spôsobiť liekové interakcie. Keďže zoznam látok podávaných pacientom trpiacim na NSTEMI-AKS v akútnej fáze i v dlhodobej perspektíve obsahuje viacero odlišných farmakologických skupín, rozhodnutie o polypragmatickej liečbe je potrebné starostlivo zvážiť. Pre lieky používané v tejto situácii bolo publikovaných len niekoľko interakcií. Najzávažnejšie interakcie boli nedávno uvedené pre nesteroidové antiflogistiká (NSAID) a ASA (budú rozobrané v nasledujúcej časti).

Kyselina acetylsalicylová (ASA): rezistencia a liekové interakcie

Pojem rezistencia na ASA opisuje množstvo javov, vrátane neschopnosti ochrániť jednotlivca pred trombotickými komplikáciami, neschopnosti zapríčiniť predĺženie času krvácania, neschopnosti znížiť tvorbu tromboxánu A_2 a neschopnosti očakávaným spôsobom účinkovať na jeden alebo viacero testov funkcie trombocytov *in vitro*, a to najmä v rámci agregometrie, aktivácie indukovanej strihovým napätím a expresie povrchových receptorov trombocytov (259). U časti pacientov liečených pre akúkoľvek manifestáciu aterotrombózy, KCH, cerebrovaskulárne postihnutie alebo periférne artériové ochorenie, môže liečba po istom čase zlyhať, a to aj napriek zvyšovaniu dávok (260 – 266).

Niekoľko štúdií zistilo, že zlyhanie liečby môže zapríčiniť ASA rezistencia. Jedna podštúdia štúdie HOPE dokázala, že rozličné stupne inhibície tromboxánu A_2 sa spájali so signifikantným rozdielom vo výskyte príhod. Tieto rozdiely však môžu byť aj odrazom rôznych úrovní kompliance k liečbe (267, 268).

Existujú aspoň tri potenciálne mechanizmy, ktoré môžu spôsobovať ASA rezistenciu. Predstavujú ich prechodná expresia COX-2 v novovytváraných doštičkách (269), extratrombocytové zdroje tromboxánu A_2 (270) a interferencia s NSAID. Súčasné podávanie NSAID, najmä ibuprofenu, môže interferovať s inaktiváciou COX-1 v dôsledku kompetitívneho pôsobenia na väzbovom mieste ASA v kanáli COX (271). Táto možná interakcia sa nepozoruje pri selektívnych inhibítora COX-2 alebo iných protizápalových liekoch, ako je napríklad diklofenak. Napriek tomu sa podľa niektorých správ ukazuje, že u pacientov liečených touto kombináciou sa vyskytvalo viac príhod (258, 272, 273). Nedávno ukázala retrospektívna analýza veľkej skupiny pacientov prepustených z nemocnice po IM, že použitie selektívnych inhibítora COX-2 a NSAID v poinfarktovom období viedlo k vyššiemu riziku úmrtia pri použití ľubovoľnej z týchto látok (274). Rovnako bolo pri podávaní selektívnych inhibítora COX-2 a NSAID prítomné zvýšené riziko hospitalizácie pre IM. Táto a ďalšie štúdie poukazujú na to, že v poinfarktovom období je potrebné vyhýbať sa podávaniu antiflogistik – bez zreteľa na to, aký je mechanizmus vzniku zvýšeného rizika smrti a IM.

Klopidogrel: rezistencia a liekové interakcie

Klopidogrel je inaktívna látka, ktorá si na vytvorenie aktívneho metabolitu vyžaduje oxidáciu hepatálnym cytochrómom P450. Izoformy cytochrómu P450 zodpovedné za oxidáciu sú CYP3A4 a CYP3A5. Oxidácia počas viacúrovňovej metabolickej degradácie vedie k vzniku aktívneho metabolitu. Štandardná dávka klopidogrelu je pomocou antagonizmu ADP receptora doštičiek P2Y₁₂ schopná zabezpečiť približne 30 – 50 % inhibíciu agregácie trombocytov indukovanej ADP.

Pojem klopidogrelová rezistencia je nedostatočne výstižný termín, ktorý sa v skutočnosti vzťahuje na variabilitu inhibície agregácie doštičiek indukovanej klopidogrelom. Na stanovenie inhibície trombocytov sa najčastejšie využíva svetelná transmisná agregometria. Napriek tomu však prevláda nejednotnosť v tom, ako definovať rezistenciu na klopidogrel, najmä čo sa týka hraničných hodnôt. S týmito obmedzeniami sa klopidogrelová rezistencia dokázala u 4 – 30 % pacientov (258 – 275). Mechanizmy klopidogrelovej rezistencie sa v súčasnosti skúmajú. Napriek malých štúdiám, ktoré ukázali vyšší výskyt príhod asociovaných s nedostatočnou inhibíciou agregácie doštičiek, je k dispozícii stále málo presvedčivých dôkazov, že rezistencia na klopidogrel vedie k zlyhaniu liečby (276 – 278). Stále sa vyvíja úsilie zvládnuť tento problém pomocou zvýšenia alebo úpravy dávkovania klopidogrelu. V štádiu klinického skúšania sú novšie antagonizy ADP receptora (napríklad prasugrel, kangler a AZD6140).

V niektorých prípadoch sa zisťuje znížená biologická dostupnosť v dôsledku liekových interakcií, a to najmä pri používaní statínov, ktoré sa metabolizujú prostredníctvom CYP3A4 a CYP3A5. V štúdiách *in vitro* sa ukázalo, že statíny znižujú degradáciu klopidogrelu na formu jeho aktívneho metabolitu o 90 % (258, 275). V klinickej praxi sa to však nepremietlo do žiadneho dokázateľného nežiaduceho účinku (279). Podľa registra GRACE by kombinácia statínu a klopidogrelu dokonca mohla mať aditívny priaznivý účinok na prognózu (280).

In vitro môžu metabolity klopidogrelu inhibovať enzymatickú aktivitu cytochrómu P450C9 a viesť k vyšším plazmatickým kon-

centráciám NSAID, ktoré sa prostredníctvom neho metabolizujú. To by v prípade súčasného podávania klopidoogrelu a NSAID (najmä naproxenu) mohlo viesť k zvýšenému riziku gastrointestinálneho krvácania (281).

A na záver, neodporúča sa kombinovať klopidoogrel s AVK, keďže táto kombinácia by potenciálne mohla zvýšiť riziko krvácania. Môže však byť nevyhnutná v kontexte mechanickej srdcovej chlopne alebo pri vysokom riziku tromboembolickej príhody, kde podávanie AVK nemožno prerušiť a klopidoogrel je nevyhnutný. V týchto prípadoch je cieľom dosiahnuť čo najnižšiu účinnú hodnotu INR a najkratší čas podávania tejto kombinácie. Nevyhnutná je prísna kontrola INR.

Odporúčania pre rezistenciu na protidoštičkovú liečbu a liekové interakcie

- Rutinné hodnotenie inhibície agregácie doštičiek u pacientov, ktorým sa podáva ASA či klopidoogrel, sa neodporúča (IIb-C).
- NSAID (selektívne inhibítory COX-2 a neselektívne NSAID) by sa v kombinácii s ASA alebo klopidoogrelom nemali podávať (III-C).
- Klopidoogrel sa môže podávať so všetkými statínmi (I-B).
- Trojkombinácia ASA, klopidoogrelu a AVK by sa mala podávať len v prípade nevyhnutnosti. V takomto prípade by mala byť cieľom najnižšia účinná hodnota INR a čo najkratšie trvanie liečby touto trojkombináciou (IIa-C).

5.3.5 Vynechanie protidoštičkových liekov

Podľa niektorých nedávnych správ môže vynechanie protidoštičkových liekov z ľubovoľného dôvodu u pacientov s KCH spôsobiť zvýšenie výskytu rekurencie príhod (282). V nedávno publikovanej multicentrickej prospektívne sledovanej skupine 1 521 pacientov s nedávnym IM prestalo počas 12-mesačného obdobia sledovania 184 pacientov užívať všetky tri odporúčané liečivá (ASA, betablokátory a statíny), 56 dve liečivá a 272 len jedno liečivo. Pacienti, ktorí vynechali všetky tri lieky, mali najnižšie 12-mesačné prežítie (88,5 vs. 97,7 %; log-rank $p < 0,001$) v porovnaní s pacientmi, ktorí pokračovali v užívaní aspoň jedného lieku. V multivariačnej analýze sa ukončenie podávania lieku nezávisle spájalo s vyššou mortalitou (HR 3,81; 95 % CI 1,88 – 7,72). Výsledky boli konzistentné pri porovnávaní ASA, betablokátorov a statínu každého osve (283).

Prerušenie duálnej protidoštičkovej liečby ihneď po implantácii stentu zvyšuje riziko akútnej trombózy v stente, čo prináša mimoriadne nepriaznivú prognózu, pričom jednomesačná mortalita sa pohybuje v rozsahu od 15 do 45 % (284 – 286). Okrem toho môže prerušenie protidoštičkovej liečby dlhší čas po implantácii stentu uvoľňujúceho liečivo (DES) vystaviť pacienta neskorej trombóze v stente (285, 287 – 289). Podobne aj prerušenie duálnej protidoštičkovej liečby včasne po akútnej fáze NSTEMI-AKS by mohlo vystaviť pacientov vysokému riziku rekurencie príhod dokonca aj u nestentovaných pacientov, hoci existuje len málo údajov, ktoré by podporovali tento názor. Na druhej strane prerušenie duálnej protidoštičkovej liečby v prípade nevyhnutného chirurgického výkonu viac než jeden mesiac po AKS u pacientov bez DES môže byť odôvodnené.

Ak sa vynechanie protidoštičkovej liečby stane nevyhnutnosťou, napríklad v prípade urgentnej operácie či významného krvácania, ktoré nie je možné zvládnuť lokálnou liečbou, nie je možné poskytnúť žiadnu inú náhradnú alternatívnu liečbu s dokázaným účinkom. V závislosti od klinickej situácie, typu stentu, času jeho implantácie a typu operácie sa navrhovali rôzne alternatívy du-

álnej protidoštičkovej liečby. U žiadnej z nich sa v minulosti nedokázala účinnosť a všetky sa zakladajú na názoroch konsenzu. Bez presvedčivého dôkazu účinnosti sa odporúčajú LMWH (290, 291).

Odporúčania pre vynechanie protidoštičkovej liečby

- Dočasné prerušenie duálnej protidoštičkovej liečby (ASA a klopidoogrel) počas prvých 12 mesiacov po iniciálnej príhode sa neodporúča (I-C).
- Dočasné prerušenie pre významné alebo život ohrozujúce krvácanie alebo kvôli operácii, kde aj malé krvácanie môže spôsobiť závažné následky (operácie mozgu a miechy) je nevyhnutné.
- Dlhodobejšie alebo trvalé vynechanie ASA, klopidoogrelu alebo oboch sa neodporúča, ak nie je klinicky indikované. Treba zvážiť riziko rekurencie ischemických príhod, ktoré závisí (okrem iných faktorov) od vstupného rizika, prítomnosti a typu implantovaného stentu a časového okna medzi plánovaným vynechaním a predmetnou príhodou alebo revaskularizáciou (I-C).

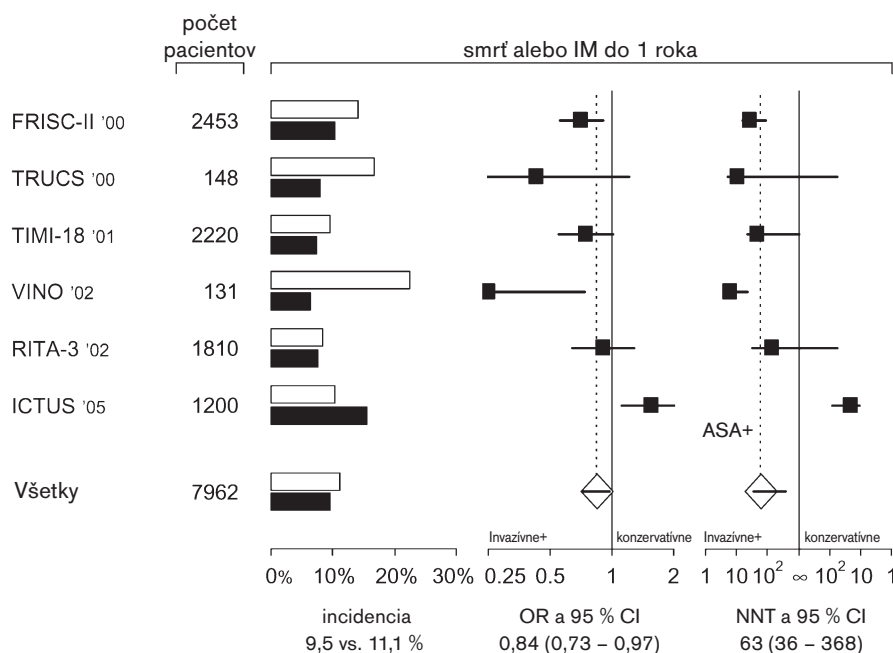
5.4. Koronárna revaskularizácia

Revaskularizácia pre NSTEMI-AKS sa vykonáva s cieľom odstrániť stenokardie a pokračujúcu ischemiu a zabrániť progresii do IM alebo úmrtia. Indikácie revaskularizácie myokardu a preferovaný prístup (PKI alebo CABG) závisia od rozsahu a závažnosti lézií na základe koronarografického vyšetrenia, stavu pacienta a pridružených ochorení.

5.4.1 Koronarografia

Invazívna koronarografia zostáva základným vyšetrením pri stanovení vhodnosti na perkutánnu alebo chirurgickú revaskularizáciu. Koronarogramy sa odporúča zobraziť po intrakoronárnej aplikácii vazodilatancií (nitraty), aby sa oslabila vazokonstrikcia a odstránil dynamický komponent, ktorý je pri AKS často prítomný (292). U hemodynamicky kompromitovaných pacientov (pľúcny edém, hypotenzia, závažné, život ohrozujúce arytmie) môže byť vhodné vyšetrenie vykonať po zavedení intraaortálnej balónikovej pumpy, obmedziť počet injekcií kontrastnej látky a ustúpiť od ľavostrannej ventrikulografie.

Údaje zo štúdií TIMI-3B (293) a FRISC (294) ukazujú, že 30 – 38 % pacientov s nestabilnými koronárnymi syndrómami má jednocievne postihnutie a 44 – 59 % má viaccievne postihnutie (> 50 % zúženie priemeru lúmenu). Incidencia zúženia hlavného kmeňa sa pohybuje v rozmedzí 4 až 8 %. Hoci závažnosť stenózy je obyčajne angiograficky dobre hodnotiteľná, niekedy môže byť prínosom intravaskulárny ultrazvuk (295). Koronarografia v spojení s EKG nálezom a poruchami hybnosti stien často umožní identifikovať stenózu, ktorá je zodpovedná za AKS. Táto sa často vyznačuje excentricitou, nepravidelnými okrajmi, ulceráciami, neostrým ohraňovaním a defektmi náplne, ktoré poukazujú na prítomnosť intrakoronárneho trombu (296). Napriek tomu však niekedy môže byť ťažké identifikovať léziu zodpovednú za AKS, pretože spomínané zmeny sa zisťujú vo viacerých cievach alebo chýbajú. V 14 – 19 % prípadoch sa zisťuje difúzne aterosklerotické postihnutie bez významných stenóz (253). V súčasnosti sa skúša množstvo nových invazívnych vyšetrovacích diagnostických nástrojov s cieľom stanoviť ich schopnosť identifikovať jeden či viac vulnerabilných segmentov, monitorovať zmeny, ktoré vznikajú či už spontánne alebo vplyvom medikamentózneho liečenia, a dať do vzťahu tieto markery vulnerability plaku s prognózou pacienta (297, 298). S nestabilitou sa spája fokálna akumulácia špecifických zložiek plaku, ako napr. lipidové nekrotické jadro, a oslabenie fibróznej čiapočky (299, 300).



Obrázok 8 Smrť alebo infarkt v šiestich súčasných randomizovaných štúdiách porovnávajúcich včasnú invazívnu stratégiu (plné obdĺžniky) s konzervatívnou (prázdne obdĺžniky)
NNT – počet pacientov, ktorých je potrebné liečiť, aby sa zabránilo jednej príhode, OR – pomer šancí

V súčasnosti zostáva nejasné, či je potrebné podrobiť mechanickej intervencii segmenty koronárnych tepien, ktoré nie sú zodpovedné za vznik súčasného AKS a zároveň vykazujú znaky vulnerability (301).

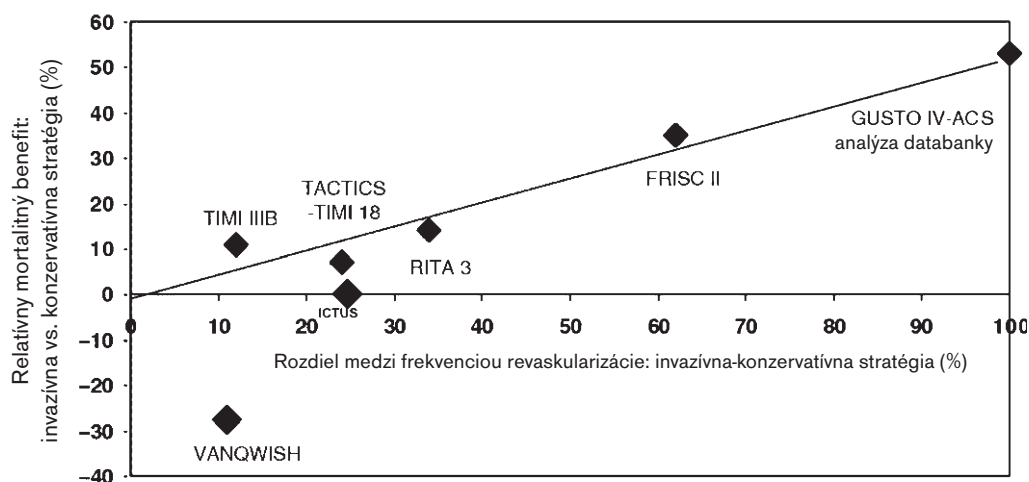
5.4.2 Invazívna vs. konzervatívna stratégia

Voľba stratégie

Koronarografiu je potrebné plánovať čo najskôr, ako je to možné (urgentná invazívna stratégia), u pacientov s ťažkou pokračujúcou ischémiou, výraznými či dynamickými zmenami EKG, významnými arytmiami alebo hemodynamickou nestabilitou pri a po prijatí. Takíto pacienti tvoria 2 – 15 % pacientov prijatých pre NSTEMI-AKS (302 – 304). U pacientov s charakteristikami vysokého alebo stredne vysokého rizika, avšak bez spomínaných život ohrozujúcich ukazovateľov, sa ako alternatívne stratégie skúmali včasná koronarografia (do 72 hodín) s následnou revaskularizáciou, ak bola možná a indikovaná, alebo počiatočná medikamentózna stabilizácia a vo vybraných prípadoch vykonaná koronarografia na základe klinického priebehu. U nízkorizikových pacientov by sa pred prepustením malo vykonať neinvazívne vyšetrenie zamerané na indukovateľnú ischémiu. Ak je jeho výsledok pozitívny, mala by sa vykonať koronarografia (305) (pozrite časť 8 Stratégie manažmentu).

Metaanalýza siedmich randomizovaných štúdií (vrátane starších štúdií pred rozšírením používania stentov a multilekovej podpornej liečby), ktoré porovnávali rutinnú koronarografiu ($n = 4608$) s následnou revaskularizáciou oproti konzervatívnejšej stratégii (invazívne vyšetrenie len u pacientov s rekurentnou alebo indukovateľnou ischémiou, $n = 4604$) ukázala znížený výskyt smrti a IM na konci obdobia sledovania (12,2 vs. 14,4 %, OR 0,82, 95 % CI 0,72 – 0,93, $p = 0,001$) pri rutinnom invazívnom oproti selektívnemu invazívnemu prístupu (306). V rovnakom časovom bode bol prítom-

ný nevýznamný trend smerom k nižšiemu počtu úmrtí (5,5 vs. 6,0, OR 0,92, 95 % CI 0,77 – 1,09), kým sa zistilo signifikantné zníženie výskytu IM samotného (7,9 vs. 9,4, OR 0,72, 95 % CI 0,65 – 0,88, $p < 0,001$) pri rutinnom invazívnom oproti selektívnemu invazívnemu prístupu. Tieto výsledky sa dosiahli napriek včasnému riziku, ktoré sa pozorovalo počas vstupnej hospitalizácie v skupine s rutinným invazívnym prístupom. Pri rutínnej invazívnej stratégii bolo prítomné signifikantne vyššie riziko smrti a kombinácie smrti a IM než pri selektívnej invazívnej stratégii (1,8 vs. 1,1 %, OR 1,6, 95 % CI 1,14 – 2,25, $p = 0,007$ pre smrť; 5,2 vs. 3,8 %, OR 1,36, 95 % CI 0,1,12 – 1,66, $p = 0,002$ pre smrť a IM). Priaznivý účinok sa v skutočnosti dosiahol od prepustenia z hospitalizácie až do konca sledovania, kde sa pozorovalo významné zníženie rizika smrti a kombinácie smrti a IM (3,8 vs. 4,9 %, OR 0,76, 95 % CI 0,62 – 0,94, $p = 0,01$ pre smrť; 7,4 vs. 11,0 %, OR 0,64, 95 % CI 0,55 – 0,75, $p < 0,001$ pre smrť a IM) pri rutinnom invazívnom prístupe oproti selektívnemu. V skupine s rutínne invazívnou stratégiou sa počas sledovania s priemernou dĺžkou 17 mesiacov znížil výskyt rekurentnej angíny o 33 % a rehospitalizácie o 34 %. V ďalšej metaanalýze, ktorá zahŕňala šesť štúdií zo súčasnosti, bol OR 0,84, 95 % CI 0,73 – 0,97, v prospech včasnej invazívnej oproti konzervatívnej stratégii (obrázok 8). Prospech rutínnej invazívnej stratégie bol prítomný u pacientov so zvýšenými hodnotami troponínov pri vstupnom vyšetrení, nie však u troponín-negatívnych pacientov (na základe analýzy troch najčerstvejších štúdií, kde boli k dispozícii výsledky vyšetrenia troponínov) (122, 307, 308). Čerstvejšia metaanalýza, zahŕňajúca sedem štúdií s 8 375 pacientmi, ktorí boli k dispozícii na analyzovanie, ukázala významné zníženie mortality zo všetkých príčin pri včasnej invazívnej stratégii oproti konzervatívnej (4,9 vs. 6,5 %, RR 0,75, 95 % CI 0,63 – 0,90, $p = 0,001$) po priemerne dvojročnom sledovaní, pričom po jednom mesiaci nebol prítomný vyšší počet úmrtí (RR 0,82, 95 % CI 0,50 – 1,34, $p = 0,43$). Po dvoch



Obrázok 9 Schopnosť demonštrovať relatívny mortalitný benefit pomocou revaskularizačnej stratégie závisí od gradientu frekvencie revaskularizácie medzi jednotlivými randomizačnými ramenami. Modifikované podľa Cannon a spol. (316).

rokoch sledovania bola incidencia nefatálneho IM 7,6 vs. 9,1 % (RR 0,83, 95 % CI 0,72 – 0,96, $p = 0,012$), bez zvýšeného výskytu po jednom mesiaci (RR 0,93, 95 % CI 0,73 – 1,19, $p = 0,57$) (309). Zníženie dlhodobej mortality sa potvrdilo v pokračovaní štúdie RITA-3 po piatich rokoch (310) a v štúdií FRISC-2 po dvoch a piatich rokoch (122, 308). Mnoho štúdií analyzovaných v metaanalýze Mehta a spol. (306) nebolo zo súčasnosti. V štyroch štúdiách, a to TIMI-3B, VANQWISH, MATE a FRISC-2, bol podiel používania stentov nízky alebo žiaden (293, 311, 312). Novší prehľad najnovších štúdií pochádzajúci z Cochrane Collaboration potvrdil iniciálne pozorovania, o ktorých referoval Mehta a spol. Táto metaanalýza potvrdila existenciu trendu smerom k vyššej mortalite vo včasnom období pri invazívnej stratégii oproti konzervatívnej (RR 1,59, 95 % CI 0,96 – 2,54), avšak s významným prospechom, čo sa týka smrti (RR 0,75, 95 % CI 0,62 – 0,92) alebo IM (RR 0,75, 95 % CI 0,92 – 0,91) po 2 – 5-ročnom sledovaní (313). Do tejto metaanalýzy nebola zahrnutá nedávno publikovaná štúdia ICTUS, hoci jej výsledky spochybňujú o predstavu o lepších výsledkoch rutínnej invazívnej stratégie (314). V tejto štúdií bolo 1 200 pacientov randomizovaných na včasnú invazívnu stratégiu oproti konzervatívnejšiemu (selektívnemu) prístupu. Nezistil sa žiadny rozdiel vo výskute primárneho zloženého cieľového ukazovateľa úmrtnia, IM alebo rehospitalizácie pre angínu do jedného roka (22,7 vs. 21,2 %, RR 1,07, 95 % CI 0,87 – 1,33, $p = 0,33$) pri použití včasnej invazívnej stratégie oproti selektívnej. Tieto výsledky sa udržali aj po troch rokoch sledovania (315). V súlade s predchádzajúcimi štúdiami bola rutinná intervencia asociovaná so signifikantným včasným rizikom. IM sa vyskytoval významne častejšie v skupine s včasným invazívnym prístupom (15,0 vs. 10,0 %, RR 1,5, 95 % CI 1,10 – 2,04, $p = 0,005$). Väčšina (67 %) IM [definovaný ako $\geq 1 - 3$ -násobok hornej hranice referenčného rozmedzia CKMB] bola v jednoznačne asociovaná s revaskularizačnými výkonmi. Diskrepancia medzi touto štúdiou a predchádzajúcimi by sa mohla sčasti pripísať malému rozdielu vo frekvencii revaskularizácie medzi jednotlivými skupinami a vysokému celkovému podielu revaskularizácie pred prepustením (v skupine s rutinným invazívnym 76 % a v skupine so selektívne invazívnym prístupom 40 %). Navyše v jednotlivých štúdiách bolo kritérium IM odlišné (akékoľvek zvýšenie CKMB nad hornú hranicu normálneho rozmedzia až

trojnásobok takéhoto zvýšenia). Ďalej selekcia pacientov mohla podliehať skresleniu, keďže do niektorých štúdií boli zaradení všetci konzekutívni pacienti, zatiaľ čo do iných neboli zaradení závažne nestabilní pacienti.

Vo všetkých randomizovaných štúdiách veľký podiel pacientov v konzervatívnom ramene napokon podstúpil revaskularizáciu („crossover“), takže reálna prospešnosť revaskularizácie je podhodnotená (316). Pri porovnaní relatívneho mortalitného benefitu medzi stratégiou rutínnej a selektívnej revaskularizácie a skutočným rozdielom frekvencie revaskularizácie medzi jednotlivými ramenami sa objavuje lineárny vzťah: čím väčší je rozdiel vo frekvencii revaskularizácie, tým vyšší priaznivý účinok na mortalitu (obrázok 9).

Načasovanie invazívnosti

Optimálny časový sled medzi príjmom do nemocnice, iniciáciou medikamentózne liečby a invazívnym vyšetrením zostáva stále kontroverzný, s výnimkou indikácie emergentnej koronarografie a revaskularizácie. U 410 konzekutívnych vysokorizikových pacientov s depresiou segmentu ST (65 %) či zvýšením cTnT (67 %), ktorí boli zaradení do štúdie ISAR-COOL, odloženie intervencie nezlepšilo prognózu (317). Naproti tomu pacienti randomizovaní na okamžitú PKI (priemerne 2,4 hodín po prijatí do nemocnice) mali nižšiu incidencia smrti alebo IM počas 30 dní než pacienti randomizovaní na odloženú PKI (86 hodín po prijatí do nemocnice a medikamentózne liečbe) (5,9 vs. 11,6 %, RR 1,96, 95 % CI 1,01 – 3,82, $p = 0,04$). Rovnako sa včasné riziko nepozorovalo ani v štúdií TACTICS-TIMI 18 (priemerné odloženie PKI predstavovalo 22 hodín) s antegrádnou liečbou inhibítormi GP IIb/IIIa (73).

V štúdií ICTUS bol na rozdiel od týchto zistení včasný rutinný invazívny postup do 48 hodín od randomizácie v 56 % a počas iniciálnej hospitalizácie v 76 % prípadov asociovaný so zvýšeným výskytom IM (15,0 vs. 10,0, RR 1,5, 95 % CI 1,10 – 2,04, $p = 0,005$). S horšou prognózou sa urýchlenná katetrizácia spájala aj v štúdií FRISC-2, ako aj v registroch GRACE a CRUSADE (318 – 320).

Na základe toho dôkazy, ktoré sú k dispozícii v súčasnosti, nezakladajú povinnosť okamžitej koronarografie u pacientov s NSTEMI-AKS, ktorí sú stabilizovaní pomocou moderného farmakologického

postupu. Rovnako rutinná prax okamžitého prevozu stabilizovaného pacienta prijatého do nemocnice bez dostupných katetrizačných možností na pracovisku nie je povinná, mala by sa však uskutočniť do 72 hodín.

5.4.3 Perkutánná koronárna intervencia

Osud pacientov po PKI pri NSTEMI-AKS sa výrazne zlepšil využívaním intrakoronárných stentov a modernej antitrombotickej a protidoštičkovej liečby. Riziko krvávacích komplikácií by malo byť vyvážené k závažnosti ischémie a rizikovému profilu pacienta. Voľba miesta vpichu závisí od skúseností invazívneho kardiológa a miestnej preferencie. Medzi nefarmakologické postupy na zníženie výskytu krvávacích komplikácií v oblasti miesta vpichu patrí používanie zariadení na uzáver tepny a transradiálny prístup. Femorálny prístup sa uprednostňuje u hemodynamicky kompromitovaných pacientov, lebo umožňuje použitie intraaortálnej balónikovej kontrapulzácie. Rovnako ako u všetkých pacientov podstupujúcich PKI, aj v týchto podmienkach použitie stentov znižuje nebezpečenstvo náhleho uzáveru a restenózy. Bezpečnosť a účinnosť DES sa v tejto špecifickej populácii prospektívne neskúmala, a to napriek tomu, že pacienti s NSTEMI-AKS predstavujú až 50 % podiel vo väčšine štúdií s PKI. Ako naznačujú podskupinové analýzy randomizovaných štúdií a údajov z reálneho života, schválené DES sa pri znižovaní výskytu restenózy v týchto podmienkach ukazujú rovnako efektívne (321). Napriek tomu, že incidencia (sub)akútnej trombózy stentu je u pacientov s NSTEMI-AKS v porovnaní so stabilnými pacientmi podstupujúcimi PKI vyššia, nezdá sa, že by pri tejto konkrétnej situácii použitie DES znamenalo vyššie riziko subakútnej trombózy (287). Vzhľadom na potenciálne závažné následky akútnej alebo subakútnej trombózy stentu sa u pacientov, u ktorých sa počas prvého roka po implantácii stentu plánujú extrakardiálne intervencie alebo operácie vyžadujúce si prerušenie podávania klopidoogrelu, odporúča používať nepovlečené kovové (bare-metal) stenty (BMS) (322, 323). Túto stratégiu je potrebné zvážiť aj u pacientov, ktorí si vyžadujú dlhodobé podávanie AVK. Okrem toho boli vyslovené pochybnosti týkajúce sa rizika trombózy v stente a dlhodobej bezpečnosti DES v súvislosti s rizikom smrti a IM, a to najmä vtedy, ak sa použijú mimo schválenej indikácie (off-label) v komplikovaných situáciách (324). Údaje z ostatného obdobia naznačujú, že v prípade implantácie DES je potrebné pokračovať v duálnej protidoštičkovej liečbe počas jedného roka bez zretela na druh aktívnej látky (sirolimus či paklitaxel) (325, 326). Kým sa nevyriešia pochybnosti a situácia sa úplne nevyjasní, voľba, či použiť BMS, alebo DES by sa mala zakladať na individuálnom posúdení prospechu oproti potenciálnemu riziku (325, 326).

Hlavným problémom týkajúcim sa PKI pri NSTEMI-AKS zostáva relatívne vysoká incidencia periprocedurálneho IM, ktorá v štúdií ICTUS dosahovala až 10 % (314). Používanie protidoštičkovej liečby incidenciu periprocedurálneho IM významne zredukovalo (327). Súčasnou najmodernejšou a antitrombotickou a podpornou protidoštičkovou liečbou nie je možné úplne zabrániť embolizácii drviný a čiastočiek plaku (328). Skúšal sa veľký počet rozličných filtrov alebo zariadení na distálnu protekciu, ktoré však s výnimkou podskupiny intervencií na štepoch z vena saphena nedokázali zlepšiť klinické výsledky (329).

V súčasnosti nie sú k dispozícii prognostické údaje, ktoré by podporovali rutinnú PKI na nesignifikantných stenózach zodpovedných za súčasný AKS alebo cievach, ktoré nie sú zodpovedné za AKS podľa angiografického hodnotenia, a to ani s použitím DES („pečatenie plakov“) (301).

5.4.4 Aorto-koronárny by-pass

Podiel pacientov s NSTEMI-AKS, ktorí sa počas vstupnej hospitalizácie podrobili vyšetreniu na aorto-koronárny by-pass, predstavuje približne 10 % (314). U pacientov, ktorí majú podstúpiť CABG, je dôležité vziať do úvahy riziko krvávacích komplikácií, aj keď sa v iniciálnej fáze liečby agresívnou protidoštičkovou liečbou (330, 331). Všeobecne by sa predliečenie trojkombináciou, ale aj dvoj-kombináciou protidoštičkových liekov malo považovať len za relatívnu kontraindikáciu včasnej by-passovej operácie, vyžaduje si však špeciálne chirurgické opatrenia na minimalizáciu krvácania a transfúzie trombocytov (pozrite časť 5.3.3 Inhibítory glykoproteínového receptora IIb/IIIa a 6.2. Trombocytopénia).

5.4.5 Indikácie perkutánnej koronárnej intervencie vs. aorto-koronárneho by-passu

S výnimkou urgentného výkonu je voľba spôsobu revaskularizácie pri NSTEMI-AKS rovnaká ako pri elektívnom revaskularizačnom zákroku. Podľa randomizovaných kontrolovaných štúdií, ktoré porovnávali implantáciu stentu do viacerých ciev pri PKI a operáciu CABG, sa nevyskytla žiadna interakcia medzi prítomnosťou NSTEMI-AKS, liečebnou stratégiou a výsledkom (331, 332). U pacientov s viacievnyim postihnutím možno všetky stenózy riešiť naraz. Možno zvážiť aj postupný výkon, s okamžitým riešením lézie zodpovednej za AKS pomocou PKI a následným opätovným zhodnotením potreby liečby ostatných lézií.

Odporúčania pre invazívne vyšetrenie a revaskularizáciu (pozrite aj časť 8 Stratégie manažmentu)

- Urgentná koronarografia sa odporúča u pacientov s refraktérnou alebo rekurentnou angínou asociovanou s dynamickou denivelizáciou segmentu ST, srdcovým zlyhávaním, život ohrozujúcimi arytmiami alebo hemodynamickou nestabilitou (I-C).
- Včasná (< 72 hodín) koronarografia s následnou revaskularizáciou (PKI alebo CABG) sa odporúča u pacientov so stredne vysokým alebo vysokým rizikom (I-A).
- Rutinné invazívne vyšetrenie pacientov bez stredne vysokého alebo vysokého rizika sa neodporúča (III-C), vhodné je však neinvazívne posúdenie indukovateľnej ischémie (I-C).
- PKI na nevýznamných léziách sa neodporúča (III-C).
- Po kritickom zhodnutí pomeru prospechu a rizika a v závislosti od známych pridružených ochorení a potenciálnej potreby nekardiálnej operácie v krátkodobom až strednodobom horizonte, ktorá by si vyžadovala dočasné prerušenie duálnej protidoštičkovej liečby, je potrebné zvážiť typ stentu, ktorý sa má implantovať (BMS alebo DES) (I-C).

5.5. Dlhodobý manažment

Po iniciálnej fáze pacientov s NSTEMI-AKS ohrozuje vysoké riziko rekurencie ischemických príhod. Preto nevyhnutnou súčasťou dlhodobého manažmentu je aktívna sekundárna prevencia. Pri znižovaní rizika recidívy príhod po NSTEMI-AKS sa ukázali účinné viaceré opatrenia a terapeutické postupy, a to v klinických randomizovaných štúdiách, observačných štúdiách a registroch. Niekoľko registrov však poukázalo na to, že tieto opatrenia týkajúce sa životného štýlu a medikamentózne liečba sa využívajú nedostatočne. Úlohou lekára je zabezpečiť, aby pacientom s NSTEMI-AKS poskytl najvhodnejšiu liečbu a poradenstvo v oblasti životného štýlu s cieľom zlepšiť dlhodobú prognózu. Podrobný prehľad všetkých opatrení a liečebných postupov, ktoré by sa mali aplikovať v sekundárnej prevencii, presahuje rámec tohto dokumentu. Preto sa bude klásť

dôraz na tie postupy, ktoré majú rozhodujúci význam. Podrobnejšie odporúčania týkajúce sa sekundárnej prevencie boli rozsiahlo opísané v iných smerniciach (333 – 335).

5.5.1 Životný štýl

Viacere intervencie životného štýlu, ktoré sú podrobne opísané v iných dokumentoch, sa ukázali ako účinné pri znižovaní výskytu rekurencie príhod u pacientov s KCH, vrátane NSTE-AKS (333 – 336).

Ukončenie fajčenia sa v dlhodobej perspektíve dosahuje ťažko. Opätovné obnovenie fajčenia je časté. Nevyhnutné je aktívne poradenstvo, ktoré je doplnkom podporných medikamentózných intervencií, ako sú napríklad nikotínové náhrady a bupropión (333 – 335).

Pacient sa musí nabádať k pravidelnej telesnej aktivite. Odporúča sa tridsať minút aeróbnej aktivity strednej intenzity, ak je to možné, každý deň, alebo aspoň päťkrát do týždňa. Nevyhnutný môže byť program pre vysokorizikových pacientov s medicínskym dozorom (333 – 335).

Zdravá strava založená na nízkom príjme soli a zníženom príjme nasýtených tukov je neodmysliteľná. Nabádate pacientov k pravidelnému príjmu ovocia a zeleniny. Prospešný môže byť aj mierny príjem alkoholu (337).

5.5.2 Redukcia hmotnosti

Obézne osoby a pacientov s nadhmotnosťou je potrebné nabádať k redukcii hmotnosti. Chudnutiu môže pomôcť návrat k telesnej aktivite. Významný pokles hmotnosti sa dosahuje ťažko a v súčasnosti nemožno presvedčivo odporúčať žiadnu medikamentóznú liečbu, aj keď sa ukázalo, že niektoré špecifické lieky, ktoré ovplyvňujú endokannabinoidný systém, vedú k pretrvávajúcemu hmotnostnému úbytku, pričom majú minimálne nežiaduce účinky (338, 339). Redukcia hmotnosti má priaznivý účinok na lipidový profil a kontrolu glykémie. Teoretickým cieľom je dosiahnuť index telesnej hmotnosti (BMI) < 25 kg/m² alebo obvod pásu < 102 cm u mužov a < 88 cm u žien. Keďže tieto ciele sú dlhodobé, prvým krokom je úbytok hmotnosti o 10 % zo vstupných hodnôt. Ak sa úspešne dosiahne a udrží táto 10 % iníciaľna strata hmotnosti, možno sa pokúsiť ďalej pokračovať v chudnutí.

5.5.3 Kontrola krvného tlaku

Cieľom je dosiahnuť krvný tlak < 140/90 mmHg u nediabetikov a < 130/80 mmHg u pacientov s diabetom alebo chronickou renálnou insuficienciou. Dôležitý prostriedok dosiahnutia dobrej kontroly krvného tlaku predstavujú zásahy do životného štýlu, osobitne telesná aktivita ako doplnok redukcie hmotnosti a medikamentózne liečby (333 – 335).

5.5.4 Manažment diabetu

U každého pacienta s dokázaným NSTE-AKS by sa mala aktívne vyhľadávať porucha glykemickej rovnováhy (hraničná glykémia nalačno, porucha glukózovej tolerancie alebo zvýšená glykémia nalačno). U pacientov s diagnostikovaným diabetom je cieľom dosiahnuť hodnoty HbA_{1c} ≤ 6,5 %. Odporúča sa konzultovať endokrinológa. Okrem redukcie hmotnosti u obéznych pacientov a úpravy medikamentózne liečby má veľký význam úprava životného štýlu. U pacientov so hraničnou glykémiou nalačno alebo poruchou glukózovej tolerancie sa okrem úpravy životného štýlu v súčasnosti neodporúča žiadna špecifická liečba (340).

5.5.5 Intervencie zamerané na lipidový profil

Dôležitou súčasťou dlhodobého manažmentu NSTE-AKS je ovplyvnenie koncentrácií cholesterolu lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL) a vysokou hustotou (HDL), ako aj triacylglycerolov.

Väčšina dôkazov pochádza z oblasti redukcie LDL, ktorá sa najlepšie dosahuje pomocou statínov alebo kombinácie statínov a ďalších hypolipidemík. U niektorých pacientov môžu byť potrebné ďalšie intervencie na úpravu nízkej koncentrácie HDL alebo vysokých hodnôt triacylglycerolov, aj keď vplyv týchto opatrení na dlhodobú prognózu sa preukáže menej dostatočne.

Statíny

Dlhodobá liečba statínmi zlepšuje prognózu pri všetkých formách KCH, po NSTE-AKS, ako aj u pacientov s chronickými manifestáciami KCH (341 – 344). Tento priaznivý účinok sa dokázal vo všetkých podskupinách, vrátane mužov a žien, starších osôb, fajčiarov, diabetikov či pacientov s chronickým obličkovým ochorením (CHOO). Nedávno publikované smernice odporúčajú kombinovať diétne opatrenia s farmakoterapiou pomocou statínov, alebo kombinácie statínov s inými hypolipidemikami, aby sa dosiahla cieľová hodnota LDL < 2,6 mmol/l. Osobitne však treba prediskutovať dva aspekty znižovania LDL, a to včasné podanie statínov počas akútnej fázy NSTE-AKS a vplyv agresívnej hypolipidemickej liečby na dosiahnutie cieľovej hodnoty LDL < 1,81 mmol/l (333 – 335).

Odôvodnením okamžitej iniciácie statínovej liečby po NSTE-AKS je možnosť stabilizácie plaku, protizápalový účinok a obnovenie funkcie endotelu. NSTE-AKS môže navyše slúžiť ako podnet na iniciáciu a udržiavanie dlhodobej terapie, keďže v chronickej fáze sa liečba môže uplatňovať menej dôsledne.

Dodnes bolo publikovaných len málo správ pochádzajúcich zo štúdií, registrov, metaanalýz a post-hoc analýz štúdií pri NSTE-AKS o priaznivom účinku statínov, ktoré sa začali podávať včasne po akútnej fáze (14, 345 – 349). Novšie randomizované štúdie, ktoré špecificky skúmali tento problém, ukázali, že včasná agresívna hypolipidemická liečba viedla k prudkému a významnému poklesu LDL, avšak bez zjavného signifikantného vplyvu na krátkodobý osud (350 – 352). Novšia metaanalýza, ktorá zahŕňala 13 štúdií a 17 963 pacientov, odhalila, že včasná iniciácia liečby statínom je bezpečná a má pozitívny vplyv na prognózu s priaznivým účinkom na mortalitu a výskyt kardiovaskulárnych príhod počas vyše dvoch rokov sledovania (HR 0,81, 95 % CI 0,77 – 0,87, p < 0,001). Priaznivý efekt na prežívanie sa objavil až po štyroch mesiacoch a štatistickú významnosť dosiahol po 12 mesiacoch (353).

Potenciálnu prospešnosť agresívnej hypolipidemickej liečby v porovnaní s miernejšou v širokom spektre pacientov s NSTE-AKS hodnotila štúdia PROVE-IT (354). Do tejto štúdie boli zaradení pacienti s koncentráciou celkového cholesterolu < 240 mg/dl (6,2 mmol/l). Liečba pravastatínom v dávke 40 mg alebo atorvastatínom v dávke 80 mg sa začala do 10 dní od prijatia a pacienti boli sledovaní 18 – 36 mesiacov. Na konci štúdie sa v pravastatínovom ramene znížila koncentrácia cholesterolu o 21 % [medián dosiahol 95 mg/dl (2,46 mmol/l)] v porovnaní so znížením o 49 % v atorvastatínovom ramene [medián dosiahol 62 mg/dl (1,6 mmol/l)], pričom väčšia časť liečebného účinku sa dosiahla počas 30 dní. Výskyt zloženého primárneho cieľového ukazovateľa (smrť, IM, nestabilná angína vyžadujúca si rehospitalizáciu, revaskularizácia alebo NCMP) sa v intenzívnom ramene znížil o 16 % v porovnaní s ramenom liečeným neintenzívne. Rozdiel vo výsledku sa prejavil už po 30 dňoch od randomizácie. Pacienti, ktorí dosiahli hodnoty LDL < 70 mg/dl (1,81 mmol/l), mali nižší výskyt príhod než pacienti s vyššími hodnotami. Podobný rozdiel sa pozoroval medzi pacientmi, ktorí po liečbe statínom dosiahli koncentrácie hsCRP < 2 mg/l v porovnaní s osobami s hsCRP > 2 mg/l. Intenzívna hypolipidemická liečba, spájajúca sa o znížením hodnôt LDL alebo hsCRP na

hodnoty < 70 mg/dl (1,81 mmol/l), respektíve < 2 mg/l, vedie k zlepšeniu prognózy po AKS.

Iné hypolipidemiká

O priaznivom pôsobení fibrátov, kyseliny nikotínovej a ezetimibu v podmienkach NSTE-AKS je k dispozícii len obmedzené množstvo údajov. Kombinácia statínu a ezetimibu dokázala značnú schopnosť znižovať LDL. Skúma sa vo veľkej klinickej štúdiu u pacientov s AKS (IMPROVE-IT). Ukázalo sa, že HDL je rizikovým faktorom KCH a úmrtia v dôsledku KCH. Epidemiologické štúdie naznačujú aj to, že zvýšenie hodnôt HDL môže zabrániť rozvoju KCH. Každé zvýšenie vstupnej koncentrácie HDL o 1 mg/dl (0,03 mmol/l) sa spája so 6 % poklesom rizikom smrti následkom KCH alebo IM (355, 356). Kyselina nikotínová dokázateľne významne zvyšuje hodnoty HDL. Dôkazy zo starších alebo malých štúdií poukazujú na to, že zvýšenie HDL môže viesť k významnému zníženiu rizika koronárnych príhod (357). Prebieha veľká klinická štúdia, ktorá skúma túto terapeutickú možnosť. Bude hodnotiť potenciál kombinácie statínu s kyselinou nikotínovou (niacinom) pre redukciu výskytu kardiovaskulárnych príhod v populácii pacientov so známym aterosklerotickým postihnutím a aterosklerotickým lipidovým profilom v porovnaní so statínom samotným (štúdia AIM-HIGH). Iné terapeutické pokusy smerované na zvýšenie HDL zlyhávajú (359).

Okrem toho sa dokázalo, že HDL zvyšuje dlhodobé aeróbne cvičenie. Preto ho treba odporúčať, kedykoľvek je to možné (359) (pozrite časť 5.6. Rehabilitácia a návrat k telesnej aktivite).

Odporúčania pre hypolipidemickú liečbu

- U všetkých pacientov s NSTE-AKS (v neprítomnosti kontraindikácií) sa odporúča podávať statíny, a to nezávisle od hodnôt cholesterolu. Liečbu je potrebné začať včasne (do 1 – 4 dní) po prijatí, pričom cieľom je dosiahnuť hodnotu LDL < 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l) (I-B).

5.5.6 Protidoštičkové lieky a antikoagulancia

Pozrite časti 5.2. Antikoagulancia a 5.3. Protidoštičkové lieky.

5.5.7 Betablokátory

Liečbu betablokátormi je potrebné začať a pokračovať v jej natrvalo u všetkých pacientov, ktorí majú zníženú funkciu LK, a to bez zreteľa na prítomnosť symptómov srdcového zlyhávania, ak neexistujú formálne kontraindikácie. U ostatných pacientov môžu byť betablokátory užitočné, avšak ich dlhodobá prospešnosť sa zatiaľ nedokázala. Údaje z metaanalýz a registrov ukazujú, že dlhodobá liečba betablokátormi môže významne znížiť riziko smrti (360).

Odporúčania pre použitie betablokátorov

- Betablokátory by sa mali podávať všetkým pacientom so zníženou funkciou LK (I-A).

5.5.8 Inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín

Inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE inhibítory) priaznivo účinkujú na redukciu remodelácie a zlepšujú prežívania pacientov so zníženou systolickou funkciou LK (bez zreteľa na prítomnosť klinického srdcového zlyhávania) po IM (361 – 363). Preto ich začiatkové využitie v kontexte AKS bolo obmedzené na pacientov so zníženou systolickou funkciou LK. Následne niekoľko štúdií naznačilo antiaterogénny účinok ACE inhibítorov u pacientov

s rizikovými faktormi aterosklerózy alebo diagnostikovanou aterosklerotickou chorobou, bez zreteľa na funkciu LK a nezávisle od ich účinku na krvný tlak (268, 364, 365). Metaanalýzy veľkých štúdií, ktoré boli vykonané s hlavným cieľom potvrdiť antiaterogénny účinok ACE inhibítorov, dokázali v prípade použitia ACE inhibítorov v týchto podmienkach zníženie rizika smrti do štyroch rokov o 14 % (366 – 368). V súčasnosti sú k dispozícii dôkazy len pre ramipril a perindopril. Predpisovanie ACE inhibítorov v tejto indikácii by sa malo obmedzovať na látky a dávky s dokázanou účinnosťou (369). Napriek tomu, že tieto zistenia sú dokumentované u pacientov so stabilnou KCH, ich uplatnenie sa rozšírilo na všetkých pacientov s NSTE-AKS. Ak nie sú prítomné kontraindikácie, u pacientov so zníženou systolickou funkciou LK by sa podávanie perorálneho ACE inhibítora malo začať v priebehu prvého dňa po prijatí. U ďalších pacientov by sa liečba mala začať počas hospitalizácie.

Odporúčania pre používanie ACE inhibítorov

- ACE inhibítory sú dlhodobo indikované u všetkých pacientov s EF LK $\leq 40\%$ a u pacientov s diabetom, hypertenziou alebo chronickým obličkovým ochorením, ak nie sú prítomné kontraindikácie (I-A)
- ACE inhibítory je potrebné zvážiť u všetkých ostatných pacientov na prevenciu rekurencie ischemických príhod (IIa-B). Odporúčajú sa látky a dávky s dokázanou účinnosťou (IIa-C).

5.5.9 Blokátory receptora pre angiotenzín 2

Nedávne štúdie jasne dokumentovali, že blokátory receptora pre angiotenzín (ARB) možno použiť u pacientov s akútnym IM so zníženou systolickou funkciou LK (370, 371). Možno ich podať namiesto ACE inhibítorov alebo v kombinácii s nimi. Na rozdiel od ACE inhibítorov neexistujú jednoznačné dôkazy, že je možné použiť ich ako antiaterogénne látky. U pacientov so zníženou funkciou LK by sa mali začať podávať prvý deň po prijatí, ak nie sú prítomné kontraindikácie.

Odporúčania pre používanie blokátorov receptora pre angiotenzín

- ARB by sa mali zvážiť u pacientov, ktorí netolerujú ACE inhibítory alebo ktorí majú srdcové zlyhávania alebo IM s EF LK $\leq 40\%$ (I-B).

5.5.10 Antagonisty aldosterónového receptora

Spironolaktón sa ukázal ako prospešný pri liečbe pacientov so systolickou dysfunkciou LK a závažným chronickým srdcovým zlyhávaním (trieda podľa NYHA III a IV) (372). Pri chronickom podávaní spironolaktónu sa u menšej časti pacientov vyskytuje gynekomastia, ktorá má vzťah k väzbe lieku na progesterónové receptory. Eplerenón je nový antagonista aldosterónového receptora s 1 000-násobne menšou afinitou k progesterónovému receptoru než spironolaktón. Eplerenón sa hodnotil v randomizovanej, placebo kontrolovanej štúdiu pacientov po IM (bez zreteľa na eleváciu segmentu ST) a systolickou dysfunkciou LK so symptomatickým srdcovým zlyhávaním alebo diabetes mellitus (373). Akútne pridanie perorálneho eplerenónu k optimálnej medikamentóznej a invazívnej liečbe bolo asociované so zlepšením výsledkov (morbidita a mortalita). Antagonisty receptora pre aldosterón by sa nemali používať v prípade závažného renálneho zlyhania (sérový kreatinín > 221 μmol u mužov a > 177 μmol u žien), hyperkalémie alebo nemožnosti vykonávať opakované vyšetrenia s cieľom monitorovať koncentráciu draslíka.

Odporúčania pre antagonisty aldosterónového receptora

- Blokádu aldosterónu je potrebné zvážiť u pacientov po IM, ktorí sa už liečia ACE inhibítormi a betablokátormi a majú EF LK < 40 % a diabetes alebo srdcové zlyhávanie, bez významnej dysfunkcie obličiek alebo hyperkalémie (I-B).

5.6. Rehabilitácia a návrat k telesnej aktivite

Po NSTEMI-AKS je potrebné posúdiť funkčnú kapacitu a schopnosť vykonávať každodenné aktivity alebo zamestnanie. Túto schopnosť okrem iných faktorov ovplyvňuje kardiálna funkcia, rozsah KCH, prítomnosť a rozsah reziduálnej ischémie a náchylnosť na poruchy srdcového rytmu. Každý pacient po NSTEMI-AKS by mal podstúpiť záťažový test usmernený EKG (alebo iné neinvazívne záťažové vyšetrenie, ak je telesné zaťaženie nemožné alebo je sťažené interpretácia EKG) do 4 – 7 týždňov po prepustení (374 – 376). Empiricky platí, že telesná aktivita, ktorá zahŕňa činnosti vo voľnom čase, zamestnaní a sexuálnu aktivitu, by mala dosiahnuť 50 % maximálnej záťažovej kapacity vyjadrenej v metabolických jednotkách (METS) a neskôr by sa mala postupne zvyšovať. Pacient so zachovanou systolickou funkciou LK (EF > 40 %) a bez indukovateľnej ischémie alebo arytmií počas záťažového vyšetrenia sa môže vrátiť do zamestnania. Ak má práca administratívny charakter, pracovný čas môže opäť dosiahnuť osem hodín. Ak je práca manuálna, pracovné zaťaženie by nemalo presahovať 50 % maximálnej pracovnej kapacity, ktorá sa dosiahla pri záťažovom vyšetrení. V prvom mesiaci by denný pracovný čas nemal presiahnuť štyri hodiny a následne by sa mal zvyšovať o dve hodiny v mesačných intervaloch. Pacient so stredne závažnou systolickou dysfunkciou LK (EF medzi 30 a 40 %) alebo ľahkou ischédiou pri záťažovom vyšetrení môže opäť začať kancelársku prácu, ktorá by sa však mala obmedzovať na statickú manuálnu prácu. Pacient s ťažkou systolickou dysfunkciou LK (EF < 30 %) alebo signifikantnou ischédiou môže vykonávať administratívnu prácu za podmienky, že pracovná kapacita dosahuje > 5 METS bez prítomnosti symptómov. V opačnom prípade by pacienti nemali pracovať. Aj v pri ostatných fyzických činnostiach, vrátane sexuálnej aktivity, by sa odporúčanie lekára malo zakladať na neinvazívnom vyšetrení. Všeobecne pacient so záťažovou kapacitou > 5 METS môže vykonávať rutinnú sexuálnu aktivitu. Lekár by mal pacienta informovať o vhodnom čase obnovenia fyzickej a sexuálnej aktivity, pričom by mal brať na zreteľ horeuvedené kardiálne ukazovatele, ako aj ďalšie faktory, ako napríklad stav miesta vpichu u pacienta po srdcovej katetrizácii. Vo všetkých prípadoch je nevyhnutná úzka spolupráca medzi kardiológom a praktickým lekárom.

Odporúčania pre rehabilitáciu a návrat k telesnej aktivite

- Po NSTEMI-AKS sa odporúča posúdiť funkčnú kapacitu (I-C).
- Každý pacient po NSTEMI-AKS by mal do 4 – 7 týždňov po prepustení podstúpiť záťažové vyšetrenie hodnotené na základe EKG (ak je to technicky možné) alebo ekvivalentné neinvazívne vyšetrenie na ischédiu (IIa-C).
- Na základe kardiiovaskulárneho statusu a výsledkov posúdenia funkčnej kapacity by mal byť pacient informovaný o vhodnom čase obnovenia fyzickej aktivity, ktorá zahŕňa činnosti vo voľnom čase, zamestnaní a sexuálnu aktivitu, a jej odporúčanej úrovni (I-C).

6. Komplikácie a ich manažment

6.1 Krvácavé komplikácie

Krvácavé komplikácie predstavujú najčastejšie neischemické komplikácie, ktoré sa pozorujú pri manažmente NSTEMI-AKS. Na hodnotenie stupňa závažnosti krvácania sa používa niekoľko definícií, ktoré zahŕňajú klinické aspekty krvácania (miesto a vplyv na hemodynamiku) alebo potrebu transfúzie krvi, ako aj rozsah poklesu hodnoty hemoglobínu (tabuľka 7) (377). Krvácanie sa hodnotí ako závažné, život ohrozujúce, veľké alebo malé. V závislosti od definície však ten istý termín môže predstavovať odlišný stupeň závažnosti krvácania. Z toho vyplýva, že v rámci tej istej populácie zaradenej do štúdií možno pozorovať rozdielny výskyt krvácajúcich komplikácií v závislosti od toho, či sa na hodnotenie stupňa krvácania použijú odlišné definície. Zároveň z toho vyplýva aj skutočnosť, že frekvenciu krvácania medzi jednotlivými štúdiami môže byť ťažké porovnať.

Pri zohľadnení všetkých uvedených limitácií týkajúcich sa definície krvácaní sa odhaduje, že výskyt veľkých krvácaní sa v rámci celého spektra NSTEMI-AKS pohybuje v rozmedzí 2 až 8 % a do veľkej miery závisí od typu použitej liečby, a to najmä od typu a dávky antitrombotickej a protidoštičkovej liečby, invazívnych výkonov a ďalších faktorov (tabuľka 8) (377, 378). V randomizovaných štúdiách siaha frekvencia od < 2 % v štúdiách OASIS-2, PRISM a PURSUIT až po > 8 % v štúdiu SYNERGY (164, 178, 236). Počty z registrov sú všeobecne vyššie než údaje z klinických štúdií. V registri CRUSADE sa transfúzia krvi, ktorá slúžila ako náhradný ukazovateľ veľkého krvácania, musela podať u vyše 15 % pacientov (252), čo pravdepodobne odráža vyšší podiel invazívnej stratégie používanej v USA. V registri GRACE údaje od 24 045 pacientov odhalili, že celková incidencia veľkých krvácaní u pacientov so STEMI predstavovala 3,9 %, u pacientov s NSTEMI-AKS 4,7 % a u pacientov s nestabilnou angínou 2,3 % (379).

Tabuľka 7 Prvky definícií krvácania podľa štúdií TIMI (380) a GUSTO (381)

Klasifikácia krvácania podľa TIMI (380)	
Veľké	intrakraniálne krvácanie alebo klinicky (vrátane zobrazovacích vyšetrení) zjavné krvácanie s poklesom koncentrácie hemoglobínu ≥ 5 g/dl
Malé	klinicky (vrátane zobrazovacích vyšetrení) zjavné krvácanie s poklesom koncentrácie hemoglobínu o 3 až < 5 g/dl
Minimálne	klinicky (vrátane zobrazovacích vyšetrení) zjavné krvácanie s poklesom koncentrácie hemoglobínu < 3 g/dl
Klasifikácia krvácania podľa GUSTO (381)	
Závažné alebo život ohrozujúce	intrakraniálne krvácanie alebo krvácanie, ktoré spôsobuje hemodynamickú kompromitáciu a vyžaduje si intervenciu
Stredne závažné	krvácanie, ktoré si vyžaduje transfúziu krvi, nespôsobuje však hemodynamickú kompromitáciu
Ľahké	krvácanie, ktoré nespĺňa kritériá závažného alebo stredne závažného krvácania

Všetky definície podľa TIMI berú do úvahy transfúziu krvi, vtedy sa hodnoty hemoglobínu upravujú o 1 g/dl na každú jednotku transfundovaného erytrocytového koncentráту

Tabuľka 8 Multivariačný model pre veľké krvácania u pacientov s infarktom myokardu bez elevácie segmentu ST

Premenná	Adjustovaný OR	95 % CI	Hodnota p
Vek (nárast každých 10 rokov)	1,22	1,10 – 1,35	0,0002
Ženské pohlavie	1,36	1,07 – 1,73	0,0116
Anamnéza renálnej insuficiencie	1,53	1,13 – 2,08	0,0062
Anamnéza krvácania	2,18	1,14 – 4,08	0,014
Stredný artériový tlak (nárast o každých 20 mm Hg)	1,14	1,02 – 1,27	0,019
Diuretiká	1,91	1,46 – 2,49	< 0,0001
LMWH samotný	0,68	0,50 – 0,92	0,012
LMWH a NFH ^a	0,72	0,52 – 0,98	0,035
Inhibítory GP IIb/IIIa samotné	1,86	1,43 – 2,43	< 0,0001
Trombolytiká a inhibítory GP IIb/IIIa	4,19	1,68 – 10,4	0,002
I. v. inotropiká	1,88	1,35 – 2,62	0,0002
Pravostranná srdcová katetrizácia	2,01	1,38 – 2,91	0,0003

^aReferenčné skupiny: mužské pohlavie; NFH pre LMWH samotný, LMWH aj NFH a bez LMWH a NFH; bez trombolytik aj GP inhibítorov IIb/IIIa pre samotné trombolytiká, inhibítory GP IIb/IIIa samotné, a trombolytiká aj inhibítory GP IIb/IIIa; „nie“ pre ostatné premenné. Hosmerov-Lemeshowov test dobrej zhody $p = 0,70$, C-štatistika = 0,73.

6.1.1 Prediktory rizika krvácania

Nezávislými prediktormi veľkých krvácaní v registri GRACE boli okrem iných pokročilý vek (OR 1,22 pri náraste o každých 10 rokov, $p = 0,0002$) ženské pohlavie (OR 1,36, $p = 0,0016$), anamnéza krvácania (OR 2,18, $p = 0,014$), vykonanie PKI (OR 1,63, $p = 0,0005$), anamnéza renálnej insuficiencie (OR 1,53, $p = 0,0062$) a použitie inhibítorov GP IIb/IIIa (OR 1,86, $p = 0,0001$) (**tabuľka 8**) (379). Riziko krvácania zvyšuje aj použitie vysokých dávok liekov, najmä u žien, starších pacientov alebo osôb s renálnym zly-

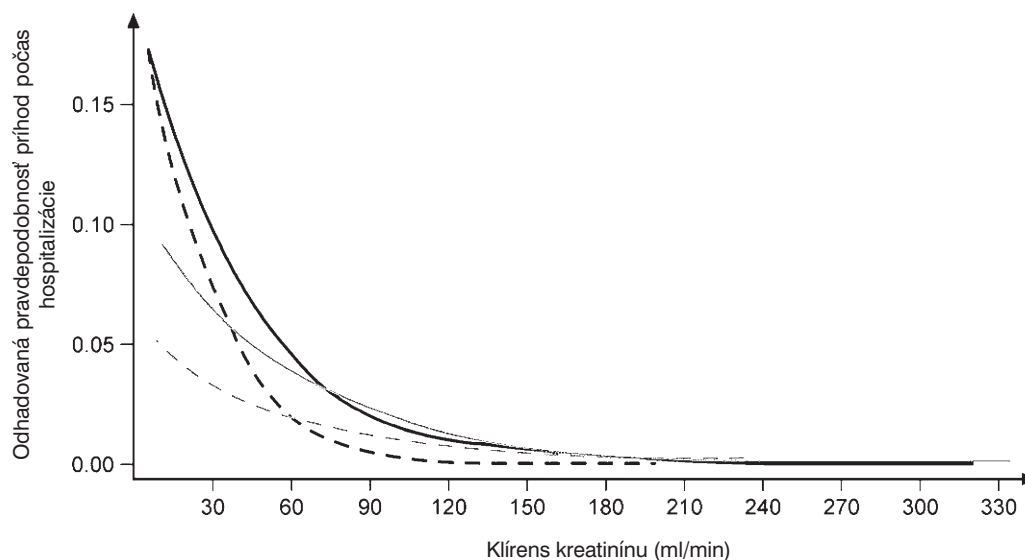
haním (168). Kritickú úlohu zohráva renálna dysfunkcia. Riziko krvácania exponenciálne rastie so znižovaním CrCl (172, 382). Strmý vzostup rizika krvácania sa pozoruje už pri hodnotách CrCl nižších než 60 ml/min. Je potrebné lepšie definovať najvhodnejšie dávky antitrombotických látok podľa stupňa renálnej dysfunkcie.

Okrem toho riziko smrti aj krvácania ovplyvňujú rovnaké základné charakteristiky pacientov, a to vek, pohlavie a renálna dysfunkcia. Ako uvádza **obrázok 10**, v registri GRACE sprevádza vzostup rizika krvácania s klesajúcou funkciou obličiek nárast rizika smrti. Z toho vyplýva, že k rozhodnutiu o agresívnej invazívnej alebo antikoagulačnej/protidoštičkovej liečbe u vysokorizikových pacientov je potrebné pristupovať opatrne. Osobitnú pozornosť je potrebné venovať voľbe dávky antikoagulancií u pacientov s chronickým obličkovým ochorením.

Podľa nedávnych správ sa ako nezávislý prediktor krvácaných komplikácií ukazujú vstupné hodnoty hemoglobínu, resp. hematokritu, a to pri krvácaní vo vzťahu k invazívnemu výkonu, ale aj bez neho (383).

6.1.2 Vplyv krvácania na prognózu

Krvácanie silno ovplyvňuje prognózu. V registri GRACE bolo veľké krvácanie spojené so zvýšením rizika nemocničnej mortality (OR 1,64, 95 % CI 1,18 – 2,28, $p < 0,001$) (379). Podľa viacerých správ, vrátane veľkých metaanalýz registrov a štúdií, do ktorých bolo zaradených vyše 30 000 pacientov, sa ukázalo, že veľké krvácanie do 30 dní sa spája so štvornásobným zvýšením rizika smrti, päťnásobným zvýšením rizika rekurencie IM a trojnásobným zvýšením rizika NCMP (377 – 379, 384). Súhrnné údaje od spolu 26 452 pacientov zo štyroch multicentrických randomizovaných klinických štúdií pri AKS dokumentovali stupňovité zvýšenie rizika smrti do 30 dní a šesť mesiacov podľa závažnosti krvácania. Po jednom mesiaci bol pomer rizík (hazard ratio, HR) pre smrť 1,6, respektíve 2,7 a 10,6 pre ľahké, stredne závažné a závažné krvácanie (definícia podľa štúdie GUSTO) a po šiestich mesiacoch bol HR 1,4, respektíve 2,1 a 7,5 (384). Ukázalo sa, že rovnaký vplyv na prognózu majú krváca-



Obrázok 10 Kernelové krivky hospitalizačnej mortality (čierna) alebo krvácania (sivá) podľa hodnoty klírensu kreatinínu u pacientov liečených nefrakcionovaným heparínom (plné čiary) a nízkomolekulovým heparínom (prerušované čiary). Reprodukované so súhlasom Collet a spol. (382).

nia v súvislosti s výkonom, ale aj krvácania, ktoré nevznikli vo vzťahu k výkonu, ako aj v iných podmienkach, napríklad PKI (384). V štúdií OASIS-5 bolo riziko ischemických príhod do 30 dní silno ovplyvnené výskytom veľkých krvácaní. Mortalita u pacientov, u ktorých sa vyskytlo veľké krvácanie, bola v porovnaní s pacientmi bez krvácania 12,8 vs. 2,8 %, riziko IM predstavovalo 13,9 vs. 3,6 % a riziko NCMP 3,6 vs. 0,8 %. Rovnaké skutočnosti platia aj pre malé krvácania, aj keď nárast rizika je menší (176). Po 30 dňoch je riziko nižšie, stále je však prítomné, keďže súčasťou modernej liečby NSTEMI-ACS je použitie duálnej protidoštičkovej liečby počas 12 mesiacov. Dôsledkom je dokázateľne vyššie dlhodobé riziko krvácania (378, 385).

K horšej prognóze asociovanej s krvácaním prispieva niekoľko faktorov. Za vyššie riziko môže zodpovedať zlyhanie obličiek, ale aj hemodynamické následky krvácania a potenciálne nežiaduce účinky transfúzií. Krvácanie môže navyše spúšťať protrombotický a proinflamačný stav. Hlavnou zložkou rizika je pravdepodobne nevyhnutnosť prerušenia protidoštičkovej a antitrombotickej liečby, čo môže viesť k zvýšenému riziku príhod cestou rebound fenoménu. Keďže rizikové faktory krvácania aj ischemických príhod sú však prevažne totožné, pacienti s vyšším rizikom sú vystavení obom ohrozeniam a tiež podstupujú najagresívnejšie medikamentózne a inštrumentálne stratégie. Vznik krvácania teda môže byť vo vulnérnejšej populácii jednoducho spúšťacím faktorom horšej prognózy.

6.1.3 Manažment krvávacích komplikácií

Prevenencia krvácania sa stala rovnako významným cieľom ako prevenencia ischemických príhod. V štúdií OASIS-5 sa rozdiel v mortalite medzi dvoma skupinami pacientov takmer úplne spájal s redukciami krvácaní v skupine liečenej fondaparinuxom. Preto sa posudzovanie rizika u pacientov s NSTEMI-ACS musí zaoberať trombotickými aj krvávacími komplikáciami. Prevenencia krvácania zahŕňa voľbu bezpečnejších liekov, najvhodnejšie dávkovanie (ktoré zohľadňuje vek, pohlavie a CrCl), skrátenie podávania antitrombotickej liečby, použitie kombinácie antitrombotickej a protidoštičkovej látky v súlade s dokázanými indikáciami, rovnako ako preferenciu radiálneho prístupu pred femorálnym, ak sa uvažuje o koronarografii alebo PKI. Navyše, ak sa plánuje invazívny výkon, je potrebné predísť zbytočným zdržaniam, lebo predlžujú obdobie, počas ktorého je pacient vystavený riziku krvácania.

Menšie krvácanie, v prípade, že nepretrváva, si nevyžaduje prerušenie aktívnej liečby. Veľké krvácania, napr. gastrointestinálne, retroperitoneálne, intrakraniálne krvácanie alebo závažná strata krvi si vyžadujú prerušenie a neutralizáciu antitrombotickej aj protidoštičkovej liečby, ak krvácanie nie je možné kontrolovať príslušnými intervenciami. Ak je lokálnou liečbou možné dosiahnuť úplné zastavenie krvácania, prerušenie antitrombotickej/protidoštičkovej liečby nemusí byť nevyhnutné (386). V klinickej praxi je riziko prerušenia antitrombotickej a protidoštičkovej liečby nevyhnutné porovnať s rizikom trombotickej príhody, najmä vtedy, ak bol pacient poukázaný na revaskularizáciu a implantáciu stentu. Riziko akútnej trombotickej príhody po prerušení antitrombotickej, resp. protidoštičkovej liečby je maximálne po 4 – 5 dňoch, pretrváva však až 30 dní (378).

NFH možno inhibovať ekvimolárnou koncentráciou protamín-sulfátu, ktorý neutralizuje aktivitu proti faktoru IIa. Protamín-sulfát však nemá takmer žiaden účinok na neutralizáciu aktivity anti-Xa, ktorá sa dosahuje pomocou LMWH alebo fondaparinuxu. V tejto situácii sa odporúča rekombinantný faktor VII (387).

Neexistuje však presvedčivý dôkaz, že tento postup môže zastaviť krvácanie. Nedávne údaje ukazujú, že použitie rekombinantného faktora VIIa sa spája so zvýšeným rizikom trombotických komplikácií (387).

Aj protidoštičková aktivita sa ťažko neutralizuje. ASA a klopidoogrel sú ireverzibilné doštičkové inhibítory. Ich účinok sa vytráca pomaly kontinuálnou tvorbou nových doštičiek (asi 10 – 20 % za deň), teda ich protidoštičkové účinky pretrvávajú 5 – 10 dní po ukončení liečby. Zatiaľ sa neobjavila látka, ktorá by bola schopná signifikantne odvrátiť farmakologické účinky klopidoogrelu. Ak je potrebná rýchla korekcia predĺženého času krvácania, jedinou možnosťou na zastavenie účinku klopidoogrelu/ASA je transfúzia doštičiek. Odporúčaná minimálna dávka pre dospelého je 0,5 – 0,7x10¹¹ doštičiek na 7 kg telesnej hmotnosti. Toto odporúčanie sa nezákladá na presvedčivom dôkaze, ale len na dohode odborníkov (388).

Inhibítory GP IIb/IIIa majú odlišné farmakologické vlastnosti, ktoré je nevyhnutné vziať do úvahy pri posudzovaní možností ich neutralizácie. Keďže v plazme sa nachádza veľmi malé množstvo abcximabu, podanie trombocytov dopĺňa počet viabilných receptorov GP IIb/IIIa a tým umožňuje obnovenie normálnej hemostázy. Napriek tomu, že podanie trombocytov môže byť prospešné u pacientov s veľkým krvácaním pri abcximabe, neexistujú žiadne odporúčania týkajúce sa množstva, ktoré je potrebné na odstránenie jeho protidoštičkového účinku. Pri tirofibanu a eptifibatide je situácia odlišná. Keďže tieto látky sa eliminujú do značnej miery renálnou cestou, u pacientov s normálnou funkciou obličiek je obnovenie východiskovej funkcie trombocytov možné očakávať do 4 – 8 hodín po prerušení infúzie. Ak je potrebné okamžité obnovenie funkcie doštičiek, samotná infúzia trombocytov nemusí postačovať vzhľadom na veľké množstvo voľne cirkulujúcich molekúl. Obnoveniu agregácie trombocytov môže pomôcť suplementácia plazmy obsahujúcej fibrinogén (254, 389).

Podávanie protidoštičkových alebo antitrombotických látok nemožno obnoviť až dovtedy, kým krvácanie nie je pod prísnou kontrolou aspoň počas 24 h. V prípade peptického vredu by obnovenie protidoštičkového liečby, bez zreteľa na druh látky alebo kombináciu liekov, mali sprevádzať inhibítory protónovej pumpy.

6.1.4 Dôsledky transfúzie krvi

Transfúzia krvi môže byť potrebná na liečbu anémie a hemodynamickej kompromitácie. Stále však pokračuje polemika o jej skutočnej účinnosti a bezpečnosti v kontexte NSTEMI-ACS. Dokázalo sa, že transfúzia krvi zlepšuje prognózu u starších pacientov s akútnym IM s hodnotami hematokritu < 30 % a pravdepodobne môže byť prospešná pri hodnotách hematokritu 30 – 33 % (390). Užitočnosť transfúzie krvi pri vyšších hodnotách hematokritu nie je dokázaná. Podľa ďalšej správy transfúzia krvi zlepšila jednomesačný osud u pacientov so STEMI, ak sa podávala pri vstupnej hodnote hemoglobínu < 12 g/dl (391). Pri NSTEMI-ACS sa však podľa tej istej správy transfúzia spájala so zvýšeným rizikom smrti, IM a refraktérnej ischemie. Podobne aj v metaanalýze zahŕňajúcej vyše 24 000 pacientov s AKS sa transfúzia krvi spájala s horšími výsledkami, a to dokonca aj po adjustácii na vstupné charakteristiky a výkony počas hospitalizácie (383). Podľa novej metaanalýzy sa u pacientov, ktorí dostali transfúziu, pozoroval 20 % nárast mortality (392).

Niekoľko malých randomizovaných štúdií skúmalo účinky transfúzie u chorých v kritickom stave po cievnych operáciách alebo u pacientov s čerstvou traumou sa ukázalo, že transfúzie nemusia mať žiaden vplyv na mortalitu alebo dokonca sa môžu spá-

jať s horším prežívaním (393 – 396). V dvoch klinických štúdiách viedla reštriktívna stratégia podávania transfúzií krvi k lepším výsledkom než liberálna, čo sa týka mortality a zlyhania orgánov do 30 dní u pacientov v kritickom stave, ktorí mali akútne ochorenia (vrátane kardiálnych) a boli liečení na jednotkách intenzívnej starostlivosti. U kardiálnych pacientov sa však nepozoroval žiaden signifikantný rozdiel v 30-dňovom osude. V týchto štúdiách sa transfúzia krvi podávala pri hodnotách hemoglobínu < 7 g/dl a cieľová hodnota hemoglobínu predstavovala 7 až 9 g/dl pri reštriktívnej stratégii a 10 až 12 g/dl pri liberálnej stratégii (394, 395). Napriek niekoľkým štúdiám teda najvhodnejšie hodnoty hematokritu a hemoglobínu, ktoré sa majú dosiahnuť po transfúzii krvi u pacientov s anémiou (s kardiovaskulárnym postihnutím či bez neho) zatiaľ neboli dostatočne definované.

Nie je úplne jasné, prečo sa transfúzia môže spájať s nepriaznivým osudom pacienta. Predpokladajú sa alterácie v erytrocyte, biológii oxidu dusnatého v skladovanej krvi a vysoká afinita hemoglobínu ku kyslíku v dôsledku nízkeho obsahu 2,3-difosfoglycerátu, ktoré vedú k zníženiu dodávky kyslíka do tkanív, ako aj zvýšeniu hladín zápalových mediátorov (397 – 399).

Údaje o účinnosti transfúzie krvi a jej indikácie je potrebné kriticky zhodnotiť. Pri ľahkej až stredne ťažkej anémii (hodnota hematokritu > 25 % alebo hemoglobínu > 8 g/dl) sa transfúzia krvi môže spájať so zvýšeným rizikom 30-dňovej mortality a nemala by sa podávať, ak je anémia hemodynamicky dobre tolerovaná. Pacientom s nižšími hodnotami hematokritu či hemoglobínu by sa transfúzia mala podať (383).

Odporúčania pre krvácajúce komplikácie

- Posúdenie rizika krvácania je dôležitou súčasťou rozhodovacieho procesu. Riziko krvácania je zvýšené pri vyšších alebo nadmerných dávkach antitrombotických látok, dlhšej liečbe, kombinácii viacerých antitrombotických liekov, prechodom z jedného antikoagulancia na iné, ako aj vo vyššom veku, pri zníženej funkcii obličiek, nižšej telesnej hmotnosti, ženskom pohlaví, nižšom vstupnom hemoglobíne a pri invazívnych zárokoch (I-B).
- Riziko krvácania je potrebné vziať do úvahy pri rozhodovaní o liečebnej stratégii. U pacientov s vysokým rizikom krvácania by sa mali používať lieky, kombinácie liekov a nefarmakologické zákroky (cievny prístup), o ktorých je známe, že so sebou nesú nižšie riziko krvácania (I-B).
- Malé krvácanie by sa prednostne malo zvládnuť bez prerušenia aktívnej liečby (I-C).
- Veľké krvácania si vyžadujú prerušenie alebo neutralizáciu antikoagulačnej aj protidoštičkovej liečby v prípade, že krvácanie nie je možné dostatočne zvládnuť špecifickou hemostatickou intervenciou (I-C).
- Transfúzia krvi môže mať nepriaznivý účinok na osud pacienta, a preto by sa jej potreba mala posudzovať individuálne. Nemala by sa však podávať u hemodynamicky stabilných pacientov s hodnotou hematokritu > 25 % a hemoglobínu > 8 g/dl (I-C).

6.2 Trombocytopénia

Trombocytopénia sa definuje ako zníženie počtu trombocytov na hodnotu < 100 000 μl^{-1} alebo pokles o > 50 % oproti vstupnému počtu trombocytov. Trombocytopénia sa považuje za stredne ťažkú, ak je počet trombocytov v rozmedzí 20 000 až 50 000 μl^{-1} , a za ťažkú, ak je počet trombocytov < 10 000 μl^{-1} .

6.2.1 Trombocytopénia indukovaná heparínom

Trombocytopénia môže vzniknúť počas liečby NFH alebo LMWH, má však rozličný význam a potenciál komplikácií v závislosti od toho, či je sprostredkovaná imunologicky, alebo nie.

Ľahký a prechodný pokles počtu trombocytov, ktorý vzniká 1 – 4 dni po začiatku liečby, sa vyskytuje bežne. Pozoruje sa až u 15 % pacientov liečených NFH. Nie je sprostredkovaná imunologicky a len zriedka vedie k závažnej redukcii počtu trombocytov. Upravuje sa spontánne, napriek pokračovaniu v liečbe NFH. Pseudo-trombocytopénia je laboratórny artefakt, ktorý vzniká v dôsledku zhlukovania trombocytov. Dá sa jej predísť pomocou použitia citrátu namiesto EDTA v skúmavkách pri odbere krvi.

Imunologicky sprostredkovaná forma HIT je závažnou komplikáciou, ktorá často vedie k závažným tromboembolickým príhodám. Nie je závislá od dávky, obvykle zapríčiňuje závažný pokles počtu trombocytov (aspoň 50 %) a zvyčajne sa objavuje 5 – 14 dní po začatí liečby NFH (400), u pacientov s nedávnou (v ostatných troch mesiacoch) expozíciou NFH omnoho skôr (401). Bola opísaná aj HIT s oneskoreným nástupom – niekoľko dní až týždňov po ukončení liečby NFH. Opis mechanizmov a príčin HIT presahuje rozsah tohto dokumentu. Pri podozrení na HIT je potrebné laboratórne potvrdenie pomocou rôznych vyšetrení, avšak liečba HIT sa musí začať ihneď pri jej suspekcií, bez čakania na laboratórne potvrdenie.

Na HIT sa musí myslieť pri poklese počtu trombocytov o > 50 % alebo na hodnoty < 100 000 μl^{-1} . Pri podozrení na HIT je nevyhnutné okamžité prerušiť podávanie NFH alebo LMWH. Musí sa začať alternatívna antitrombotická liečba, a to aj napriek absencii trombotických komplikácií. Možno použiť heparinoidy, napríklad danaparoid sodný (Orgaran), hoci in vitro sa pozorovali skrížené reakcie s NFH alebo LMWH, avšak bez zrejmej trombózy. Ako alternatívy prichádzajú do úvahy DTI, ako napríklad argatroban, hirudin alebo jeho deriváty, ktoré neprinášajú žiadne riziko trombocytopénie a umožňujú udržiavať sa a ovládateľnú antitrombotickú aktivitu, jednoducho monitorovateľnú pomocou aPTT (403). Využitelný potenciál v tejto situácii má aj fondaparinux (pentasa-charid), pretože má potentný antitrombotický účinok bez akejkoľvek skríženej reakcie s doštičkami (404). Pre túto indikáciu však nie je schválený.

6.2.2 Trombocytopénia indukovaná inhibítormi IIb/IIIa

V klinických štúdiách s parenterálnymi inhibítormi GP IIb/IIIa sa výskyt trombocytopénie opisoval v rozmedzí 0,5 až 5,6 %. Je to výskyt porovnateľný s výskytom trombocytopénie pri NFH samotnom (244, 405 – 407). Abciximab viac než zdvojnásobuje incidenciu závažnej trombocytopénie v porovnaní s placebom. Pri eptifibatide alebo tirofibanu je riziko menšie (0,2 % závažnej trombocytopénie v štúdií PURSUIT) (235). V štúdií TARGET sa trombocytopénia vyvinula u 2,4 % pacientov liečených abciximabom a u 0,5 % pacientov liečených tirofibanom ($p < 0,001$). Rozbor mechanizmov a príčin trombocytopénie indukovanej inhibítormi GP IIb/IIIa takisto presahuje rozsah tohto dokumentu.

Závažná a rozsiahla trombocytopénia indukovaná inhibítormi GP IIb/IIIa môže ostať asymptomatická, len s malým krvácaním v mieste vpichu a drobným presakovaním. Veľké krvácania sú vzácné, môžu však ohrozovať život. Odporúča sa, aby sa u všetkých pacientov liečených GP IIb/IIIa vyšetril počet trombocytov do 8 h od začiatku infúzie lieku alebo v prípade krvácania. V prípade akútnej závažnej trombocytopénie (< 10 000 μl^{-1}) sa odporúča prerušiť podávanie inhibítora GP IIb/IIIa, ako aj NFH a LMWH. Pri krvácaní

sú indikované transfúzie trombocytov. Boli vyslovené aj názory odporúčajúce suplementáciu fibrinogénu čerstvou zmrazenou plazmou alebo kryoprecipitátom, či už samotnými, alebo v kombinácii s transfúziou trombocytov (254).

Po prerušení podávania lieku sa trombocytopenia indukovaná tirofibanom upravuje po priemerne 2,1 dňoch (rozpätie 1 – 6 dní), kým trombocytopenia indukovaná abcximabom sa upravuje po priemerne 4,5 dňoch (rozpätie 1 – 24 dní). Trombocytopenia indukovaná inhibítormi GP IIb/IIIa je asociovaná s horším osudom, napríklad zvýšeným 30-dňovým výskytom krvácania, rekurentnej ischémie, urgentnej revaskularizácie a smrti (408).

Odporúčania pre trombocytopeniu

- Signifikantná trombocytopenia ($< 100\,000\ \mu\text{l}^{-1}$ alebo pokles počtu trombocytov o $> 50\%$), ktorá vzniká počas liečby inhibítormi GP IIb/IIIa alebo heparínom (LMWH alebo NFH), si vyžaduje okamžité prerušenie podávania týchto látok (I-C).
- Závažná trombocytopenia ($< 10\,000\ \mu\text{l}^{-1}$) indukovaná inhibítormi GP IIb/IIIa si v prípade krvácania vyžaduje transfúziu trombocytov so suplementáciou fibrinogénu pomocou čerstvej zmrazenej plazmy alebo kryoprecipitátu alebo bez takejto suplementácie (I-C).
- V prípade dokumentovanej alebo suponovanej HIT je odôvodnené prerušenie podávania heparínu (NFH alebo LMWH). Pri trombotických komplikáciách antikoaguláciu možno dosiahnuť pomocou DTL (I-C).
- Prevenciu HIT možno dosiahnuť podávaním antikoagulantov, ktoré nemajú schopnosť vyvolať HIT, ako sú napríklad fondaparinux alebo bivalirudín alebo krátkym podávaním heparínu (NFH alebo LMWH v prípadoch, kde sa na antikoaguláciu používajú práve tieto látky (I-B).

7. Osobitné populácie a situácie

Niektoré osobitné populácie si zasluhujú ďalšie pripomienky k manažmentu NSTEMI-AKS. Nasledovné skupiny pacientov sa vyznačujú podstatným rizikom nežiaducich kardiálnych príhod alebo si vyžadujú alternatívne terapeutické stratégie. Hoci sa tieto podskupiny rozoberajú osobitne, existuje medzi nimi rozsiahly presah, t. j. mnoho starších pacientov sú ženy, alebo majú renálnu dysfunkciu, diabetes alebo anémiu. V tejto časti sú uvedené úvahy týkajúce sa týchto populácií. Vyčerpávajúce prehľady sú publikované na iných miestach (391, 409 – 412).

7.1. Starší pacienti

Na celom svete podstatne pribúda starších osôb s KCH. Aj keď neexistuje spoločná definícia, čo vlastne predstavuje pojem starší ľudia, najčastejšie hranice sú vek > 65 alebo > 75 rokov. Hoci takéto jednoznačne rozdeľujúce hraničné hodnoty sú všeobecne užitočné, treba pripustiť, že riziko mortality sa zvyšuje s každou dekádou po 50. roku života v podobe kontinuálnej krivky. Riziko nežiaducich kardiálnych príhod, ako sú napríklad smrť, NCMO, IM a srdcové zlyhávanie je u pacientov nad 75 rokov s KCH značné. V USA predstavuje podiel osôb starších než 75 rokov v populácii len 6 %, tvorí však 37 % všetkých hospitalizácií pre akútny IM a 60 % všetkých úmrtí spojených s IM (413).

V Európe sa podiel pacientov > 75 rokov v registroch pohybuje v rozmedzí 27 až 34,1 % (414, 415). U pacientov > 75 rokov je mortalita aspoň dvojnásobná než u pacientov mladších ako 75 rokov (415). Napriek vysokému podielu pacientov v registroch

predstavujú starší pacienti (> 75 rokov) menej než 10 % všetkých pacientov zaradených do novších štúdií (416). Okrem toho sa ukázalo, že pacienti zaradení do štúdií s NSTEMI-AKS majú podstatne menej pridružených ochorení, najmä zlyhania obličiek a srdca, v porovnaní so všeobecnou populáciou starších pacientov v tých istých inštitúciách (417). Aplikovateľnosť zistení zo štúdií, do ktorých boli zaradení predovšetkým mladší pacienti, na staršiu a všeobecne viac chorú populáciu je otáznna. Na základe týchto pozorovaní je u starších pacientov treba pri ľubovoľnej terapeuticknej stratégii zhodnotiť pomer rizika a prospechu, pričom pri voľbe invazívnych stratégií a terapie, ktorá zvyšuje riziko krvácania alebo riziko zlyhania obličiek, je potrebné venovať osobitnú pozornosť odhadovanej očakávanej dĺžke života, želaniu pacienta a pridruženým ochoreniam.

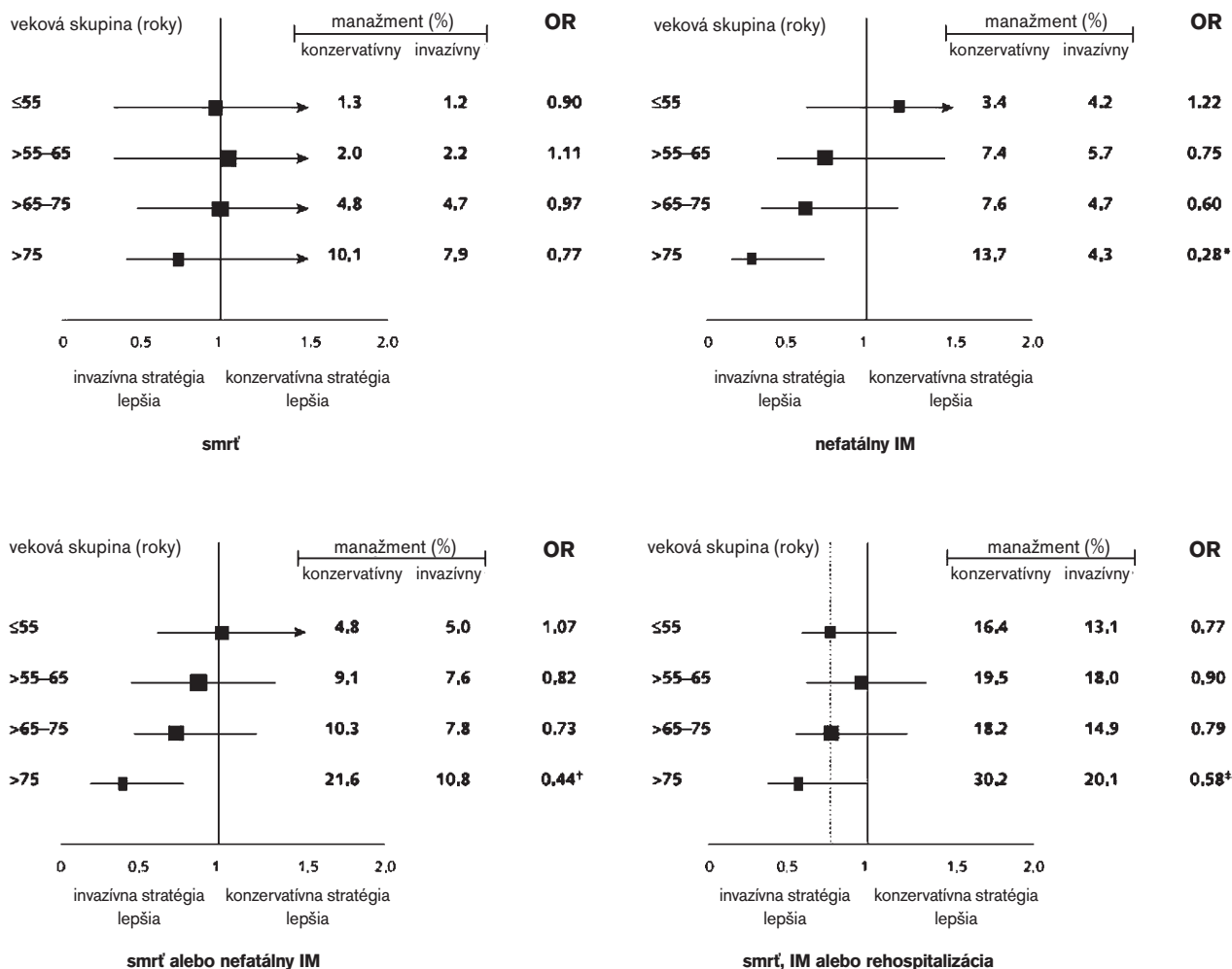
7.1.1 Včasné diagnostické zhodnotenie u starších pacientov

Klinická manifestácia NSTEMI-AKS môže byť u starších niekedy zložitá. Starší pacienti majú s väčšou pravdepodobnosťou mierne symptómy. Často sa vyznačujú atypickými príznakmi alebo nemajú bolesť na hrudníku. Bežnými symptómami vo vyššom veku sú dýchavičnosť (49 %), potenie (26 %), nauzea a vracanie (24 %) a synkopa (19 %) (48, 49). EKG je u starších pacientov s vyššou pravdepodobnosťou nediagnostické, elevácia alebo depresia segmentu ST chýba až v 43 %. Takisto častá je manifestácia v podobe zjavného srdcového zlyhávania, pričom symptómy srdcového zlyhávania pri prijatí do nemocnice má až 41 % pacientov (418). Z toho vyplýva, že u starších pacientov, ktorí majú nešpecifické symptómy, je potrebné venovať veľkú pozornosť podozreniu na NSTEMI-AKS, a to aj u pacientov s nešpecifickými nálezmi na EKG.

7.1.2 Terapeutické úvahy

Riziko krvácania, ktoré sa spája s LMWH, je u starších pacientov vyššie (379, 419). Hoci bol vyslovený názor, že LMWH majú v porovnaní s NFH vyšší terapeutický účinok, po multivariačnom modelovaní adjustovanom pre významné vstupné charakteristiky pre starších pacientov v porovnaní s mladšími neobstál (419). V štúdií OASIS-5 pacienti starší než 65 rokov vykázali vyšší podiel krvácaných komplikácií než mladší pacienti, avšak so signifikantne nižším rizikom krvácania pri podávaní fondaparinuxu v porovnaní s enoxaparínom (176). Metaanalýza všetkých štúdií s inhibítormi GP IIb/IIIa ukázala, že terapeutický benefit sa u starších pacientov zdá byť nižší (OR 0,86 u pacientov < 60 rokov vs. 0,96 u pacientov > 70 rokov, hodnota p pre interakciu 0,10), kým výskyt veľkých krvácaní sa ukázal o 60 % vyšší (229). Štúdia CURE však dokumentovala konzistentnejší benefit: približne 2 % absolútnu redukciu rizika smrti, IM a NCMP u starších pacientov (> 65 rokov), ktorí užívali klopidogrel s ASA oproti ASA samotnej (167). U staršieho pacienta sa zohľadnenie pomeru rizika a prospechu týchto liečebných postupov musí individualizovať v závislosti od liečby a profilu pridružených ochorení. Treba venovať pozornosť dávkovaniu antitrombotických látok, keďže register CRUSADE ukázal, že u starších pacientov sa často vyskytuje nadmerné dávkovanie, čo vedie k signifikantne vyššiemu výskytu krvácania (168).

Starší pacienti sa po NSTEMI-AKS s podstatne menšou pravdepodobnosťou podrobia invazívnej stratégii a adjustovaná observačná analýza nedokázala žiaden prospech týkajúci sa včasného prežitia v porovnaní s mladšími pacientmi (252). Analýza podskupín jednej z najrozsiahlejších randomizovaných štúdií invazívnej vs. konzervatívnej stratégie, v ktorej sa využívali súčasné intervenčné postupy (stenty a inhibítory GP IIb/IIIa), ukáza-



Obrázok 11 Klinické výsledky u pacientov stratifikovaných podľa veku (invazívna vs. konzervatívna stratégia) zo štúdie TACTICS-TIMI-18 (420). Reprodukované so súhlasom. Pomer šancí pre úmrtie; nefatálny infarkt myokardu, smrť alebo nefatálny infarkt myokardu; a nakoniec smrť, infarkt myokardu alebo rehospitalizácia pre akútny koronárny syndróm do šesť mesiacov u pacientov s nestabilnou angínou pectoris a infarktom myokardu bez elevácie segmentu ST. Údaje sú stratifikované podľa vekových skupín: ≤ 55 rokov (n = 716), 55 – 65 rokov (n = 614), 65 – 75 rokov (n = 612) a > 75 rokov (n = 278). Bodkovaná čiara naznačuje odhad bodu pre primárny cieľový ukazovateľ u všetkých pacientov. *p = 0,010, †p = 0,016, ‡p = 0,05.

la podstatný terapeutický prospech invazívnej stratégie (420) (**obrázok 11**). U pacientov starších než 75 rokov sa zaznamenala 56 % relatívna redukcia výskytu úmrtí a nefatálneho IM. Toto bolo vyvážené trojnásobne vyšším rizikom veľkého krvácania počas hospitalizácie. Napriek tomu, že do štúdie FRISC-2 neboli zaradení pacienti nad 75 rokov veku, najväčšie zníženie výskytu smrti a nefatálneho IM sa počas päťročného sledovania pozorovalo u pacientov starších než 65 rokov [24,4 vs. 31,5 % (OR 0,77, CI 0,64 – 0,93) pre invazívnu vs. neinvazívnu stratégiu] (122). Súhrnne tieto zistenia naznačujú, že invazívna stratégia je asociovaná s celkovo lepším dlhodobým osudom. U starších pacientov poukázaných na rutinný invazívny postup je však potrebné starostlivo zvážiť pomer rizika a prospechu. So zvyšujúcim sa vekom pri hodnotení starších pacientov rastie význam výberu takých stratégií alebo liekov, ktorými sa minimalizuje ri-

ziko krvácania a nepriaznivých výsledkov. U starších pacientov by sa vždy mal kalkulovať CrCl s cieľom prispôsobiť dávkovanie liekov s výlučnou alebo prevažnou elimináciou obličkami (pozrite časť 7.4. Chronické ochorenie obličiek).

Odporúčania pre starších pacientov

- Starší pacienti (> 75 rokov) sa často vyznačujú atypickými symptómami. Aktívny skríning NSTE-AKS by sa mal iniciovať pri nižšom stupni suspekcie než u mladších pacientov (< 75 rokov veku) (I-C).
- Terapeutické rozhodnutia u starších osôb by mali byť prispôbené odhadovanej dĺžke života, želaniu pacienta a pridruženým ochoreniam, aby sa minimalizovalo riziko a zlepšili výsledky týkajúce sa morbidít a mortalít v tejto krehkej, avšak vysokorizikovej populácii (I-C).

- U starších pacientov by sa mala zväziť rutinná včasná invazívna stratégia, a to po starostlivom zhodnotení ich neodmysliteľne vyššieho rizika komplikácií spojených s výkonom, najmä počas CABG (I-B).

7.2 Pohlavie

U žien sa prvá kardiovaskulárna príhoda všeobecne vyskytuje priemerne o 10 rokov neskôr než u mužov. Pri NSTEMI-AKS majú teda tendenciu byť staršie, a preto majú viac pridružených ochorení, napríklad postihnutia obličiek a srdcového zlyhávania. V európskych registroch bol priemerný vek žien s NSTEMI-AKS o šesť rokov vyšší než mužov (71 vs. 65 rokov). Vek > 75 rok dosahovalo v priemere 45 % žien a 20,5 % mužov. U žien sa častejšie vyskytoval diabetes než u mužov (26 vs. 22 %). Distribúcia ďalších rizikových faktorov však už bola rovnomerná (421). V registri 201 114 pacientov s prvým IM multivariálna analýza ukázala, že 30-dňová mortalita mladších žien bola v porovnaní s mužmi o 25 % vyššia. Pohlavie však nebolo nezávislým prediktorom jednoročného prežitia. Interakcie medzi vekom a pohlavím, ktoré sa pozorujú v krátkodobej fatalite jednotlivých prípadov, možno vysvetliť zvýšenou predhospitalizačnou mortalitou u mužov (422). U starších žien a mužov je však mortalita po adjustácii na pridružené ochorenia veľmi podobná. V analýze štúdie GUSTO-2B mali ženy s NSTEMI-AKS signifikantne vyššiu 30-dňovú mortalitu než muži a podobný výskyt reinfarktov. V podskupine s nestabilnou angínou sa ženské pohlavie spájalo s nezávislým protektívnym účinkom. (423).

Pri NSTEMI-AKS podstupia ženy všeobecne s menšou pravdepodobnosťou liečebné a diagnostické postupy, založené na dôkazoch (424). V európskych registroch sú ženy v porovnaní s mužmi nedostatočne liečené, najmä čo sa týka PKI (muži 24,4 %, ženy 22,9 %), užívania klopidoogrelu (muži 49 %, ženy 39 %) a podávania inhibítorov GP IIb/IIIa (muži 24,8 %, ženy 23,8 %). Podiel poukázania na revaskularizáciu, perkutánnu či chirurgickú, je u žien signifikantne nižší (253, 331, 421 – 426). Pri väčšine liečebných postupov s novými terapeutickými látkami sa nezaznamenali žiadne odlišné terapeutické účinky u mužov a žien. Pri inhibítoroch GP IIb/IIIa a včasnej revaskularizácii (či už PKI alebo CABG) niekoľko štúdií zaznamenalo viac nežiaducich príhod u žien, a to najmä s nižším rizikom. Údaje z registrov nepoukazujú na to, že by sa pohlavie spájalo s nezávislým nežiaducim rizikom týkajúcim sa osudu. Preto sa odporúča, aby sa ženy s NSTEMI-AKS posudzovali a liečili podobne ako muži, s osobitným zreteľom na rizikové faktory komorbidít.

7.2.1 Inhibítory glykoproteínu IIb/IIIa u žien

Metaanalýza najvýznamnejších klinických štúdií s inhibítormi GP IIb/IIIa pri NSTEMI-AKS ukázala nedostatočný liečebný efekt u žien, so signifikantnou interakciou medzi pohlavím a pridelenou liečbou pri prítomnom terapeutickom efekte u mužov. Zaznamenala sa aj významná terapeutická interakcia v prospech troponín-pozitívnych pacientov (229). V súhrnnej analýze štúdií s abiximabom sa rozdiely medzi pohlaviami týkajúce sa protektívneho účinku proti veľkým nežiaducim cieľovým ukazovateľom nedokázali. U žien sa častejšie vyskytovalo krvácanie (427, 428). Vyslovila sa domnienka, že ženy majú s väčšou pravdepodobnosťou neobštrukčivnú KCH, pri ktorej môže byť terapeutická účinnosť látok, ktoré účinkujú na aterosklerotický proces, minimálna (429). Odporúča sa, aby sa inhibítory GP IIb/IIIa pri NSTEMI-AKS využívali primárne u žien s eleváciou troponínu a vysokou pravdepodobnosťou KCH.

7.2.2 Revaskularizácia a včasná invazívna stratégia u žien

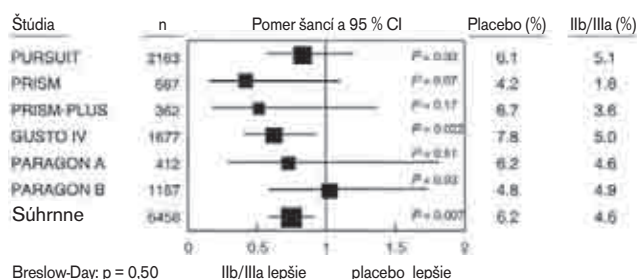
Metaanalýza randomizovaných štúdií invazívneho prístupu (s revaskularizáciou pomocou PKI alebo CABG) v súčasnej praxi PKI s používaním stentov a inhibítorov GP IIb/IIIa ukázala 23 % redukciu rizika dvojročnej mortality (RR 0,77, 95 % CI 0,60 – 0,99). Napriek tomu pri analýze výsledkov u mužov a žien sa terapeutický účinok obmedzoval na mužov (RR 0,68, 965 % CI 0,57 – 0,81), kým u žien nebol zjavný žiadny benefit po šiestich mesiacoch, až do jedného roka sledovania (RR 1,07, 95 % CI 0,82 – 1,41) (430). Štúdie RITA-3 aj FRISC-2 dokázali u žien vyšší výskyt úmrtí a nefatálnych IM (431, 432). V štúdií TACTICS-TIMI 18 sa pri invazívnej stratégii nepozoroval žiadny rozdiel medzi pohlaviami. V porovnaní s konzervatívnou stratégiou znamenala revaskularizácia zlepšenie prognózy u žien (OR 0,72, 95 % CI 0,47 – 1,11) do tej istej miery ako u mužov (OR 0,64, 95 % CI 0,47 – 0,88, $p = 0,60$ pre interakciu pohlavia). Priaznivý účinok invazívnej terapie bol výraznejší u žien so zvýšenými hodnotami troponínu T (OR 0,47, 95 % CI 0,26 – 0,83) (433). Lepšie dlhodobé výsledky sa dokázali u neselektovaných žien pri včasnej invazívnej stratégii v porovnaní s mužmi (434). V päťročnom sledovaní štúdie FRISC-2 sa u žien nedokázalo zlepšenie osudu pri invazívnej stratégii [21,9 vs. 19,6 % mortalita alebo IM pre invazívnu vs. konzervatívnu stratégiu (RR 1,12, 95 % CI 0,83 – 1,50)], kým u mužov sa pozorovalo signifikantné zlepšenie [19,0 vs. 26,8 % mortalita alebo IM pre invazívnu vs. konzervatívnu stratégiu (RR 0,70, 95 % CI 0,59 – 0,86)] so signifikantnou interakciou medzi mužmi a ženami (122). A na záver, v novšej metaanalýze skupiny Cochrane Collaboration sa ukázalo, že u žien je prítomný signifikantne vyšší dlhodobý prospech než u mužov, čo sa týka smrti alebo IM (RR 0,73, 95 % CI 0,59 – 0,91) pri invazívnej stratégii oproti konzervatívnej, avšak s vyšším včasným rizikom (313). Tieto rozporné výsledky naznačujú, že u žien sú potrebné ďalšie randomizované štúdie, ktoré by stanovili, či je rutinná invazívna stratégia prospešná. Dovtedy sa o rutínnej včasnej invazívnej stratégii odporúča uvažovať u žien, ktoré spĺňajú kritériá vysokého rizika, ako je napríklad pokračujúca ischémia a elevácia troponínu, pričom treba vziať do úvahy prítomné pridružené ochorenia.

Odporúčania pre ženy

- Ženy je potrebné vyšetrovať a liečiť rovnakým spôsobom ako mužov, pričom mimoriadnu pozornosť treba venovať pridruženým ochoreniam (I-B).

7.3 Diabetes mellitus

Prítomnosť diabetes mellitus je nezávislým prediktorom vyššej mortality u pacientov s NSTEMI-AKS. Je asociovaná s dvojnásobným rizikom smrti v porovnaní s nediabetikmi (435), čo posúva pacientov s diabetom do vysokorizikovej kategórie. Diabetici majú viac pridružených ochorení, napríklad porušenie funkcie obličiek, srdcové zlyhávania, NCMP a celkové vaskulárne postihnutie (436). Celkovo má diabetes mellitus približne 20 – 30 % pacientov s NSTEMI-AKS, prevažná väčšina má diabetes 2. typu s inzulínovou rezistenciou. Údaje z novších registrov, ktoré sa vedú v USA a Európe, ukázali, že výskyt diabetu u pacientov s NSTEMI-AKS sa zvyšuje a v Európe sa pohybuje v rozmedzí 29 až 35 %. Diabetes sa častejšie pozoruje u žien než u mužov (41,6 vs. 30,7 %) Diabetici majú častejšie hypertenziu (81 vs. 66 % u pacientov bez diabetu) a obezitu (BMI > 30 sa častejšie vyskytuje u diabetikov než u nediabetikov – 28,5 vs. 18,6 %) a častejšie sú postihnutí renálnou insuficienciou (7,2 vs. 2,4 % u nediabetikov) (437, 438). Ak sa zohľadní už stano-



Obrázok 12 Liečebný efekt na 30-dňovú mortalitu u diabetikov s akútnym koronárnym syndrómom bez elevácie segmentu ST podľa šiestich randomizovaných klinických štúdií (233). Reprodukované so súhlasom. Pomer šanci (OR) s 95 % konfidenčným intervalom a zodpovedajúcimi hodnotami p pre liečebný efekt na 30-dňovú mortalitu u diabetikov s akútnym koronárnym syndrómom. Hodnoty nalaivo od 1,0 svedčia pre priaznivý účinok inhibície GP IIb/IIIa na prežívanie.

vená diagnóza diabetu, porucha glukózovej tolerancie alebo hraničná glykémia nalačno, dve tretiny všetkých pacientov, u ktorých sa vyskytnú či už akútna alebo chronická KCH, majú poruchu glukózovej regulácie (439). Pacienti s poruchou glukózovej tolerancie alebo hraničnou glykémiou nalačno majú tiež horšiu prognózu než pacienti bez poruchy glukózovej regulácie, avšak ich prognóza je lepšia než pacientov s potvrdeným diabetom.

Keďže pacienti s diabetom majú vyššie riziko nežiaducich príhod, odporúča sa komplexnejší prístup k primárnej a sekundárnej prevencii. Prísna glykemická kontrola pomocou intravenózneho inzulínu a glukózy v štúdiu DIGAMI znížila jednoročnú mortalitu u pacientov so STEMI o 30 % (440). Tento včasný priaznivý účinok pretrvával až 39 mesiacov (441). Tieto pozorovania sa nepotvrdili v štúdiu DIGAMI-2, ktorá však ukázala, že koncentrácia glukózy je silným nezávislým prediktorom dlhodobej mortality po IM u pacientov s diabetom 2. typu, pričom pri náraste hodnoty plazmatickej glukózy o 3 mmol/l stúpa dlhodobá mortalita o 20 % (442). Súčasný stav vedomostí naznačuje, že infúzia s inzulínom je potrebná u diabetikov s vysokými hodnotami glykémie pri prijatí, aby sa čo najskôr dosiahla normoglykémia. Stredne ťažké alebo ľahké zvýšenie glykémie pri prijatí možno zvládnuť pomocou perorálnych anti-diabetík. V ďalšom sledovaní je prospešná prísna kontrola glykémie. Na dosiahnutie tohto cieľa môže byť potrebná vhodná diéta, úprava životného štýlu, perorálne antidiabetiká a inzulín. Podrobnejšie informácie týkajúce sa tejto problematiky sa nachádzajú v osobitných odporúčaniach, ktoré opisujú manažment diabetu a kardiovaskulárnych chorôb (340).

Použitie kontrastnej látky pri koronarografii alebo angioplastike zvyšuje riziko nefropatie indukovanej kontrastom (KIN). Podávanie metformínu je potrebné prerušiť v ideálnom prípade 24 hodín pred vyšetrením, najneskôr však v deň vyšetrenia. Riziko laktátovej acidózy je veľmi nízke, no zvyšuje sa v podmienkach zlyhania obličiek. Podávanie metformínu je možné obnoviť 48 hodín po podaní kontrastnej látky, ak sa nerozvinulo zlyhanie obličiek.

Podobne sa odporúčajú aj invazívna liečba a potentné terapeutické stratégie. Štúdie FRISC-2 aj TACTICS-TIMI 18 dokázali 22 – 27 % zníženie výskytu smrti a nefatálneho IM u diabetikov randomizovaných na včasnú invazívnu stratégiu v porovnaní s konzervatívnou stratégiou. U pacientov s diabetom a NSTEMI-ACS sa preto odporúča včasná invazívna stratégia. Keďže mnoho diabeti-

kov má viacnásobne koronárne postihnutie, na základe štúdie BARI sa často odporúča CABG (443). Očakávajú sa výsledky súčasných štúdií, ktoré porovnávajú relatívne výhody najvhodnejšej invazívnej stratégie u diabetikov pomocou DES alebo CABG.

V štúdiu BARI (ktorá nebola špecificky zameraná na NSTEMI-ACS) sa preukázalo zlepšené prežívanie pacientov s CAD, ktorí boli poukázaní na CABG na rozdiel od PKI (410, 444). Treba zdôrazniť, že štúdia BARI využívala staršie technické metódy a predstavovala skôr porovnanie PKI (bez stentov) a chirurgickej revaskularizácie. Použitie modernej techniky v ramene PKI by mohlo priniesť odlišné výsledky. Toto sa však nepozorovalo v najnovšej štúdiu CABG vs. PKI v populácii diabetikov s nestabilnou angínou pectoris refraktérnou na medikamentóznú liečbu, kde sa trojročné prežívanie medzi skupinami CABG (72 %) a PKI (81 %) štatisticky významne neodlišovalo (445). Táto štúdia sa odlišuje od predchádzajúcich štúdií PKI vs. CABG, pretože do nej boli zaradení len pacienti refraktérni na medikamentóznú liečbu. Vo veľkom rozsahu sa používali súčasné liečebné metódy s intrakoronárnymi stentmi a inhibítormi GP IIb/IIIa. Štúdia však nemala dostatočnú silu na to, aby preukázala štatistické rozdiely. Údaje z registrov ukazujú, že včasný invazívny prístup v súčasnom farmakologickom prostredí a s rozsiahlym používaním stentov signifikantne znižuje hospitalizačnú mortalitu v porovnaní s konzervatívnym prístupom (252). Medikamentózne manažment s inhibítormi GP IIb/IIIa u diabetikov sa hodnotil aj v metaanalýze (233). U 6 548 diabetikov zaradených do šiestich veľkých štúdií s NSTEMI-ACS a inhibítormi GP IIb/IIIa bola prítomná redukcia 30-dňovej mortality o 30 % (6,2 % vs. 4,6 %, OR 0,74, 95 % CI 0,59 – 0,92, $p = 0,007$), ako je to znázornené aj na **obrázku 12**. Vzhľadom na to by sa teda diabetikom s NSTEMI-ACS mali intravenózne podávať inhibítory GP IIb/IIIa ako súčasť iniciálneho medikamentózneho manažmentu, ktorý by mal pokračovať počas vykonania PKI. Vhodné je spomenúť, že novšie údaje získané v podmienkach PKI nepotvrdzujú údaje z metaanalýzy, keďže pri elektívnej PKI, ako aj u vysokorizikových pacientov s NSTEMI-ACS, abcximab u diabetikov nezabezpečil vyšší priaznivý účinok (188, 446).

Napriek dôkazom by sa mohlo ukazovať, že diabetici v porovnaní so zodpovedajúcimi nediabetikmi stále ostávajú nedostatočne liečení. V európskych registroch boli u diabetikov revaskularizácia (akákoľvek forma), tienopyridín a inhibítory GP IIb/IIIa menej často ordinované než u nediabetikov, s jednoznačným dopadom na hospitalizačnú a dlhodobú mortalitu (5,9 vs. 3,2 % mortalita počas jedného mesiaca a 15,2 vs. 7,6 % do jedného roka). Údaje z registrov okrem toho ukazujú, že prítomnosť diabetu nemá vplyv na voľbu revaskularizačnej stratégie (447). Komplexnejší prehľad manažmentu diabetu pri kardiovaskulárnych ochoreniach možno nájsť v existujúcich odporúčaniach týkajúcich sa tejto problematiky (340).

Odporúčania pre diabetes

- U všetkých diabetikov s NSTEMI-ACS v akútnej fáze sa odporúča prísna glykemická kontrola s cieľom dosiahnuť normoglykémiu čo najskôr (I-C).
- U vybraných pacientov s NSTEMI-ACS a vysokými glykémiami pri prijatí môže byť na dosiahnutie normoglykémie potrebná infúzia s inzulínom (IIa-C).
- U diabetikov s NSTEMI-ACS sa odporúča včasná invazívna stratégia (I-A).
- Diabetikom s NSTEMI-ACS by sa mali podávať intravenózne inhibítory GP IIb/IIIa ako súčasť iniciálneho medikamentózneho manažmentu. Táto liečba by mala pokračovať až do vykonania PKI (IIa-B).

Tabuľka 9 Štádiá chronického obličkového ochorenia podľa National Kidney Foundation (448)

Štádium	Opis	GF (ml/min/1,73 m ²)
1	Poškodenie obličiek s normálnou alebo zvýšenou GF	≥ 90
2	Poškodenie obličiek s miernym poklesom GF	60 – 89
3	Stredne ťažký pokles GF	30 – 59
4	Ťažký pokles GF	15 – 29
5	Zlyhanie obličiek	< 15 (alebo dialýza)

7.4 Chronické obličkové ochorenie

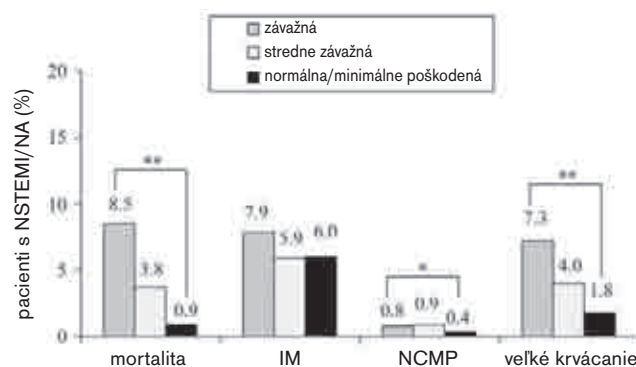
CHOO sa rozdeľuje do piatich rôznych štádií (tabuľka 9) (448). Funkcia obličiek sa najlepšie hodnotí pomocou GF podľa rovnice MDRD, ktorá do jej kalkulácie zahŕňa etnický pôvod a pohlavie. Mala by sa stanovovať u všetkých pacientov s KCH alebo jej zvýšeným rizikom (449). V každodennej klinickej praxi sa však namiesto GF využíva CrCl. Ako dobrý náhradný marker funkcie obličiek sa ukázal cystatín C (93, 94).

7.4.1 Chronické ochorenie obličiek ako marker rizika koronárnej artériovej choroby

Podľa veľkého registra z USA je výskyt renálnej dysfunkcie v bežnej populácii pomerne bežný. Je spojená s vyšším rizikom kardiovaskulárnej mortality aj mortality zo všetkých príčin, ktorá exponenciálne rastie s progresívnym znižovaním GF, s prudkým vzostupom výskytu príhod pri GF < 60 ml/min/1,73 m² (450). Ak sa GF > 60 ml/min/1,73 m² berie ako referenčná hodnota, riziko úmrtia z akejkolvek príčiny, vrátane kardiovaskulárnej, stúpa z adjustovaného HR 1,2 pre minimálne narušenie až po 5,1 pre najťažšie stupne renálnej dysfunkcie. Hodnoty adjustovaného HR pre prítomnosť akéhokoľvek kardiovaskulárneho ochorenia boli 1,4, respektíve 3,4 (450). O podobných pozorovaniach informovali aj ďalšie publikácie (451), pričom niektoré z nich potvrdzujú, že prevalencia KCH je vysoká v každom štádiu obličkového ochorenia, vrátane štádia I, a jej dôsledkom je vysoký výskyt komplikácií a dvojnásobný vzostup včasnej mortality v porovnaní s pacientmi bez dysfunkcie obličiek (412, 451 – 453). Vysoká prevalencia KCH u pacientov s CHOO je dôsledkom vysokej incidence tradičných aj novších rizikových faktorov, ako sú napríklad intenzívny proinflamačný stav, hyperhomocysteinémia a protrombotický stav (454). Diabetes, ktorý zodpovedá za 50 % prípadov terminálnej renálnej insuficiencie, pôsobí ako zhoršujúci faktor (455).

Rovnako ako pri iných formách KCH, dysfunkcia obličiek sa pozoruje často aj pri NSTE-AKS. U pacientov so zrejmyými klinickými manifestáciami aterosklerózy, ako sú NSTE-AKS, STE-AKS a PKI, ako aj u diabetikov, sa spája so zhoršenou prognózou (11, 456 – 461). Okrem toho je dysfunkcia obličiek potentným nezávislým prediktorom rizika krvácania u pacientov s AKS: čím ťažšia dysfunkcia, tým vyššie riziko krvácania (obrázok 13) (pozrite časť 6.1. Krvavé komplikácie).

Prítomnosť renálnej dysfunkcie komplikuje manažment pacientov s NSTE-AKS. V prípade ťažkého zlyhávania obličiek (CrCl < 30 ml/min) je potrebné znížiť dávkovanie mnohých liekov s výhradnou alebo podstatnou elimináciou obličkami, alebo sú tieto látky dokonca kontraindikované, napríklad LMWH, fondaparinux, bivalirudín a inhibitory GP IIb/IIIa. NFH v týchto podmienkach neochraňuje proti krvavým komplikáciám, keďže v registri



Obrázok 13 Nemocničné výsledky podľa stupňa postihnutia renálnych funkcií v podskupine pacientov s infarktom myokardu bez elevácie segmentu ST (NSTEMI)/nestabilnou angínou (NA) z registra GRACE (460). Heart 2003;89:1003–1008, reprodukované so súhlasom BMJ Publishing Group. *p < 0,05 pre všetky kategórie funkcie obličiek v rámci podskupiny infarktu myokardu bez elevácie segmentu ST/nestabilnej angíny. **p < 0,0001 pre všetky kategórie funkcie obličiek v rámci podskupiny infarktu myokardu bez elevácie segmentu ST/nestabilnej angíny.

GRACE sa pri NFH so zhoršovaním renálnych funkcií pozorovalo postupné zvyšovanie rizika krvácania, ktoré bolo podobné riziku pozorovanému pri podávaní LMWH (382), keďže v štúdií OASIS-5 sa pozorovalo omnoho nižšie riziko krvavých komplikácií pri podávaní fondaparinuxu v porovnaní s enoxaparínom, a to dokonca aj u pacientov s ťažkým zlyháváním obličiek, práve fondaparinux má potenciál na použitie v tejto situácii. Nedávne údaje týkajúce sa eptifibatidu potvrdzujú, že pri redukcii jeho dávkovania sa znižuje riziko krvácania (462) (tabuľka 10).

7.4.2 Nefropatia indukovaná kontrastnou látkou

Riziko KIN pri koronarografii a angioplastike môže zvýšiť dysfunkcia obličiek pri prijatí (463). Riziko KIN je osobitne vysoké u pacientov vo vyššom veku, s diabetom, dehydratáciou, pri podaní vysokého objemu injekcie kontrastnej látky a vysokoosmolárnych kontrastných látok v porovnaní s nieionovými, nízkoosmolárnymi kontrastnými látkami. Najúčinnnejšou stratégiou na zníženie rizika KIN sa ukazuje hydratácia pred koronarografiou alebo angioplastikou (464 – 468). Pacientom, ktorí si vyžadujú koronarografiu alebo angioplastiku, sa musí venovať mimoriadna starostlivosť s cieľom redukovať KIN alebo jej zabrániť. Súčasný protokoly odporúčajú hydratáciu pomocou 250 – 500 ml 0,9 % chloridu sodného pred výkonom a po ňom, pričom je potrebná zvýšená pozornosť u pacientov s anamnézou srdcového zlyhávania. Množstvo kontrastnej látky počas jedného výkonu je treba redukovať na maximálne 50 ml. Na zistenie KIN je nevyhnutné vyšetřovať hodnotu kreatinínu až do troch dní po injekcii kontrastnej látky.

U pacientov so závažnou dysfunkciou obličiek možno okamžitú koronarografiu, respektíve revaskularizáciu odložiť, ak nie je klinicky indikovaná. Cieľom je zníženie rizika akútneho zlyhania obličiek po výkone. V prípade potreby PKI by sa malo zvážiť jej odloženie o niekoľko dní po koronarografii, ak to klinický stav umožňuje. Pri viaccievnom postihnutí je možné zvážiť výkony vo viacerých sedeniach. CABG sa spája so zvýšeným rizikom dysfunkcie obličiek, preto je potrebné dôkladne zvážiť pomer rizika a prospechu.

Tabuľka 10 Odporúčanie pre používanie liekov pri chronickom obličkovom ochorení

Liek	Odporúčania pri CHOO
Simvastatin ^a	Nizka eliminácia obličkami. U pacientov s ťažkým zlyhávaním obličiek (CrCl < 30 ml/min) je potrebná opatnosť pri dávkach > 10 mg.
Ramipril ^a	Ak CrCl < 30 ml/min, je potrebná úprava dávkovania (vstupná dávka 1,25 mg/deň). Dávka nesmie prekročiť 5 mg/deň.
Losartan ^a	Odporúčaný na liečbu hypertenzie alebo obličkového zlyhania pri diabete 2. typu s mikroalbuminúriou 50 – 100 mg/deň. Odporúča sa pravidelné monitorovanie elektrolytovej rovnováhy a sérového kreatinínu.
Klopidogrel Enoxaparin ^a	Žiadne údaje u pacientov s renálnou insuficienciou. Pri ťažkej renálnej insuficiencii (CrCl < 30 ml/min) buď kontraindikovaný, alebo je potrebná úprava dávkovania podľa špecifikácie v jednotlivých krajinách
Fondaparinux	Kontraindikovaný pri ťažkej renálnej insuficiencii (CrCl < 30 ml/min). Keďže však v štúdií OASIS-5 sa pri podávaní fondaparinuxu v porovnaní s enoxaparínom pozorovalo omnoho menšie riziko krvácania, a to aj u pacientov s ťažkou renálnou insuficienciou, tento liek môže byť v takejto situácii antikoagulanciom voľby.
Bivalirudin	Ak je CrCl < 30 ml/min, je potrebné zvážiť zníženie rýchlosti infúzie na 1,0 mg/kg/h. Ak je pacient na hemodialýze, infúziu treba spomaliť na 0,25 mg/kg/h. Bolusovú dávku nie je potrebné redukovat.
Tirofiban	U pacientov s renálnym zlyhaním je potrebná úprava dávkovania. Len 50 percent dávky v prípade, ak je CrCl < 30 ml/min.
Eptifibatid	Keďže u pacientov s obličkovým zlyhaním sa 50 % eptifibatidu vylučuje obličkami, u pacientov s narušenou funkciou obličiek (CrCl < 50 ml/min) je potrebné prijať preventívne opatrenia. U takých pacientov by sa dávka v infúzii mala znížiť na 1 µg/kg/min. Bolusová dávka ostáva nezmenená (180 µg/kg). Eptifibatid je kontraindikovaný u pacientov s CrCl < 30 ml/min.
Abciximab	Pre prípad zlyhania obličiek nie sú k dispozícii žiadne špecifické odporúčania týkajúce sa úpravy dávky. Pred použitím tohto lieku pri zlyhaní obličiek je potrebné dôkladné zhodnotenie rizika krvácania.
Atenolol	U pacientov s CrCl medzi 15 až 35 ml/min sa odporúča polovičná dávka (50 mg/deň). Ak je CrCl < 15 ml/min, odporúča sa štvrtinová dávka (25 mg/deň).

^aOdporúčania sú indikované pre príslušné situácie. Predpokladá sa, že tie isté odporúčania platia aj pre iné lieky z tej istej farmakologickej skupiny, to však treba posúdiť na základe ich špecifik (iné LMWH, iné statíny, ACE inhibítory a receptora pre angiotenzín), keďže v rámci jednej farmakologickej skupiny môže byť spôsob eliminácie rozličný. Odporúčania pre použitie liekov uvedených v tejto tabuľke sa môžu odlišovať v závislosti od presnej špecifikácie lieku v krajine, kde sa používa. Medzi jednotlivými krajinami môžu existovať rozdiely v špecifikácii.

7.4.3 Manažment chronického ochorenia obličiek u pacientov s koronárnou chorobou

ACE inhibítory aj ARB dokázateľne znižujú mikroalbuminúriu a progresiu do terminálnej renálnej dysfunkcie. ACE inhibítory sa musia podávať za prísneho monitorovania hodnoty sérového kreatinínu, ktorá môže po začatí liečby tými látkami spočiatku stúpnuť. Následne sa u väčšiny pacientov vracajú na pôvodnú úroveň. Použitie ACE inhibítorov je kontraindikované u pacientov so stenózou renálnej tepny. ABR možno použiť ako alternatívu ACE inhibíto-

rov. Dokázalo sa, že u pacientov s dysfunkciou obličiek znižujú riziko kardiovaskulárnych príhod len ACE inhibítory a statíny, preto by sa mali používať rovnako ako u všetkých ostatných pacientov, ktorí majú NSTE-AKS. Údaje o vplyve revaskularizácie na výsledky u pacientov s CHOO sú sporé, keďže vo väčšine štúdií bola renálna insuficiencia vylučovacím kritériom, a teda pacienti s CHOO sú zastúpení nedostatočne (469). Vo veľkom registri, ako aj v podštúdiách štúdií v podmienkach NSTE-AKS sa dokázalo, že revaskularizácia zlepšuje osud pacientov s CHOO – nielen v štádiu terminálneho zlyhania obličiek, ale aj v štádiu stredne ťažkej dysfunkcie obličiek (458, 470, 471). V tom istom registri, rovnako ako v ďalších, sa ukázalo, že pacienti s renálnou dysfunkciou sa často liečia suboptimálne a nedostávajú liečbu odporúčanú smernicami (458).

7.4.4 Biomarkery pri chronickom obličkovom ochorení

U asymptomatických pacientov s dysfunkciou obličiek sa niekedy zisťujú zvýšené hodnoty troponínu, a to najmä u pacientov liečených hemodialýzou, pričom jednoznačné prejavy prebiehajúceho NSTE-AKS chýbajú. Elevácia troponínu môže v takýchto podmienkach sťažovať diagnózu NSTE-AKS. Ak je však prítomná zvýšená hodnota troponínu, prognóza pacientov s CHOO je zhoršená bez zreteľa na anginózný status (77, 78, 472 – 474).

Odporúčania pre pacientov s CHOO

- U každého pacienta hospitalizovaného pre NSTE-AKS by sa vždy mali kalkulovať CrCl alebo GF (I-B). Osobitnú pozornosť si zasluhujú starší ľudia, ženy a pacienti s nižšou telesnou hmotnosťou, keďže normálne hodnoty sérového kreatinínu sa môžu spájať s nižšou hodnotou CrCl alebo GF, než sa očakáva (I-B).
- Ak nie sú prítomné kontraindikácie, pacienti s CHOO by mali dostávať rovnakú liečbu prvej línie ako akýkoľvek iný pacient (I-B).
- U pacientov s CrCl < 30 ml/min alebo GF < 30 ml/min/1,73 m² sa odporúča opatrný prístup k podávaniu antikoagulancií, pretože u niektorých z nich je nevyhnutná úprava dávky, kým iné sú kontraindikované (I-C).
- V prípade s CrCl < 30 ml/min alebo GF < 30 ml/min/1,73 m² sa odporúča podávať infúziu NFH v dávke upravenej podľa aPTT (I-C).
- V prípade zlyhania obličiek možno podávať inhibítory GP IIb/IIIa. Pri eptifibatide a tirofibane je potrebná úprava dávkovania. Pri abciximabe sa odporúča dôkladné zhodnotenie rizika krvácania (I-B).
- Pacienti s CHOO s CrCl < 60 ml/min majú vyššie riziko ďalších ischemických príhod, a preto by vždy, keď je to možné, mali byť poukázaní na invazívne vyšetrenie a revaskularizáciu (IIa-B).
- Odporúčajú sa príslušné opatrenia s cieľom znížiť riziko KIN (I-B).

7.5 Anémia

Ukázalo sa, že anémia sa v rôznych podmienkach spája s horšou prognózou a mimoriadne vysokou mortalitou, napríklad pri srdcovom zlyhávaní, zlyhaní obličiek, rôznych typoch operácií a malignite (475 – 481), ale aj naprieč celého spektra KCH, vrátane STEMI, NSTE-AKS, PKI a CABG (391, 482, 483).

Podľa kritérií Svetovej zdravotníckej organizácie (hodnoty hematokritu < 39 % alebo hemoglobínu < 13 g/dl u mužov a < 12 g/dl u žien) (484) sa môže anémia vyskytovať u 5 – 10 % pacientov s NSTE-AKS (383). U starších pacientov s akútnym IM sa pozoroval výskyt až 43 %, len 4,2 % pacientov však dosahovalo hematokrit

30 % (390). V novšej štúdii sa anémia pozorovala u 30,6 % pacientov s AKS, len 5,4 % pacientov však malo hodnotu hemoglobínu < 10 g/dl (391).

Pri NSTEMI-AKS sa anémia spája s horšou prognózou. Nedávna metaanalýza, ktorá zahŕňala takmer 40 000 pacientov s NSTEMI-AKS aj STEMI, ukázala, že osud pacientov do 30 dní významne ovplyvňujú vstupné hodnoty hemoglobínu. Pravdepodobnosť kardiovaskulárneho úmrtia, IM alebo rekurentnej ischémie sa zvyšuje, ak koncentrácia hemoglobínu klesne pod 11 g/dl, pričom ak sa ako referenčná skupina vezmú pacienti s hodnotou hemoglobínu 15 – 16 g/dl, každému poklesu tejto hodnoty o 1 g/dl zodpovedá OR 1,45. Výskyt kardiovaskulárnych príhod rovnako stúpa pri hodnotách hemoglobínu > 16 g/dl (391). Rovnaký tvar krivky závislosti medzi mortalitou a hodnotami hemoglobínu v tvare obráteného písmena J sa pozoroval v skupine 5 888 starších pacientov sledovaných počas 11 rokov v Cardiovascular Health Study (485). Ďalšie správy v rozličných podmienkach, napríklad STEMI, PKI a CABG, takisto identifikovali anémiu ako marker horšej prognózy (390, 483, 486). Anémia je asociovaná s viacerými pridruženými stavmi, ako sú vyšší vek, prítomnosť diabetu a zlyhania obličiek (482, 483), ale aj s nekardiovaskulárnymi ochoreniami (hemoragická diatéza či malignita), ktoré môžu čiastočne zodpovedať za nepriaznivú prognózu. Napriek tomu, aj po adjustácii na široké spektrum vstupných charakteristík sa pozoroval vzťah podobný vzťahu závislosti od „dávk“ naprieč celým spektrom AKS: čím nižšia vstupná hodnota hemoglobínu, tým horšia prognóza (391, 485). Zdá sa, že existuje kauzálna súvislosť medzi anémiou a rizikom kardiovaskulárnej smrti. Anémia jednoznačne zvyšuje srdcovú frekvenciu a minútový objem, čo môže zapríčiniť hypertrofiu LK a nerovnováhu medzi požiadavkami myokardu na zásobenie kyslíkom a dodávkou kyslíka. Tieto mechanizmy môžu okrem narušenej dodávky kyslíka infarctovanému alebo ischemickému myokardu spôsobiť zväčšenie infarktového ložiska, vznik arytmií, ako aj prehĺbiť hypotenziu a napokon zhoršiť prognózu.

Vstupná hodnota hemoglobínu sa ukázala aj ako nezávislý prediktor rizika krvácania: čím nižší hemoglobín, tým vyššie riziko, a to pre krvácanie súvisiace, ale aj nesúvisiace s výkonom (383, 487). Keďže moderná liečba NSTEMI-AKS môže spôsobiť zhoršenie anémie v dôsledku krvácania, preto je pri rozhodovaní o terapeutickom prístupe nevyhnutné venovať mimoriadnu pozornosť vstupným hodnotám hemoglobínu (179, 488, 489) (pozrite časť 6.1. Krvácavé komplikácie)

Odporúčanie pre anémiu

- Nízka vstupná hodnota hemoglobínu je nezávislým markerom rizika ischemických a krvácavých príhod do 30 dní. Je potrebné vziať ju do úvahy pri posudzovaní vstupného rizika (I-B).
- Počas vstupného manažmentu treba prijať všetky nevyhnutné opatrenia na zabránenie zhoršenia anémie krvácaním (I-B) (pozrite časť 6.1. Krvácavé komplikácie).
- Dobre tolerovaná anémia pri vstupnom vyšetrení u pacientov s NSTEMI-AKS by sa nemala automaticky riešiť transfúziou krvi. Transfúziu treba zvážiť len v prípade narušenia hemodynamického stavu (I-C) (pozrite časť 6.1. Krvácavé komplikácie).

7.6 Normálne koronárne tepny

Značný podiel pacientov s NSTEMI-AKS má normálne koronárne tepny alebo len malé abnormality. Patofyziológia NSTEMI-AKS nie je homogénna a medzi možné mechanizmy patria: (i) spazmus

koronárnej artérie (Prinzmetalova angína), (ii) intramurálny plak komplikovaný akútnou trombózou s následnou rekanalizáciou, (iii) koronárne emboly a (iv) syndróm X.

Dôkaz normálnych alebo takmer normálnych koronárnych artérií pri koronarografii u pacientov prijatých s podozrením na NSTEMI-AKS spochybňuje túto diagnózu. Zmeny segmentu ST a uvoľňovanie biomarkerov u pacientov s typickou bolesťou na hrudníku a zároveň priechodnými koronárnymi artériami bez signifikantných stenotických lézií môžu byť skôr dôsledkom pravej nekrózy než falošne pozitívnych výsledkov. Normálne alebo takmer normálne koronárne tepny má v skutočnosti približne 15 % pacientov s dokázaným NSTEMI-AKS. K tomuto nálezu majú tendenciu častejšie ženy. Významné aterosklerotické postihnutie môže byť prítomné aj pri absencii angiograficky signifikantných stenóz, pretože sa môže prejavovať iným spôsobom a spôsobuje remodeláciu steny artérie, pri ktorom táto hrubne a expanduje smerom von bez zasahovania do lúmenu (490). Prognóza takýchto pacientov je podobná ako pacientov s NSTEMI-AKS a významnou koronárnou aterosklerózou, a preto si zasluhujú optimálnu antitrombotickú liečbu a sekundárnu prevenciu pomocou protidoštičkových liekov a statínov (41).

Ako Prinzmetalova variantná angína sa označuje neobvyklý syndróm stenokardií v dôsledku myokardiálnej ischémie, ktorú nespúšťa fyzická záťaž alebo emočný stres a súvisí s prechodnou eleváciou segmentu ST (491). Pôvodná hypotéza, ktorá predpokladala, že ide o dôsledok koronárneho vazospazmu, sa presvedčivo dokázala koronarografiou. Vazospazmus spôsobuje prechodné, náhle, výrazné zúženie diametra koronárnych artérií, čo vedie k závažnej ischémii. Vazospazmy môžu vznikáť na miestach závažných fokálnych stenóz, no často aj na cieve, ktorá sa na koronarografii javí normálna. Pacienti s variantnou angínou bývajú mladší než pacienti s konvenčným NSTEMI-AKS a často sú ťažkí fajčiari. Príznaky sú často závažné a môže ich sprevádzať synkopa. Ataky Prinzmetalovej angíny sa zvyknú kumulovať medzi polnocou a ôsmou hodinou rannou (491, 492). Charakteristickým znakom Prinzmetalovej angíny je spazmus epikardiálnej tepny, ktorý vedie k transmuralnej ischémii. Spazmus môže byť spontánny, no vyvolať ho možno aj acetylcholínovým či ergonovínovým testom alebo hyperventiláciou. Hlavnou súčasťou liečby Prinzmetalovej angíny je podávanie kalciových antagonistov, ktoré sa ukázali účinné pri prevencii koronárnych spazmov, a to samotné, alebo v kombinácii s nitrátmi. Mali by sa podávať dlhodobo a v maximálne tolerovaných dávkach (492).

Vo vzácných prípadoch sa NSTEMI-AKS s normálnymi koronárnymi tepnami spája s koronárnou embóliou ako následkom fibrilácie alebo fluttera predsiení. Keďže fibrilácia predsiení často prebieha klinicky nepozorovane, frekvencia výskytu tohto mechanizmu NSTEMI-AKS môže byť podhodnotená (493).

Pojem „syndróm X“ sa používa na opis pacientov s angínou spúšťanou záťažou, s depresiou segmentu ST pri záťažovom vyšetrení a chýbaním nálezu obštrukcie koronárnej tepny pri koronarografii. Bolesť na hrudníku môže byť charakteristická zvyšujúcou sa frekvenciou alebo intenzitou či vznikom v pokoji. Pacienti sa môžu vyznačovať typickými charakteristikami nestabilnej angíny (494, 495). Prognóza je obvyčajne vynikajúca. Skutočná príčina tohto syndrómu sa zatiaľ nezistila, najčastejšie sa však dáva do súvislosti s poruchou artériovej vazodilatácie závislej od endotelínu, zníženou tvorbou oxidu dusnatého a zvýšenou senzitivitou k stimulácii sympatika. Pribúda množstvo dôkazov, že takíto pacienti majú často zvýšenú citlivosť na bolesť. Keďže prognóza je vynikajúca, najdôležitejším terapeutickým prístupom je upokojenie

nie a symptomatická úľava, na ktoré sa ukázali účinné nitráty, betablokátory a kalciové antagonisty.

Nedávno opísaná apikálna balónovitá dilatácia sa môže klinicky prejavovať ako NSTE-AKS. Charakterizuje ju nález normálnych koronárnych tepien pri koronarografii, ktorý sprevádza apikálna a niekedy medioventrikulárna akinéza netypická pre oblasť zásobovania niektorou koronárnou tepnou. Obvykle je úplne reverzibilná do niekoľkých týždňov. Presný mechanizmus tohto syndrómu v súčasnosti nie je známy (496, 497).

8. Stratégie manažmentu

NSTE-AKS obsahuje heterogénne spektrum pacientov s rozličnými úrovňami rizika v zmysle úmrtia, IM alebo rekurencie IM. V nasledujúcom texte je naznačená stupňovitá stratégia, ktorá je založená na podrobnej analýze dostupných vedeckých údajov a ktorá by sa mohla uplatniť u väčšiny pacientov prijatých pre podozrenie na NSTE-AKS. Treba si však uvedomiť, že špecifické nálezy u jednotlivých pacientov môžu oprávňovať odchýlky od navrhovaných stratégií. Lekár musí u každého pacienta prijať individuálne rozhodnutia, ktoré zohľadňujú anamnézu pacienta (pridružené ochorenia, vek atď.), jeho klinický stav, nálezy počas vstupného vyšetrenia pri prvom kontakte a dostupnosť farmakologických a nefarmakologických liečebných možností.

8.1 Prvý krok: vstupné vyšetrenie

Príznakom, ktorý núti pacienta vyhľadať lekársku pomoc alebo hospitalizáciu, býva bolesť na hrudníku alebo hrudný dyskomfort. Pacienta s podozrením na NSTE-AKS treba vyšetriť v nemocnici a jeho stav musí okamžite posúdiť kvalifikovaný lekár. Najlepšiu a najrýchlejšiu starostlivosť poskytujú špecializované jednotky pre bolesť na hrudníku (498).

Začiatčným krokom je bez meškania stanoviť u pacienta pracovnú diagnózu, od ktorej sa bude odvíjať liečebná stratégia. Kritériá sú nasledovné:

Tabuľka 11 Primárne terapeutické opatrenia

Kyslík	inhalácia (4 – 8 l/min), ak je kyslíková saturácia < 90 %, sublingválne alebo intravenózne (opatrnosť, ak je systolický
Nitráty	krvný tlak < 90 mmHg)
ASA	iniciálna dávka 160 – 325 mg, nie enterosolventný, následne 75 – 100 mg/deň (intravenózne podanie je akceptovateľné)
Klopidogrel	nasyčovacia dávka 300 mg (alebo 600 mg s cieľom rýchleho nástupu účinku), následne 75 mg/deň
Antikoagulácia	výber medzi rôznymi možnosťami závisí od stratégie: – NFH: intravenózne bolus 60 – 70 IU/kg (max. 5 000 IU) a následne infúzia 12 – 15 IU/kg/h (max. 1 000 IU/h) titrovaná podľa aPTT s cieľom 1,5 – 2,5-násobku kontroly – fondaparín: 2,5 mg raz denne subkutánne – enoxaparín: 1 mg/kg dvakrát denne subkutánne – dalteparín: 120 IU/kg dvakrát denne subkutánne – nadroparín: 86 IU/kg dvakrát denne subkutánne – bivalirudín: 0,1 mg/kg bolus a následne 0,25 mg/kg/h
Morfín	3 – 5 mg intravenózne alebo subkutánne, v závislosti od závažnosti bolesti
Perorálny	najmä v prípade tachykardie alebo hypertenzie bez znakov betablokátora srdcového zlyhávania
Atropín	0,5 – 1 mg intravenózne, ak je prítomná bradykardia alebo vagová reakcia

- kvalita bolesti na hrudníku a fyzikálne vyšetrenie orientované na symptómy
- posúdenie pravdepodobnosti KCH (napríklad vek, rizikové faktory, predchádzajúci IM, CABG, PKI)
- EKG (odchýlky segmentu ST a iné abnormality EKG)

Na základe týchto zistení, ktoré by mali byť k dispozícii do 10 minút od prvého kontaktu s lekárom, možno u pacienta stanoviť jednu z troch základných pracovných diagnóz:

- STEMI, ktorý si vyžaduje okamžitú reperfúziu
- NSTE-AKS
- AKS (vysoko) nepravdepodobný

Liečbe pacientov so STEMI sa venujú príslušné odporúčania (2). Zaradiť pacienta do kategórie „AKS nepravdepodobný“ je potrebné veľmi opatrne, a to len v prípade, ak je zrejme iné vysvetlenie (napríklad trauma). Potrebný je záznam z ďalších zvodov EKG (V_3R a V_4R , V_{7-9}), najmä u pacientov s perzistujúcou bolesťou na hrudníku.

Krv sa odoberá pri príchode pacienta do nemocnice a výsledky by mali byť k dispozícii do 60 minút, aby ich bolo možné použiť v druhom strategickom kroku. Vstupné krvné testy musia obsahovať aspoň: troponín T alebo troponín I, CK(MB), kreatinín, hemoglobín a počet leukocytov.

Zo zaradenia pacienta do kategórie NSTE-AKS vyplýva druhý strategický krok.

8.2. Druhý krok: potvrdenie diagnózy a zhodnotenie rizika

8.2.1 Potvrdenie diagnózy

Po zaradení pacienta do skupiny NSTE-AKS sa začne podávať intravenózna a perorálna liečba podľa **tabuľky 11**.

Liečba prvej línie by mala obsahovať aspoň nitráty, betablokátory, ASA, klopidogrel a antikoagulanciá, pričom ich typ závisí od stratégie manažmentu (t. j. urgentná invazívna, včasná invazívna alebo konzervatívna) (pozrite časť Tretí krok).

Ďalší manažment bude založený na doplňujúcich informáciách a údajoch:

- rutinné biochemické vyšetrenie krvi, osobitne hodnota troponínov (pri prijatí a po 6 – 12 hodinách) a ďalších markerov podľa pracovnej diagnózy (napríklad D-diméry, BNP, NT-proBNP)
- opakované, najlepšie kontinuálne monitorovanie segmentu ST (ak je k dispozícii)
- echokardiogram, MR, CT alebo nukleárne vyšetrenie v rámci diferenciálnej diagnostiky (napríklad disekcia aorty, pľúcna embólia)
- reakcia na antianginóznú liečbu
- stanovenie rizikového skóre
- posúdenie rizika krvácania

Počas tohto kroku sa môžu potvrdiť alebo vylúčiť iné diagnózy, ako napríklad anémia, pľúcna embólia a aneurizma aorty (pozrite **tabuľka 4**, časť 4.3. Diferenciálne diagnózy).

8.2.2 Stanovenie rizika

Liečba jednotlivého pacienta sa upravuje podľa rizika následných príhod, ktoré by sa malo stanoviť ihneď pri vstupnom vyšetrení, ako aj opakovane neskôr vzhľadom na pretrvávajúce alebo opakované symptómy a ďalšie informácie, ktoré poskytujú biochemické vyšetrenie krvi alebo zobrazovacie vyšetrenia.

Posúdenie rizika je významnou súčasťou rozhodovacieho procesu a podrobuje sa stálemu prehodnocovaniu. Zahŕňa zhodnotenie rizika ischemie aj krvácania. Rizikové faktory krvávacích a ischemických príhod sa značne prelínajú, čoho výsledkom je, že pacienti s vysokým rizikom ischemických príhod majú aj vysoké riziko krvávacích komplikácií. Preto rozhodujúci význam nadobudla voľba farmakologických podmienok (dvojkombinácia či trojkombinácia protidoštičkovej liečby, antikoagulanciá), ako aj dávkovanie liekov. Okrem toho v prípadoch, kde je potrebná invazívna stratégia, je veľmi dôležitý výber vaskulárneho prístupu, keďže sa ukázalo, že radiálny prístup v porovnaní s femorálnym prístupom znižuje riziko krvácania. V tomto kontexte sa musí venovať osobitná pozornosť dysfunkcii obličiek, ktorá sa často vyskytuje najmä u starších pacientov a diabetikov.

Počas tohto kroku sa musí prijať rozhodnutie, či má pacient podstúpiť katetrizáciu, alebo nie.

8.3. Tretí krok: invazívna stratégia

Srdcová katetrizácia sa odporúča na prevenciu včasných komplikácií alebo zlepšenie dlhodobého osudu (obrázok 14). Tomu sa musí prispôbiť potreba a načasovanie invazívnej stratégie podľa akútnosti rizika do troch kategórií: konzervatívna, včasná invazívna a urgentne invazívna.

8.3.1 Konzervatívna stratégia

Pacientov, ktorí spĺňajú všetky nasledovné kritériá, možno hodnotiť ako nízkorizikových a nemali by sa poukazovať na včasné invazívne vyšetrenie:

- bez rekurencie stenokardií
- bez znakov srdcového zlyhávania
- bez abnormalít na vstupnom alebo druhom EKG (po 6 – 12 hodinách)
- bez elevácie troponínu (pri príchode a po 6 – 12 hodinách)

Nízka úroveň rizika na základe stanovenia rizikového skóre (pozrite časť 4.4. Stratifikácia rizika) môže v rozhodovacom procese podporovať konzervatívnu stratégiu. Ďalší manažment týchto pacientov sa uskutočňuje ako pri posudzovaní stabilnej KCH (499). V ďalšom rozhodovaní je užitočné záťažové vyšetrenie pred prepustením.

Pacienti, ktorých nemožno vylúčiť na základe uvedených kritérií, by mali podstúpiť srdcovú katetrizáciu.

8.3.2 Urgentná invazívna stratégia

Urgentnú invazívnu stratégiu treba uplatniť u pacientov, ktorí sa nachádzajú vo včasnej fáze rozvoja významnej myokardiálnej nekrózy, ktorá uniká EKG (napríklad oklúzia ramus circumflexus) alebo sa hodnotia ako vysokorizikoví vzhľadom na rýchlu progresiu smerom k oklúzii cievy.

Týchto pacientov charakterizuje:

- refraktérna angína (napríklad rozvoj IM bez abnormalít EKG)
- rekurentná angína napriek intenzívnej antianginóznej liečbe, asociovaná s depresiou segmentu ST (≥ 2 mm) alebo hlboké negatívne vlny T
- klinické symptómy srdcového zlyhávania alebo hemodynamická instabilita („šok“)
- život ohrožujúce arytmie (fibrilácia komôr alebo komorová tachykardia)

Okrem medikamentózne liečby, zhrnutej v **tabuľke 11**, by sa týmto pacientom mal podávať aj inhibítor GP IIb/IIIa (tirofiban, eptifibatid), ktorým sa preklenie čas do katetrizácie.

8.3.3 Včasná invazívna stratégia

Väčšina pacientov spočiatku zareaguje na antianginóznou liečbu, má však vyššie riziko a vyžaduje si včasnú koronarografiu. Načasovanie závisí od miestnych podmienok, malo by sa však uskutočniť do 72 hodín.

Pacienti, ktorí by mali podstúpiť rutinnú včasnú koronarografiu, sa vyznačujú nasledovnými charakteristikami:

- zvýšené hodnoty troponínu
- dynamické zmeny segmentu ST alebo vlny T (symptomatické či nemé) ($\geq 0,5$ mm)
- diabetes mellitus
- znížená funkcia obličiek (GF < 60 ml/min/1,73 m²)
- znížená funkcia LK (< 40 %)
- včasná poinfarktová angína
- PKI v intervale do šesť mesiacov
- predchádzajúci CABG
- stredné až vysoké riziko podľa rizikového skóre (**tabuľka 5**)

Ak nie je prítomné zjavné riziko krvácania, v prípade zvýšenia hodnoty troponínov, dynamických zmien segmentu ST/vlny T alebo diabetu by sa pred katetrizáciou mal k štandardnej liečbe pridať inhibítor GP IIb/IIIa (tirofiban, eptifibatid). Rozhodnutie o načasovaní katetrizácie sa musí trvale prehodnocovať a upravovať podľa klinického vývoja a vzniku nových klinických náleзов.

8.4 Štvrtý krok: spôsoby revaskularizácie

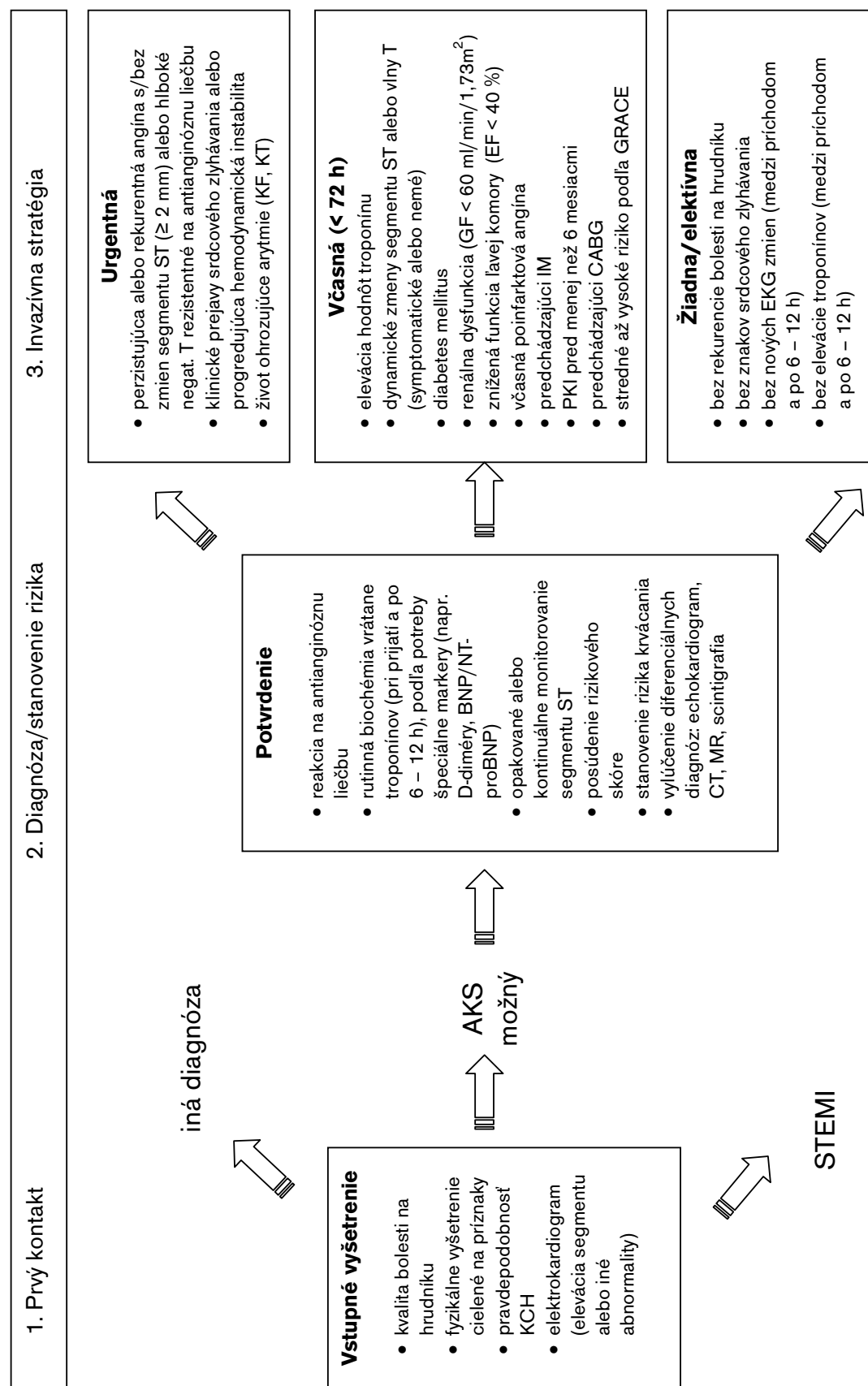
Ak koronarogram nepreukáže žiadne kritické koronárne lézie, u pacientov sa použije medikamentózný liečebný postup. Diagnózu NSTE-AKS možno prehodnotiť. Pred prepustením je potrebné venovať osobitnú pozornosť ďalším možným príčinám symptómov pri prijatí. Neprítomnosť kritických koronárnych lézií však nevylučuje diagnózu, ak bol klinický obraz sugestívny pre bolesť na hrudníku ischemického pôvodu a ak biomarkery boli pozitívne. V tejto situácii pacienta treba liečiť podľa odporúčaní pre NSTE-AKS.

Odporúčania pre voľbu spôsobu revaskularizácie pri NSTE-AKS sú podobné odporúčaniam pre elektívne revaskularizačné výkony. U pacientov s jednocievny postihnutím predstavuje prvú voľbu PKI s implantáciou stentu do oblasti lézie zodpovednej za AKS. U pacientov s viaccievnym postihnutím sa rozhodnutie pre PKI alebo CABG musí prijať individuálne. U niektorých pacientov môže byť prínosný sekvenčný prístup s riešením zodpovednej lézie pomocou PKI a následnou elektívnou CABG.

Antikoagulačná liečba by sa pri PKI nemala meniť. Pacientom predliečeným fondaparinuxom sa pred PKI musí pridať NFH. U pacientov predliečených tirofibanom alebo eptifibatidom by sa v infúzii malo pokračovať aj počas intervencie. Pacienti neliečení inhibítorom GP IIb/IIIa by pred PKI mali prednostne dostať abcximab. Pre používanie eptifibatidu alebo tirofibanu v týchto podmienkach je k dispozícii menej dôkazov.

Ak sa plánuje CABG, je potrebné prerušiť podávanie klopidogrelu a ak to umožňuje klinický stav a koronarografický nálež, chirurgický výkon odložiť o päť dní.

V prípade, že koronarografia neukáže žiadnu možnosť revaskularizácie v dôsledku rozsahu lézií alebo nedostatočného distálneho odtoku, pomocou intenzifikovanej medikamentózne liečby



STEMI

Obrázok 14 Algoritmus rozhodovacieho procesu v manažmente pacientov s akútnym koronárnym syndrómom bez elevácie segmentu ST

je potrebné dosiahnuť ústup pokojovej angíny a zaviesť opatrenia sekundárnej prevencie.

8.5 Piaty krok: manažment pri a po prepustení

Aj keď najviac nežiaducich príhod pri NSTE-AKS vzniká vočasnej fáze, riziko IM alebo smrti zostáva zvýšené počas niekoľkých mesiacov. Pacienti liečení včasnou revaskularizáciou sa vyznačujú nízkym rizikom (~ 2,5 %) rozvoja život ohrozujúcich arytmií, pričom 80 % z nich sa objaví počas prvých 12 hodín po nástupe symptómov (500). Na základe toho nie je opodstatnené monitorovať pacientov dlhšie než 24 – 48 hodín.

Prepustenie z nemocnice závisí od klinického a angiografického nálezu. Pacienti s NSTE-AKS by mali byť hospitalizovaní aspoň 24 hodín po úspešnej implantácii stentu do oblasti lézie zodpovednej za AKS.

U všetkých pacientov po diagnóze NSTE-AKS je žiaduca intenzívna modifikácia rizikových faktorov (pozrite časť 5.5 Dlhodobý manažment).

9. Hodnotenie výsledkov

Napriek existencii konzistentných európskych a národných odporúčaní sa medzi jednotlivými krajinami, ale aj v rámci nich, vyskytujú podstatné odchýlky, ktoré sa týkajú dodržiavania odporúčaní. Existujú veľké rozdiely vo využívaní diagnostických procedúr a uplatňovaní rizikovej stratifikácie. Podobne sa vyskytujú aj veľké rozdiely v používaní medikamentózných a intervenčných terapeutických postupov a odchýlky v poukazovaní pacientov na jednotlivé terapeutické stratégie (10, 11, 252, 501 – 503). Takéto variácie pri aplikácii stratégií na základe dôkazov medzi krajinami a v rámci nich sa spájajú s rozdielmi vo výsledkoch. Vzťah medzi využívaním liečebných stratégií založených na dôkazoch a výskytom príhod skúmali registrové štúdie. Tie poskytujú jednoznačnú podporu skutočnosti, že zvyšovanie adherence k odporúčaniam zlepšuje osud pacienta (14, 15, 504 – 508).

Ak sa neuplatnia národné a lokálne audity a hodnotenie výsledkov, môže publikovanie odporúčaní mať len veľmi obmedzený vplyv na kvalitu starostlivosti. Vyžaduje sa systematický, multidisciplinárny prístup, ktorý kombinuje edukáciu, ale aj identifikáciu a odstránenie logistických problémov. Dobré štruktúrovaný liečebný proces spojený s kontinuálnym monitorovaním indikátorov úspešnosti môže zlepšiť výsledky (7, 509 – 514).

Kvalita predstavuje relatívny koncept, ktorý si vyžaduje porovnanie s úspešnosťou ostatných alebo s predchádzajúcimi štandardmi. Štandard starostlivosti na oddelení je dôsledkom veľkého počtu jednotlivých rozhodnutí a skutkov, ktoré u každého pacienta prijímajú a vykonávajú viacerí poskytovatelia zdravotnej starostlivosti. Odhady kvality by sa mali zakladať na indikátoroch starostlivosti, ktoré možno merať, a ktoré sú relevantné pre poskytovateľa zdravotnej starostlivosti a pre pacienta. Aby boli v rámci centra možné časové porovnania, indikátory úspešnosti je treba dobre definovať a štandardizovať (510). Hodnotenia reba vykonávať v podobných populáciách pacientov a s adjustáciou rizika. To si vyžaduje merné charakteristiky rizika jednotlivého pacienta, dostatočnú veľkosť vzorky a robustné štatistické porovnania. Odhady kvality starostlivosti na jednotlivých oddeleniach si všeobecne vyžadujú skôr hodnotiť proces starostlivosti (napríklad frekvenciu používania liekov a intervencií s triedou odporúčania I-A), než všímať si zriedkavejšie výsledné príhody (mortalita alebo IM). Spolahlivé odhady vý-

skytu úmrtí alebo IM si totiž vyžadujú veľké populácie a dlhé obdobia pozorovania.

Odhady kvality možno aplikovať na jednotlivé jednotky, nemocnice, regióny alebo krajiny. Aby však indikátory úspešnosti mohli zmeniť proces starostlivosti, musia sa uplatňovať konzistentne, lokálne, a musia byť založené skôr na súčasnej než na historickej úspešnosti. Toto si teda vyžaduje opakované alebo kontinuálne hodnotenia úspešnosti a spätnú väzbu smerom k jednotlivým centráм starostlivosti (7, 252, 503, 508, 509, 511 – 514).

Pre pacientov s AKS predstavuje vhodnú databázu na zvyšovanie kvality súbor údajov CARDS (510), ktorý odporúča aj ESC a EÚ (dostupný na <http://www.escardio.org>). Súbor údajov CARDS alebo podobné národné súbory s kontinuálnym monitorovaním štandardov liečby pacientov s AKS sa uplatňujú v mnohých európskych krajinách (7, 508). Tieto súbory údajov ukázali bežne také veľké rozdiely v rámci krajiny ako v medzi rôznymi krajinami (11, 508). Napriek tomu takéto kontinuálne registrové programy prispievajú k pozoruhodným zdokonaleniam štandardov starostlivosti a výsledkov (14, 15, 504 – 508).

V súčasnosti sú najužitočnejšími ukazovateľmi výsledkov v jednotlivých centráх pre monitorovanie a zlepšovanie štandardov starostlivosti pri NSTE-AKS nasledovné indikátory:

- Antikoagulácia podľa triedy odporúčania I: používanie ASA, klopidoogrelu a NFH/LMWH (enoxaparín)/fondaparínux/bivalirudín; používanie inhibítorov GP IIb/IIIa pred včasnými výkonmi PKI alebo počas nich.
- Intervenčná terapia podľa odporúčania triedy I: používanie včasných invazívnych procedúr u pacientov so stredne vysokým rizikom.
- Riziková stratifikácia: používanie uvedených liečebných opatrení v cieľových populáciách v súlade s rizikovou stratifikáciou (pomocou rizikových skóre) v neprítomnosti kontraindikácií.
- Sekundárne preventívna liečba podľa odporúčania triedy I: statíny, betablokáda u pacientov so zníženou funkciou LK, inhibícia ACE, ukončenie fajčenia, kontrola glykémie, úprava životného štýlu.

Výsledné príhody (napríklad rekurentný IM a mortalita) môžu hodnotiť regionálne, národné a medzinárodné auditové programy, ktoré zahŕňajú skôr tisíce než stovky pacientov. Tieto sa môžu využiť aj na hodnotenie dopadu zvýšenia dodržiavania odporúčaní na klinické výstupy (14, 15, 504 – 508). Tieto rozsiahle programy si však tiež vyžadujú pôsobenie na lokálnej úrovni. V každej nemocnici sa dôrazne odporúča kontinuálne monitorovanie ukazovateľov úspešnosti s cieľom zvýšiť kvalitu liečby a minimalizovať neopodstatnené odchýlky od starostlivosti založenej na dôkazoch. Dôsledná aplikácia liečebných postupov založených na pevných dôkazoch (napríklad odporúčania triedy I) môže ovplyvňovať kardiovaskulárne zdravie výraznejšie v skutočných podmienkach než v selektovaných štúdiových populáciách, a to najmä pri kombinovanom uplatňovaní viacerých účinných liečebných modalít. Takéto programy boli na regionálnej báze úspešne implementované vo viacerých krajinách, napríklad vo Švédsku (register RIKS-HIA), Veľkej Británii (register MINAP), v Nemecku, Taliansku a Izraeli alebo v rámci intermitentných programov v mnohých ďalších krajinách. Tieto programy hodnotenia úspešnosti takisto navrhuje a vyvíja ESC prostredníctvom Registra AKS v rámci programu Euro Heart Survey.

Odporúčania pre ukazovatele úspešnosti

- Dôrazne sa odporúča rozvoj regionálnych alebo národných programov na systematické hodnotenie ukazovateľov úspešnosti a poskytovanie spätnej väzby jednotlivým nemocniciam (I-C).

10. Skratky

- ACC American College of Cardiology
- ACE enzým konvertujúci angiotenzín
- ACT aktivovaný čas zrážania
- ADP adenosíntrifosfát
- AHA American Heart Association
- AKS akútny koronárny syndróm
- aPTT aktivovaný parciálny tromboplastínový čas
- ARB blokátor receptora pre angiotenzín
- AV atrio-ventrikulárny
- AVK antagonista vitamínu K
- BER blokáda ľavého ramienka
- BMS nepovlečený kovový stent
- BNP natriuretický peptid typu B
- CABG aorto-koronárny by-pass (coronary artery bypass graft)
- CARDS Cardiology Audit and Registration Data Standards
- CCS Canadian Cardiovascular Society
- CI konfidenčný interval
- CK kreatínkináza
- CKMB MB izoenzým kreatínkinázy
- COX cyklooxygenáza
- CrCl klírens kreatinínu
- cTnT alebo cTnI srdcový troponín T alebo I
- DES stent uvoľňujúci liečivo
- dl deciliter
- DPG difosfoglycerát
- DTI priame inhibítory trombínu (direct thrombin inhibitors)
- EDTA kyselina etyléndiamíntriocetová
- EF ejekčná frakcia
- EKG elektrokardiogram
- ESC European Society of Cardiology
- EÚ Európska únia
- faktor Xa aktivovaný faktor X
- FK fibrilácia komôr
- GF glomerulárna filtrácia
- GP IIb/IIIa glykoproteín IIb/IIIa
- HDL lipoproteín vysokej hustoty
- HIT trombocytopénia indukovaná heparínom
- HR pomer rizík (hazard ratio)
- hsCRP vysokosenzitívny C-reaktívny proteín
- HTK hematokrit
- HVT hlboká venózna trombóza
- CHOO chronické obličkové ochorenie
- IM infarkt myokardu
- INR international normalized ratio
- IU medzinárodná jednotka
- kg kilogram
- KCH koronárna choroba
- KIN kontrastnou látkou indukovaná nefropatia
- KPO Komisia pre praktické odporúčania
- KT komorová tachykardia
- LDL lipoproteín nízkej hustoty
- LK ľavá komora
- LMWH heparín s nízkou molekulovou hmotnosťou
- MB myocardiálny band
- MDRD Modification of Diet in Renal Disease
- METS metabolické ekvivalenty
- mg miligram
- ml mililiter
- mm milimeter

- MPO myeloperoxidáza
- MR magnetická rezonancia
- mV milivolt
- NFH nefrakcionovaný heparín
- NNT počet osôb, ktoré treba liečiť (number needed to treat)
- NSAID nesteroidové antiflogistikum
- NSTEMI akútny koronárny syndróm bez elevácie segmentu ST
- NSTEMI infarkt myokardu bez elevácie segmentu ST
- NT-proBNP N-terminálny fragment prohormónu BNP
- OR pomer šancí (odds ratio)
- PDA personal digital assistant
- PF4 doštičkový faktor 4
- PKI perkutánna koronárna intervencia
- RR pomer rizík
- STE-AKS akútny koronárny syndróm s eleváciou segmentu ST
- STEMI infarkt myokardu s eleváciou segmentu ST
- t. j. to jest
- t-PA tkanivový aktivátor plazminogénu
- TVR revaskularizácia cieľovej cievy
- ULH horná hranica normy
- VTE venózna tromboembólia

11. Akronymy štúdií

- ACUTITY Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy
- ACUTE-2 Antithrombotic Combination Using Tirofiban and Enoxaparin
- ASPIRE Arixtra Study in Percutaneous Coronary Interventions
- BARI Bypass Angioplasty Revascularization Investigation
- CAPRIE Clopidogrel vs. Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events
- CAPTURE Chimeric 7E3 Antiplatelet Therapy in Unstable Angina Refractory to Standard Treatment
- CARDS Collaborative Atorvastatin Diabetes Study
- CHARISMA Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, management and Avoidance
- CRUSADE Can Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines
- CURE Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events
- DIGAMI Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction
- EARLY-ACS Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Patients with Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndromes
- ESPRIT Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with Integrilin Therapy
- ESSENCE Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in None-Q-Wave Coronary Events
- FRISC Fast Revascularization during InStability in Coronary Artery Disease
- FRISC-2 Fragmin and Fast Revascularization during InStability in Coronary Artery Disease II
- GRACE Global Registry of Acute Coronary Events
- GUSTO Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries

-
- GUSTO-2 Global Use of Strategies to open Occluded Coronary Arteries II
 - GUSTO-4 Global Use of Strategies to open Occluded Coronary Arteries IV
 - GUSTO-4-ACS Global Use of Strategies to open Occluded Coronary Arteries trial IV in Acute Coronary Syndromes
 - HINT Holland Interuniversity Nifedipine/metoprolol Trial
 - HOPE Heart Outcomes Prevention Evaluation Study
 - ICTUS Invasive versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndrome
 - IMPACT-2 Integrilin to Minimize Platelet Aggregation and Coronary Thrombosis II
 - INTERACT Integrilin and Enoxaparin Randomized Assessment on Acute Coronary Syndrome Treatment
 - IONA Impact of Nicorandil in Angina
 - ISAR intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen
 - ISAR-COOL Intracoronary Stenting with Antithrombotic Regimen Cooling-Off
 - ISAR-REACT-2 Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment 2
 - MATE Medicine vs. Angiography in Thrombolytic Exclusion
 - MINAP national Audit of Myocardial Infarction Project
 - OASIS Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes pilot Study
 - OASIS-5 Organization to Assess Strategies for in Acute Ischemic Syndromes 5
 - OASIS-6 Organization for the Assessment of Strategies for Ischemic Syndromes 6
 - PRISM Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndromes
 - PRISM-PLUS Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms
 - PROVE-IT Pravastatin or Atorvastatin Evaluations and Infection Therapy Trial
 - PURSUIT Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina; Receptor Suppression using Integrilin Therapy
 - RESTORE Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and Restenosis
 - RITA-3 Randomized Intervention Trial of Unstable Angina 3
 - STEEPLE The Safety and Efficacy of Enoxaparin in PCI Patients in Internal Randomized Evaluation
 - SYNERGY Superior Yield of the New Strategy of Enoxaparin, Revascularization and Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors
 - TACTICS-TIMI-18 Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy
 - TARGET Tirofiban and ReoPro Give Similar Efficacy Outcomes
 - TENACITY Tirofiban Novel Dosing vs. Abciximab with Evaluation of Clopidogrel and Inhibition of Thrombin Study
 - TIMI Thrombolysis in Myocardial Infarction
 - TIMI-11A Thrombolysis in Myocardial Infarction Phase 11A
 - TIMI-11B Thrombolysis in Myocardial Infarction Phase 11B
 - TIMI-3B Thrombolysis in Myocardial Ischemia Phase III
 - VANQWISH Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital