

GHID DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT AL SINDROAMELOR CORONARIENE ACUTE FĂRĂ SUPRADENIVELARE DE SEGMENT ST

Grupul de Lucru pentru diagnosticul și tratamentul sindroamelor coronariene acute fără supradenivelare de segment ST din cadrul Societății Europene de Cardiologie

Autori/Membrii Grupului de Lucru (Task Force), Jean-Pierre Bassand*) (Președinte) (Franța), Christian W. Hamm (Co-Președinte) (Germania), Diego Ardissino (Italia), Eric Boersma (Olanda), Andrzej Budaj (Polonia), Francisco Fernandez-Aviles (Spania), Keith A.A. Fox (Marea Britanie), David Hasdai (Israel), E. Magnus Ohman (SUA), Lars Wallentin (Suedia), William Wijns (Belgia)

Comitetul ESC pentru Ghiduri Practice (CPG), Alec Vahanian (Președinte) (Franța), John Camm (UK), Raffaele De Caterina (Italia), Veronica Dean (Franța), Kenneth Dickstein (Norvegia), Gerasimos Filippatos (Grecia), Steen Dalby Kristensen (Danemarca), Petr Widimsky (Cehia), Keith McGregor (Franța), Udo Sechtem (Germania), Michal Tendera (Polonia), Irene Halleman (Olanda), Jose Luis Zamorano Gomez (Spania), Sigmund Silber (Germania), Christian Funck-Brentano (Franța)

Au revizuit documentul, Steen Dalby Kristensen (Revizor coordonator CPG) (Danemarca), Felicita Andreotti (Italia), Werner Benzer (Austria), Michel Bertrand (Franța), Amadeo Betriu (Spania), Raffaele De Caterina (Italia), Johan DeSutter (Belgia), Wolkmar Falk (Germania), Antonio Fernandez Ortiz (Spania), Anselm Gitt (Germania), Yonathan Hasin (Israel), Kurt Huber (Austria), Ran Kornovski (Israel), Jose Lopez-Sendon (Spania), Joao Morais (Portugalia), Jan Erik Nordrehaug (Norvegia), Sigmund Silber (Germania), Philippe Gabriel Steg (Franța), Kristian Thygesen (Danemarca), Marco Tubaro (Italia), Alexander G.G. Turpie (Canada), Freek Verheugt (Olanda), Stephan Windecker (Elveția)

Traducere de: Dr. Alice Nastase, Dr. Mihaela Bolog, Dr. Mihaela Sălăgean, Dr. Maria Stefaniuc sub coordonarea Grupului de Lucru de Cardiopatie Ischemică - Președinte: Prof. Dr. Maria Dorobanțu, Secretar: Dr. Mihaela Rugină

*) Autori corespondenți, Președinte: Jean-Pierre Bassand, Departamentul de cardiologie, Spitalul Universitar Jean Minjoz, Bdul Fleming, 25000 Besancon, Franța. Tel: +33 381 668 539; fax: +33 381 668 582. Adresă email: jean-pierre.bassand@ufc-chu.univ-fcomte.fr

Co-președinte: Christian W. Hamm Kerckhoff Heart Center, Benekestr. 2-8, 61231 Bad Nauheim, Germany. Tel: +49 6032 996 2202; fax: +49 6032 996 2298. Adresă email: c.hamm(g)kerckhoff-klinik.de

Conținutul acestui Ghid al Societății Europene de Cardiologie a fost publicat exclusiv pentru uz personal și didactic. Nu este autorizată folosirea în scop comercial. Niciun fragment nu poate fi tradus sau reprodus fără permisiunea ESC. Permisuniunea poate fi obținută după o cerere adresată Universității Oxford, European Heart Journal sau părților acreditate de către ESC.

Denunț. Ghidurile ESC reprezintă punctul de vedere al ESC și a fost conceput după o analiză atentă a dovezilor disponibile la momentul elaborării. Medicii sunt încurajați să-l folosească în momentul deciziei clinice. Ghidul nu acoperă responsabilitatea individuală a medicului în luarea deciziilor adecvate, care are și responsabilitatea de a verifica regulile aplicabile substanțelor medicamentoase și dispozitivelor la momentul prescrierii lor.

1. PREAMBUL

Ghidurile și documentele elaborate prin consensul experților rezumă și evaluează toate dovezile disponibile actual pe o anumită temă, cu scopul de a ajuta medicii în

alegerea strategiilor terapeutice optime pentru pacienții cu o patologie specifică, ținând cont de impactul asupra stării de sănătate, de raportul risc-beneficiu al unei explorări diagnostice sau metode de tratament. Ghidurile nu reprezintă substitute pentru tratatele medicale. Implicațiile legale ale ghidurilor medicale au fost discutate anterior.

Un număr mare de ghiduri și documente elaborate prin consensul experților au apărut în ultimii ani, sub egida Societății Europene de Cardiologie (ESC) sau a altor organizații și societăți. Datorită impactului ghidurilor asupra practicii clinice, au fost stabilite criteriile de calitate ale acestora cu scopul unor decizii transparente. Recomandările ESC pentru alcătuirea și tematica ghidurilor pot fi găsite pe pagina web a ESC (www.escardio.org/knowledge/guidelines/rules).

Pe scurt, ESC numește experți în domeniu cu scopul de a cerceta literatura de specialitate, de a face o evaluare critică a procedurilor de diagnostic și tratament și de a aprecia raportul risc-beneficiu asupra terapierilor recomandate pentru managementul și/sau prevenția unei anumite condiții patologice. Sunt incluse aprecieri asupra stării de sănătate, acolo unde există date în acest sens. Puterea evidențelor în favoarea sau împotriva unei proceduri sau atitudini terapeutice specifice este judecată conform unor scale de gradare a recomandărilor și niveluri de evidență, așa cum este arătat mai jos în tabelul 1 și 2.

Tabelul 1. Clase de recomandare

Clasa I	Condiții pentru care există dovezi și/sau acordul unanim asupra beneficiului și eficienței unei proceduri diagnostice sau tratament
Clasa II	Condiții pentru care dovezile sunt contradictorii sau există o divergență de opinie privind utilitatea/eficacitatea tratamentului
Clasa IIa	Dovezile/opiniile pledează pentru beneficiu/eficiență
Clasa IIb	Beneficiul/eficiența sunt mai puțin concludente
Clasa III	Condiții pentru care există dovezi și/sau acordul unanim că tratamentul nu este util/eficient, iar în unele cazuri poate fi chiar dăunător

Tabelul 2. Nivele de evidență

Dovezi de nivel A	Date provenite din mai multe studii clinice randomizate sau metaanalize
Dovezi de nivel B	Date provenite dintr-un singur studiu randomizat sau mai multe studii mari, nerandomizate
Dovezi de nivel C	Consensul de opinie al experților și/sau studii mici, studii retrospective, registre

Experților aleși în grupul de redactare li se cere să furnizeze declarații asupra oricăror relații ce pot fi privite ca un potențial sau real conflict de interese. Aceste declarații sunt înregistrate la Casa Inimii Europene, sediul ESC. Orice modificări care survin în timpul perioadei de redactare, trebuie notificate la nivelul ECS. Raportul Grupului de Lucru a fost finanțat în întregime de către ESC, fără nicio implicare din partea altei organizații.

Comitetul pentru Ghiduri Practice (CPG) al ESC supervizează și coordonează redactarea unor noi ghiduri și documente elaborate prin consensul experților, produse de grupurile de lucru sau la întruniri de consens. Comitetul este responsabil și de aprobarea acestor ghiduri și documente de consens sau declarații.

În momentul în care documentul a fost finalizat și aprobat de către toți experții implicați în Grupul de Lucru, acesta este prezentat specialiștilor din afară pentru recenzie. Documentul este revizuit și în final, aprobat de Comitetul pentru Ghiduri Practice și apoi publicat.

După publicare, difuzarea mesajului este de o importanță covârșitoare. Publicarea rezumatelor, a formelor de buzunar și a formatelor electronice tip PDA sunt foarte utile. Totuși, inspectorii au raportat că potențialii beneficiari ai ghidurilor adesea nu sunt informați de existența acestora sau pur și simplu nu le aplică în practică. Din acest motiv, programele de implementare sunt necesare și reprezintă o componentă importantă în difuzarea cunoștințelor. În acest sens sunt organizate întruniri de către ESC. Întrunirile pentru implementarea ghidurilor se pot realiza și la nivel național, odată ce ghidurile au fost aprobate de către membrii ESC și chiar traduse, acolo unde este necesar. Programele de implementare sunt necesare deoarece s-a constatat că prognosticul poate fi influențat favorabil de aplicarea temeinică a recomandărilor.

De aceea, grupul de redactare a Ghidurilor și documentelor elaborate prin consensul experților nu au ca țintă doar integrarea celor mai recente date, dar constituie și o metodă didactică și de implementare a recomandărilor. Conexiunea între cercetare, elaborarea ghidurilor și implementarea lor în practica clinică poate fi integră doar dacă se raportează aplicarea ghidurilor în clinică. Se poate verifica, de asemenea, impactul implementării ghidurilor asupra stării de sănătate a pacienților. Ghidurile și recomandările trebuie să ajute medicii în deciziile de zi cu zi; totuși, decizia terapeutică finală asupra unui pacient individual trebuie luată de către medic.

2. INTRODUCERE ȘI DEFINIȚII

La ora actuală, bolile cardiovasculare reprezintă principala cauză de mortalitate în țările industrializate și se preconizează a deveni principala cauză a mortalității în țările în curs de dezvoltare în jurul anului 2020. Printre bolile cardiovasculare, boala arterială coronariană (BAC) este manifestarea prevalentă și este asociată cu o rată crescută de mortalitate și morbiditate. Spectral prezentării clinice a bolii cardiace ischemice include ischemia silențioasă, angina pectorală stabilă, angina instabilă, infarctul miocardic, insuficiența cardiacă și moartea subită. Pacienții cu durere toracică reprezintă o proporție semnificativă a pacienților spitalizați în Europa. Exceptând pacienții cu sindroame coronariene acute, marea masă a pacienților cu durere toracică de cauză presupusă cardiacă reprezintă o provocare diagnostică, mai ales cei cu simptomatologie tipică sau electrocardiogramă relevantă. În ciuda mijloacelor moderne de tratament, ratele de mortalitate, infarct miocardic și respitalizare la pacienții cu sindroame coronariene acute rămân crescute.

Este bine stabilit faptul că sindroamele coronariene acute, în diversele lor forme de prezentare, prezintă un substrat fiziopatologic comun. Constatările patologice, angioscopice și biologice au demonstrat că mecanismul principal al majorității sindroamelor coronariene acute este reprezentat de ruptura sau fisurarea plăcii de aterom, la care se asociază diferite grade de tromboză și embolizare distală, conducând la scăderea perfuziei miocardice.

Având în vedere potențialul amenințător de viață al afecțiunii, au fost elaborate criterii pentru stratificarea riscului care permit clinicienilor să ia decizii în timp optim asupra abordării farmacologice sau de revascularizare coronariană, individualizate în funcție de pacient. Durerea toracică este simptomul principal care inițiază cascada de diagnostic și tratament, dar clasificarea pacienților are la bază criteriile electrocardiografice. Astfel, pacienții pot fi împărțiți în două categorii:

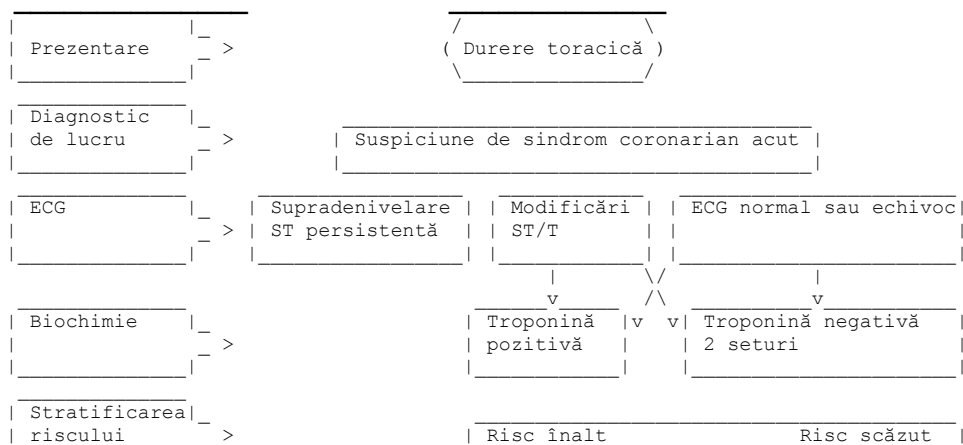
- Pacienți cu durere anginoasă tipică și supradenivelare persistentă de segment ST (> 20 min). Acesta este grupul pacienților cu sindroame coronariene acute cu supradenivelare de segment ST și reflectă de regulă ocluzia totală acută a arterei

coronare. Cei mai mulți pacienți din acest grup vor dezvolta în final un infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST. Obiectivul terapeutic este acela de a obține reperfuzia rapidă, completă și susținută prin angioplastie primară sau terapie fibrinolitice.

- Pacienți cu durere toracică acută dar fără supradenivelare persistentă de segment ST. Ei au subdenivelare de segment ST persistentă sau tranzitorie, sau unde T inversate, unde T aplatizate, pseudonormalizare de unda T sau nu au modificări ECG la prezentare. Strategia inițială în cazul acestor pacienți este ameliorarea ischemiei și a simptomatologiei, monitorizarea pacientului prin ECG-uri seriate și măsurători repetate ale markerilor de necroză miocardică. La prezentare, diagnosticul de lucru al sindroamelor coronariene acute fără supradenivelare de segment ST, bazat pe măsurători ale troponinelor, va conduce mai departe la clasificarea în infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI) sau angină instabilă (figura 1). Boala arterială coronariană ca și cauză a simptomatologiei va fi exclusă la un anumit număr de pacienți. Abordarea terapeutică va fi dictată de diagnosticul final.

Abordarea pacienților cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST este discutată în Ghidul pentru managementul infarctului miocardic acut cu supradenivelare de segment ST al Societății Europene de Cardiologie. Documentul de față are în vedere managementul pacienților cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST suspectate și înlocuiește documentul publicat în 2000 și actualizat în 2002. El include toate dovezile științifice publicate înainte de 30 aprilie 2007.

Recomandările de clasă A se bazează pe studii mari, randomizate, dublu-orb, ce folosesc tratament actual și obiective care nu sunt expuse erorilor inter-observatori. Aceste studii sunt considerate a furniza dovezile cele mai puternice. Studiile randomizate, fără a fi dublu-orbe și/sau studiile folosind endpointuri mai puțin solide (precum ischemia refractară sau necesitatea de revascularizare) sunt considerate a furniza dovezi mai puțin puternice. Dacă sunt disponibile doar studii mici, atunci se folosesc metaanalizele. Totuși, chiar și cele mai largi studii controlate, nu acoperă toate aspectele întâlnite în practică. De aceea, anumite recomandări derivă din subseturi de analize ale studiilor mari, în absența unor studii suficiente. În contextul evoluției rapide în domeniu, noile studii vor reprezenta provocări continue ale recomandărilor actuale. Costurile îngrijirilor pentru sănătate reprezintă o problemă în multe țări. Deși acestea nu trebuie să influențeze deciziile, preocuparea asupra costurilor este absolut necesară. De aceea, ghidurile arată numărul de pacienți tratați pentru a preveni un eveniment pentru cele mai multe opțiuni terapeutice. Numărul de pacienți tratați (NPT) pentru a preveni un eveniment pare a reprezenta cea mai transparentă modalitate de comparare a studiilor de mărimi diferite, cu diferite endpointuri. De exemplu, un NPT de 50 pacienți tratați pentru a preveni un deces, este interpretat diferit față de un NPT de 50 pacienți tratați pentru a evita o reinternare.



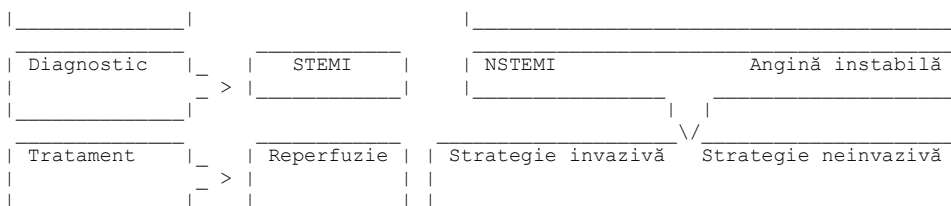


Figura 1. Spectrul sindroamelor coronariene acute

Figura 1Lex: Figura 1

3. EPIDEMIOLOGIE ȘI ISTORIA NATURALĂ

Diagnosticul NSTEMI-ACS este mai dificil de realizat comparativ cu STEMI și, din această cauză este mai greu de estimat prevalența NSTEMI-ACS. În mod suplimentar, în ultimii ani a fost introdusă o nouă definiție a infarctului miocardic ce ține cont de markeri biologici mai sensibili și mai specifici. În acest context, prevalența NSTEMI-ACS comparativ cu STEMI a fost determinată din numeroase publicații și registre. Ca urmare, datele obținute sugerează că incidența anuală a NSTEMI-ACS este mai mare comparativ cu STEMI. Raportul între NSTEMI-ACS și STEMI s-a modificat de-a lungul timpului, deoarece rata NSTEMI-ACS a crescut raportat la STEMI, aparent fără o explicație clară a acestui mod de evoluție. Această schimbare în modelul NSTEMI-ACS poate fi legată de modificările în abordarea bolii și eforturile mai mari de prevenire a bolii cardiace ischemice care au fost făcute în ultimii 20 ani. Ca urmare, din aceste registre și publicații a reieșit că incidența anuală a spitalizărilor pentru NSTEMI-ACS se ridică la 3/1000 locuitori, însă nu există aprecieri clare pentru întreaga Europă deoarece nu există un centru comun pentru a centraliza statisticile. Oricum, incidența bolii variază larg în țările europene, cu un gradient vest-est semnificativ, ratele cele mai ridicate de incidență și mortalitate înregistrându-se în Europa Centrală și de Est.

Prognosticul NSTEMI-ACS derivă din studiile observaționale desfășurate la nivel mondial însumând mai mult de 100 000 pacienți. Datele arată că ratele mortalității la 1 lună și la 6 luni sunt mai mari în studiile observaționale decât în studiile clinice randomizate. Mortalitatea intraspitalicească este mai mare la pacienții cu STEMI decât la cei cu NSTEMI-ACS (7% vs. 5%), dar, ratele mortalității la 6 luni sunt similare în ambele condiții (12% vs. 13%). Urmărirea pe termen lung a pacienților care au supraviețuit pentru a ajunge la spital, a arătat rate ale mortalității mai mari printre aceia cu NSTEMI-ACS decât cei cu STEMI-ACS, cu o diferență de două ori mai mare la 4 ani. Aceste diferențe între evoluția pe termen mediu și lung se datorează profilului diferit al pacienților, din moment ce pacienții cu NSTEMI-ACS tind să fie mai vârstnici, cu mai multe comorbidități, în special diabet zaharat și insuficiență renală. Această diferență se poate datora de asemenea afectării mai mari a arterelor coronare și bolii vasculare sau triggerilor persistenți precum inflamația.

Implicațiile terapeutice sunt după cum urmează:

- NSTEMI-ACS sunt mai frecvente decât STEMI.
- Spre deosebire de STEMI, unde majoritatea evenimentelor apar înainte sau la scurt timp după prezentare, în NSTEMI-ACS acestea pot continua să apară după zile sau săptămâni.
- Mortalitatea la 6 luni în STEMI și NSTEMI-ACS este similară.
- Acestea implică faptul că strategiile terapeutice în NSTEMI-ACS vizează atât faza acută cât și tratamentul pe termen lung.

4. FIZIOPATOLOGIE

Ateroscleroza este o boală cronică, multifocală, imunoinflamatorie, fibroproliferativă care afectează arterele de mărime medie și arterele mari, și se datorează în principal acumulării de lipide. Boala aterosclerotică coronariană presupune două procese distincte: un proces fix și greu reversibil care determină îngustarea progresivă a lumenului arterial și care se desfășoară de-a lungul unei decade (ateroscleroza) și un alt proces, dinamic și potențial reversibil, care întrerupe brusc progresia lentă într-un mod brutal și imprevizibil, conducând la ocluzia rapidă, totală sau parțială (tromboza sau vasospasmul sau ambele). De aceea, leziunile coronariene simptomatice cuprind un amestec variabil de ateroscleroză cronică și tromboză acută. Atât timp cât participarea fiecărui proces în parte la pacienți individuali rămâne necunoscută, termenul de aterotromboză este frecvent utilizat. În general, ateroscleroza predomină la nivelul leziunilor responsabile de angină cronică stabilă, în timp ce tromboza reprezintă componenta critică responsabilă de ACS.

ACS reprezintă o manifestare a aterosclerozei, amenințătoare de viață, de obicei precipitată de tromboza acută provocată de ruptura sau eroziunea plăcii aterosclerotice, cu sau fără vasoconstricție concomitentă, ceea ce conduce la reducerea bruscă și critică a fluxului sangvin coronarian. Inflamația s-a dovedit a fi elementul-cheie fiziopatologic în procesul complex al distrugerii plăcii. În cazuri rare, ACS pot avea etiologie non-aterosclerotică, de exemplu arterită, traumatism, disecție, tromboembolism, anomalii congenitale, abuz de cocaină, sau complicații ale cateterismului cardiac. Anumite elemente fiziopatologice vor fi descrise în detaliu deoarece ele sunt importante în înțelegerea strategiilor terapeutice.

4.1 Placa vulnerabilă

Ateroscleroza nu este un proces continuu, liniar, ci mai degrabă o boală cu faze alternative de stabilitate și instabilitate. Modificările bruște și imprevizibile ale simptomatologiei sunt legate de distrugerea plăcii. Plăcile de aterom predispuse la instabilitate și ruptură sunt acelea cu miezul lipidic bogat, densitate mică de celule musculare netede, concentrație crescută de celule inflamatorii și o capsulă fibroasă subțire ce învelește miezul lipidic. Vulnerabilitatea plăcii depinde de asemenea de stresul parietal circumferențial, de localizarea și mărimea plăcii și de impactul fluxului sangvin la nivelul suprafeței luminale a plăcii. Asociat rupturii plăcii, eroziunea plăcii este un alt mecanism care stă la baza ACS. Când apare eroziunea, trombul aderă la suprafața plăcii, în timp ce în caz de ruptură trombul pătrunde în straturile mai profunde către miezul lipidic. Acest proces contribuie la creșterea și progresiunea rapidă a plăcii, dacă trombul nu a suferit remodelare pozitivă.

Capsula fibroasă conține de obicei o concentrație mare de colagen de tip I și poate suporta o tensiune mare de întindere fără a se rupe, fiind o structură dinamică cu un echilibru continuu între factorii de creștere ce reglează sinteza de colagen și degradarea acestuia de către proteazele provenite din macrofagele activate. Apoptoza celulelor musculare netede determină slăbirea capsulei fibroase și favorizează ruptura plăcii. Infiltrarea cu macrofage a fost demonstrată în studiile patologice; proporția macrofagelor este de șase până la nouă ori mai mare la nivelul plăcilor rupte comparativ cu cele stabile și se caracterizează prin prezența la locul rupturii a limfocitelor T activate și care eliberează variate citokine care activează macrofagele și promovează proliferarea celulelor musculare. Aceste celule produc proteaze care digeră matricea extracelulară. In vitro macrofagele produc distrucția colagenului de la nivelul capsulei fibroase, inhibitorii proteazelor blocând acest proces.

4.2 Tromboza coronariană

Rolul central al trombozei în ACS a fost demonstrat din datele anatomopatologice, precum și din detectarea angiografică și angioscopică a trombilor la nivelul leziunilor responsabile. Suplimentar, demonstrarea markerilor sintezei de trombină și a activării

plachetare, precum și demonstrarea ameliorării sub terapie antitrombotică, au contribuit la înțelegerea rolului trombozei în ACS.

Tromboza coronariană în ACS se dezvoltă de obicei la nivelul unei plăci vulnerabile. Miezul bogat în lipide, expus după ruptura plăcii are potențial trombogen înalt și are o concentrație înaltă de factor tisular. Tromboza apare la locul de ruptură sau eroziune a plăcii și poate conduce la modificări rapide ale severității stenozei, determinând ocluzie totală sau subtotală a vasului. Trombul este bogat în fibrină și complet ocluziv în STEMI, în timp ce în NSTEMI-ACS este bogat în plachete și parțial sau intermitent ocluziv.

Tromboliza spontană explică episoadele tranzitorii de ocluzie/subocluzie trombotică și se asociază cu ischemie tranzitorie. Un trombul bogat în plachete la nivelul plăcii rupte se poate fragmenta în particule mici, care pot emboliza distal și produc astfel ocluzia arteriolelor și capilarelor. Acești emboli plachetari produc mici arii de necroză la nivelul miocardului irigat de aceste vase, conducând în felul acesta la eliberarea markerilor de necroză miocardică.

4.3 Pacientul vulnerabil

Există dovezi experimentale și clinice din ce în ce mai numeroase în sprijinul naturii difuze a plăcii instabile la pacienții cu ACS. La pacienții cu ACS au fost documentate numeroase locuri de ruptură la nivelul plăcii cu sau fără tromboză intracoronară, împreună cu niveluri crescute ale diferiților markeri de inflamație și tromboză, ca și activarea sistemului coagulării. S-a raportat că hipercolesterolemia, fumatul și nivelurile crescute ale fibrinogenului contribuie la natura instabilă a acestor pacienți, conducând la complicații trombotice.

Conceptul larg răspândit de instabilitate are importante implicații terapeutice, deoarece dincolo de strategiile de revascularizare focală, asemenea pacienți ar trebui să beneficieze de terapie sistemică în scopul stabilizării profilului de risc înalt care poate produce ischemie recurentă.

4.4 Disfuncția vasodilatatorie endotelială

Modificări minore ale tonusului coronarian pot afecta semnificativ oferta sangvină miocardică și pot determina astfel flux insuficient în repaus sau la efort. Cel mai frecvent, vasospasmul apare la nivelul plăcilor aterosclerotice unde substanțe vasoconstrictoare precum serotonină, tromboxanul A₂ și trombina sunt eliberate local de către plachete și trombii intracoronarieni. S-a demonstrat că endoteliul este un organ multifuncțional a cărui integritate este esențială pentru modularea tonusului vascular normal. Disfuncția endotelială este determinant al prognosticului și este demascată de vasoconstricția indusă de acetilcolină și metacolină. Prototipul obstrucției coronariene dinamice ca și cauză de ACS este reprezentat de angina variantă Prinzmetal, în care spasmul coronarian este principalul determinant al reducerii abrupte a fluxului sangvin. Acesta apare la nivelul stenozei critice sau subcritice.

4.5 Ateroscleroza accelerată

Injuria endotelială severă se pare a reprezenta evenimentul critic declanșator al proliferării celulelor musculare netede în ateroscleroza accelerată. Aceasta este urmată de activarea plachetară intensă și formarea trombului conducând la îngustarea rapidă și progresivă a arterelor coronare. Un studiu angiografic al pacienților aflați pe lista de așteptare pentru revascularizare coronariană percutanată a arătat că progresia rapidă a leziunilor aterosclerotice preexistente este frecvent întâlnită iar riscul derivat din stenozele complexe este mai mare comparativ cu leziunile mai ușoare.

4.6 Mecanismele secundare

Un număr de mecanisme extracardiace pot determina creșterea critică a consumului miocardic de oxigen peste limita superioară a ofertei, ceea ce provoacă un episod de ACS cu sau fără stenoze coronariene preexistente. Mecanismele legate de creșterea consumului miocardic de oxigen sunt febra, tahicardia, tireotoxicoza, statusul hiperadrenergic, stresul emoțional brusc instalat, postsarcină crescută (hipertensiunea, stenoza aortică), în timp ce mecanismele ce determină reducerea ofertei miocardice de oxigen sunt anemia, methemoglobinemia și hipoxemia. Factori precipitanți precum stresul emoțional, exercițiile fizice viguroase, lipsa somnului sau supraalimentarea pot precipita instalarea ACS.

4.7 Injuria miocardică

Studiile patologice ale miocardului irigat de vasele lezate la pacienții cu NSTEMI-ACS au descoperit un spectru larg de modificări. Miocardul poate fi normal sau pot exista variate grade de necroză. La anumiți pacienți au fost puse în evidență arii focale de necroză în miocardul irigat de arterele lezate, care au fost atribuite episoadelor repetate de tromboembolizare. Necroza focală miocardică este înconjurată de arii de inflamație. În practica clinică, această afectare minoră poate fi detectată doar prin creșteri ale troponinelor cardiace cTnT sau cTnI și este încadrată ca infarct miocardic în concordanță cu Documentul Consensului ESC/AHA/ACC5, fiind importantă din punct de vedere clinic, din cauza implicațiilor practice majore.

5. DIAGNOSTIC ȘI APRECIEREA RISCULUI

Diagnosticul și stratificarea riscului sunt strâns legate în ACS. În timpul procesului de stabilire a diagnosticului de ACS și a excluderii diagnosticelor diferențiale, riscul este apreciat în mod repetat și servește drept ghid pentru abordarea terapeutică. Pacienții cu NSTEMI-ACS sunt la risc înalt pentru infarct miocardic, recurență de infarct miocardic sau deces. Riscul nu trebuie înțeles în mod binar, ci mai degrabă continuu, de la pacienții cu risc foarte înalt la pacienții cu risc scăzut.

5.1 Prezentare clinică și istoric

Prezentarea clinică a NSTEMI-ACS cuprinde o largă varietate de simptome. Clasic, se disting mai multe forme de prezentare clinică:

- Durere prelungită de repaus (> 20 min)
- Angina severă nou instalată (de novo) [Clasa III după Clasificarea Societății Canadiene (CCS)]
- Angina anterior stabilă, recent destabilizată cu cel puțin caracteristicile clasei III CCS (angina crescendo)
- Angina postinfarct miocardic.

Durerea prelungită a fost observată la 80% din pacienți, în timp ce angina de novo și cea agravată, doar la 20%. Este important de subliniat faptul că nu se poate face distincție între ACS cu sau fără supradenivelare de ST doar pe baza simptomatologiei.

Prezentarea clinică tipică în NSTEMI-ACS este reprezentată de presiunea sau greutatea retrosternală ("angină") care iriază în brațul stâng, gât sau mandibulă, care poate fi intermitentă (de obicei cu durată de câteva minute) sau persistentă. Poate fi însoțită de alte simptome precum diaforeză, greață, durere abdominală, dispnee și sincopă. În orice caz, prezentările atipice nu sunt neobișnuite. Printre acestea se numără durerea epigastrică, indigestia cu debut recent, durerea toracică cu caracter de junghi, durerea toracică cu caractere pleuritice, dispneea progresivă. Prezentările atipice apar de regulă la pacienții tineri (25 - 40 ani) și vârstnici (> 75 ani), la femei, pacienți diabetici, pacienți cu insuficiență renală cronică sau demență. Absența durerii toracice duce la subdiagnostic și subtratament. Provocările diagnostice și terapeutice apar în cazurile în care electrocardiograma este normală sau aproape normală sau,

dimpotrivă, când electrocardiograma este anormală din cauza condițiilor subiacente precum defecte de conducere intraventriculară sau hipertrofia ventriculară stângă.

Există anumite caracteristici ale simptomatologiei care susțin diagnosticul de boală aterosclerotică coronariană și care pot orienta abordarea bolii. Exacerbarea simptomatologiei la efort sau ameliorarea la repaus sau după administrarea de nitrați pledează pentru diagnosticul de ischemie. Simptomatologia de repaus are prognostic negativ în comparație cu simptomatologia apărută la efort. La pacienții cu simptomatologie intermitentă, creșterea frecvenței episoadelor anginoase care precedă evenimentul cheie poate avea impact asupra prognosticului. Prezența tahicardiei, hipotensiunii sau insuficienței cardiace sunt indicatori de prognostic negativ și determină diagnosticul rapid și tratament de urgență. Este important a identifica circumstanțele clinice care pot exacerba sau precipita NSTEMI-ACS, precum anemia, infecția, inflamația, febra și disfuncțiile metabolice sau endocrinologice (în special tiroidiene).

O clasificare a anginei instabile a fost realizată de Braunwald, bazată pe severitatea durerii, circumstanțele de apariție, factorii precipitanți și a fost validată ulterior ca metodă de prognostic. Totuși, utilitatea clinică este limitată la pacienții cu durere de repaus în ultimele 48 ore care sunt la risc crescut, și în mod particular dacă troponinele sunt crescute.

Când avem de-a face cu un pacient simptomatic, există câteva indicii clinice care cresc probabilitatea diagnosticului bolii coronariene aterosclerotice și, implicit a NSTEMI-ACS. Acestea includ vârsta înaintată, sexul masculin, determinările aterosclerotice în teritoriul non-coronarian precum boala arterială periferică sau în teritoriul carotidian. Prezența factorilor de risc precum diabetul zaharat și insuficiența renală, precum și manifestările precedente de boală aterosclerotică coronariană, de exemplu un infarct miocardic în antecedente, intervenția percutanată coronariană (PCI), sau chirurgia coronariană prin bypass (CABG), de asemenea cresc probabilitatea de NSTEMI-ACS. Totuși, toți acești factori sunt nespecifici, așadar valoarea lor nu trebuie supraestimată.

5.2 Mijloace diagnostice

5.2.1 Examenul fizic

Examinarea clinică este deseori normală. Semne de insuficiență cardiacă sau instabilitate hemodinamică trebuie să determine medicul în urgentarea diagnosticului și tratamentului. Un scop important pentru medic este de a exclude cauza non-cardiacă a durerii și patologia non-ischemică precum embolia pulmonară, disecția de aortă, pericardita, valvulopatiile sau potențialele cauze extracardiace, precum patologia pulmonară acută (pneumotoraxul, pneumonia, pleurezia). În această privință, diferența de tensiune între extremitățile superioare și inferioare, pulsul neregulat, suflurile cardiace, frecătura pericardică, durerea la palpare, masele solide intraabdominale sunt evidențe clinice care sugerează alt diagnostic decât NSTEMI-ACS. Alte semne precum paloarea, transpirațiile profuze sau tremorul pot orienta spre condiții precipitante precum anemia sau tireotoxicoza.

5.2.2 Electrocardiograma

Electrocardiograma de repaus este prima modalitate de diagnostic în evaluarea pacientului suspectat de NSTEMI-ACS. Ea ar trebui să fie obținută în 10 minute de la prezentarea în camera de gardă și interpretată de urgență de un medic specialist. Supradenivelare persistentă de segment ST (> 20 min) sugerează STEMI care beneficiază de tratament diferit. În absența supradenivelării segmentului ST, trebuie obținute înregistrări suplimentare când pacientul este simptomatic și comparate cu înregistrările în care pacientul era asimptomatic. Dacă sunt disponibile, înregistrările mai vechi au utilitate, mai ales dacă pacientul prezintă patologie cardiacă coexistentă precum hipertrofie ventriculară stângă sau infarct miocardic în antecedente. Înregistrările ECG trebuie repetate la cel puțin 6 ore și la 24 ore, și în caz de recurență

a simptomatologiei. Este recomandată efectuarea unei electrocardiografe înainte de externare.

Modificările de segment ST și cele ale undei T sunt indicatori ai bolii aterosclerotice coronariene instabile. Numărul derivațiilor și amplitudinea subdenivelărilor de segment ST sunt indicatori ai severității și extensiei ischemiei și se corelează cu prognosticul. Subdenivelările segmentului ST $\geq 0,5$ mm (0,05 mV) în două sau mai multe derivații continue într-un context clinic sugestiv, indică NSTEMI și se corelează cu prognosticul. Subdenivelările minore (0,5 mm) de segment ST pot fi dificil de măsurat în practica clinică. Mai semnificative sunt subdenivelările de ST ≥ 1 mm (0,1 mV) și care se asociază cu rată a mortalității și infarct miocardic de 11% la un an. Subdenivelarea de ST ≥ 2 mm crește de șase ori riscul mortalității. Subdenivelarea segmentului ST asociată cu supradenivelarea tranzitorie de segment ST identifică un subgrup cu risc înalt.

Pacienții cu subdenivelare de segment ST au un risc mai crescut de a dezvolta evenimente cardiace ulterioare în comparație cu cei cu inversiuni ale undei T (> 1 mm) în derivațiile cu unda R predominante, care la rândul lor sunt la risc mai mare în comparație cu cei cu electrocardiograma normală la internare. Totuși, undele T negative, simetrice, adânci în derivațiile precordiale se corelează adesea cu stenoza semnificativă a arterei descendente anterioare sau trunchiului comun.

Trebuie știut faptul că o electrocardiogramă normală nu exclude posibilitatea de NSTEMI. În câteva studii, în jur de 5% din pacienții cu ECG normal și care au fost externați din camera de gardă s-a dovedit în final a avea fie infarct miocardic acut, fie angină instabilă. În mod particular, ischemia în teritoriul arterei circumflexe "scapă" frecvent electrocardiografe cu 12 derivații, dar poate fi detectată în derivațiile V4R și V3R, ca și în derivațiile V7 - V9. Episoadele tranzitorii de bloc de ramură apar ocazional în timpul atacurilor ischemice.

Monitorizarea continuă a segmentului ST

Electrocardiograma standard de repaus nu reflectă în mod adecvat natura dinamică a trombozei coronariene și a ischemiei miocardice. Aproape 2/3 din totalitatea episoadelor ischemice în faza de instabilitate sunt silențioase clinic și, deci, puțin probabil de a fi detectate cu ajutorul electrocardiografe convenționale. Monitorizarea continuă cu 12 derivații a segmentului ST este o metodă valoroasă de diagnostic. Câteva studii au arătat că 15 - 30% din pacienții cu NSTEMI prezintă episoade tranzitorii de modificare a segmentului ST, predominant subdenivelări. Acești pacienți sunt la risc crescut pentru a dezvolta evenimente cardiace ulterioare. Monitorizarea segmentului ST aduce informații prognostice independente de ECG de repaus, troponine și alți parametri clinici.

Testul de efort și alte teste de provocare

Nu trebuie efectuat testul de efort la pacienții care continuă să prezinte durere anginoasă tipică. Totuși, testul de efort are valoare predictivă și de aceea este util înainte de externare la pacienții cu ECG non-diagnostic dacă nu au angină, semne de insuficiență cardiacă, iar markerii biochimici sunt normali la testări repetate. Testul de efort efectuat precoce are o înaltă valoare predictivă negativă. Parametrii care reflectă performanța cardiacă oferă cel puțin la fel de multe informații prognostice precum cei care reflectă ischemia, în timp ce combinația acestora oferă cele mai bune informații prognostice.

5.2.3 Markerii biochimici

În ultimii ani, mai mulți markeri biochimici au fost investigați pentru diagnostic și stratificarea riscului. Aceștia reflectă diferite aspecte fiziopatologice ale NSTEMI, precum injuria minoră a celulelor miocardice, inflamația, activarea plachetară, activarea neuromorală. Pentru prognosticul pe termen lung, indicii ventriculului stâng precum și disfuncția renală și diabetul joacă un rol important.

Markerii injuriei miocardice

Troponinele cTnT sau cTnI sunt markerii preferați ca reflectând injuria miocardică deoarece ele sunt mai specifice și mai sensibile decât enzimele miocardice clasice precum creatinkinaza (CK) sau izoenzima acesteia, MB (CK-MB). În acest sens, mioglobina nu este suficient de specifică și sensibilă pentru a detecta injuria miocardică și de aceea nu este recomandată pentru diagnosticul de rutină și stratificarea riscului.

Creșterea troponinelor miocardice se crede a reflecta necroza ireversibilă a celulelor miocardice, rezultând tipic din embolizarea distală a trombilor bogați în plachete, de la locul de ruptură a plăcii. Ca atare, troponinele pot fi privite ca un marker de formare activă a trombilor. În cadrul ischemiei miocardice (durere anginoasă, modificări de segment ST), creșterea troponinelor este etichetată ca infarct miocardic în acord cu Documentul Consensului.

Multipli ai limitei superioare

Figura 2. Exemplu de eliberare a markerilor cardiaci la un pacient cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST (suprafața gri indică valori normale)

Figura 2Lex: Figura 2

Troponinele sunt cei mai buni markeri biochimici pentru aprecierea prognosticului pe termen scurt (la 30 zile) în ceea ce privește riscul de infarct miocardic și deces. Valoarea prognostică pe termen lung a troponinelor a fost demonstrată, de asemenea (la 1 an și peste 1 an). Creșterea riscului asociată cu niveluri crescute ale troponinelor este independentă și aditivă celorlalți factori de risc precum modificările ECG în repaus sau la monitorizarea continuă, sau markeri ai activității inflamatorii. În plus, identificarea pacienților cu niveluri crescute ale troponinelor este de asemenea utilă pentru selecția terapiei adecvate la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST.

La pacienții cu infarct miocardic, o creștere inițială a troponinelor în sângele periferic apare în decurs de 3 - 4 ore. Niveluri crescute pot persista până la 2 săptămâni datorită proteolizei aparatului contractil. La pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST, creșteri minore ale troponinelor pot fi măsurate doar la 48 - 72 ore (Figura 2). Sensibilitatea înaltă a testelor la troponină permite detectarea lezării miocardice nedeterminată prin CK-MB până la o treime din pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST. Creșterile minore sau moderate ale troponinelor par să comporte cel mai înalt risc precoce la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST.

Un singur test negativ al troponinei în momentul prezentării la spital este insuficient pentru a exclude o creștere ulterioară, în condițiile în care la cei mai mulți pacienți creșterea poate fi detectată în orele care urmează. Astfel, sunt necesare probe sangvine și măsurători repetate 6 - 12 ore de la internare și după episoadele anginoase severe, cu scopul de a demonstra sau a exclude lezarea miocardică. O a doua determinare poate fi necesară doar în cazul în care ultimul episod anginos a fost prezent la mai mult de 12 ore anterior determinării inițiale a troponinelor.

Este important de subliniat că și alte condiții patologice amenințătoare de viață, care se prezintă clinic cu durere toracică, precum disecția anevrismelor aortice sau embolismul pulmonar pot determina creșterea nivelului troponinelor și trebuie întotdeauna avute în vedere ca diagnostice diferențiale. Creșteri ale troponinelor cardiace apar de asemenea în cadrul leziunilor miocardice non-coronariene (tabelul 3). Acest lucru trebuie interpretat ca sensibilitate a acestor markeri pentru lezarea celulelor miocardice, și nu vor fi etichetate ca rezultate fals pozitive. Adevăratele rezultate fals pozitive au fost documentate în miopatiile musculaturii scheletice și în insuficiența

renală cronică. Creșteri ale troponinelor sunt frecvent determinate atunci când nivelul creatininei serice este $> 2,5$ mg/dL (221 micromol/L) în absența sindroamelor coronariene acute dovedite, și se asociază cu prognostic nefavorabil. Creșteri inexplicabile ale nivelurilor troponinelor sunt rare.

Nu există diferențe semnificative între troponina T și troponina I. Diferențele rezultate din diverse studii sunt explicate prin variabilitatea criteriilor de includere, diferențele între probe și limitele de laborator diferite. În cazul infarctului miocardic, limita diagnostică a dozărilor de troponine se bazează pe percentila 99 a nivelului determinat la subiecții sănătoși, așa cum este recomandat de către Consensul experților. Abaterea acceptată (coeficient de variabilitate) față de percentila 99 trebuie să fie $\leq 10\%$ pentru fiecare probă. Fiecare laborator trebuie să reevalueze periodic nivelul de referință.

Diagnosticul NSTEMI-ACS nu trebuie să se facă pe baza markerilor cardiaci exclusiv, al căror nivel trebuie interpretat în contextul clinic.

Tabelul 3. Cauze non-coronariene de creștere a troponinelor
Insuficiența cardiacă severă: acută sau cronică
Disecția de aortă, valvulopatiile aortice, cardiomiopatia hipertrofică
Contuzia cardiacă, ablația, pacingul, cardioversia sau biopsia endomiocardică
Bolile inflamatorii, de exemplu miocardita sau extensia miocardică a endocarditei/pericarditei
Criza hipertensivă
Tahi- sau bradi-aritmiile
Embolia pulmonară, hipertensiunea pulmonară severă
Hipotirodismul
Sindromul "apical ballooning"
Disfuncția renală acută sau cronică
Boli neurologice acute, inclusiv accidentul vascular sau hemoragia subarahnoidiană
Boli infiltrative, de exemplu amiloidoza, hemocromatoza, sarcoidoza, sclerodermia
Medicamente cardiotoxice, de exemplu adriamicina, 5-fluorouracilul, herceptine, venin de șarpe
Arsurile afectând $> 30\%$ din suprafața corporală
Rabdomioliza
Pacienții în stare gravă, în mod particular pacienții cu insuficiență respiratorie sau sepsis

Markeri ai activității inflamatorii

Printre markerii inflamatorii investigați în ultima decadă, proteina C reactivă măsurată prin determinări de înaltă sensibilitate (hsCRP) a fost cea mai studiată și s-a corelat cu cele mai înalte rate de evenimente adverse. Sursa clară a creșterii de hsCRP în cadrul sindroamelor coronariene acute fără supradenivelare de segment ST rămâne neclară. Având în vedere faptul că lezarea miocardului este un stimul major al inflamației, se presupune că un proces inflamator acut se suprapune peste un status inflamator cronic, ambele influențând prognosticul pe termen lung în sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST.

Există dovezi puternice că printre pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST troponin-negative, nivelurile crescute ale hsCRP sunt predictorii ai mortalității pe termen lung (> 6 luni). Studiul FRISC a demonstrat că mortalitatea se asociază cu niveluri crescute ale hsCRP în momentul evenimentului inițial și continuă să crească de-a lungul următorilor 4 ani. Acest lucru a fost constatat la nivelul cohortelor largi de pacienți care au efectuat PCI. Totuși, hsCRP nu are rol diagnostic pentru sindroamele coronariene acute.

Markeri ai activării neuromorale

Activarea neuromorală a cordului poate fi monitorizată prin măsurători ale nivelului plasmatic al peptidelor natriuretice secretate de către cord. Peptidele natriuretice precum tipul brain [peptidul natriuretic tip B (BNP)] sau prohormonul acestuia

reprezentat de fragmentul N-terminal (NT-proBNP), au o sensibilitate înaltă și reprezintă markeri specifici pentru detectarea disfuncției ventriculare stângi. În cadrul NSTEMI-ACS, există date retrospective convingătoare care arată faptul că pacienții cu niveluri crescute ale BNP sau NT-proBNP prezintă rate ale mortalității de trei până la cinci ori mai mari comparativ cu pacienții cu niveluri mai scăzute. Nivelul se asociază semnificativ cu riscul de deces, chiar și atunci când este ajustat în funcție de vârstă, clasă Killip, fracția de ejeție a ventriculului stâng. Valorile constatate la câteva zile după debutul simptomatologiei par a avea valoare predictivă superioară comparativ cu măsurătorile de la internare. Peptidele natriuretice sunt markeri utili în camera de gardă în evaluarea durerii toracice sau a dispneei și s-au dovedit a fi folositori în diagnosticul diferențial al dispneei de cauză cardiacă sau non-cardiacă. Totuși, ei reprezintă markeri de prognostic pe termen lung, și au valoare limitată în stratificarea inițială a riscului și, de aceea, pentru alegerea strategiei terapeutice inițiale a NSTEMI-ACS.

Markeri ai funcției renale

Alterarea funcției renale reprezintă un important predictor independent pe termen lung al mortalității la pacienții cu ACS. Nivelul creatininei serice este un indicator mai puțin sigur în comparație cu clearance-ul creatininei serice (CICr) sau cu rata filtrării glomerulare (RFG), deoarece este influențată de o multitudine de factori precum vârstă, greutate, masă musculară, rasă sau medicamente. Variate formule au fost folosite pentru a îmbunătăți acuratețea măsurătorilor creatininei serice care să reflecte rata filtrării glomerulare, incluzând formula Cockcroft-Gault⁹⁰ și ecuația simplificată din Modificarea dietei în boală renală. Mortalitatea pe termen lung este influențată de gradul disfuncției renale, aceasta crescând exponențial cu scăderea RFG/CICr. Atunci când este comparat cu pacienții cu funcție renală normală, odds ratio de deces la 1 an a fost 1,76 pentru disfuncția renală ușoară, 2,72 pentru disfuncția renală moderată și 6,18 pentru disfuncția renală severă. (vezi secțiunea 8.4 Boala renală cronică).

Cistatinul C este considerat un marker al funcției renale superior CICr sau RFG. Cistatinul C este un inhibitor al cistein proteinazei, sintetizat de toate celulele nucleate, într-un ritm constant și excretat în sânge. Din cauza greutății moleculare mici (13 kDa), este filtrat la nivel glomerular, reabsorbit aproape în întregime și catabolizat, dar nu secretat, la nivelul celulelor tubulare. Nivelul de cistatin C s-a dovedit a fi un bun marker de prognostic, deși încă nu este larg folosit.

Biomarkeri noi

Un număr considerabil de pacienți totuși nu poate fi identificat ca fiind la risc crescut cu ajutorul markerilor actuali. În consecință, în ultimii ani au fost investigați numeroși biomarkeri, cu scopul de a stabili utilitatea lor ca mijloc diagnostic și de stratificare a riscului, alături de markerii convenționali. Au fost studiați mai mulți biomarkeri noi. Printre aceștia se numără markeri ai stresului oxidativ (mieloperoxidaza), markeri ai trombozei și inflamației (ligandul solubil CD40) sau markeri ai cascadei inflamației, de exemplu markeri specifici ai inflamației vasculare. Toți s-au dovedit a fi superiori troponinelor în analizele retrospective, dar nu au fost testați în studii prospective și nu sunt disponibili încă pentru uzul de rutină.

Abordarea multimarker

Deoarece NSTEMI-ACS reprezintă un eveniment complex, mai mulți markeri ce reflectă lanțurile fizio-patologice pot fi avantajoși în stratificarea riscului. Este util a distinge între markerii de risc acut de IM și cei de mortalitate pe termen lung. Folosirea combinată a markerilor de necroză miocardică, inflamație, disfuncție miocardică și renală, și activare neuromorală contribuie semnificativ la îmbunătățirea identificării corecte a pacienților la risc înalt pentru evenimente cardiovasculare ulterioare. Mai multe studii au demonstrat că abordarea multimarker îmbunătățește stratificarea riscului.

În mod curent, pentru stratificarea riscului acut la internare este recomandat a folosi troponinele (cTnT sau cTnI). În același timp sau în zilele următoare, CICr și BNP sau

NT-pro-BNP permit estimarea oricărei disfuncții renale sau miocardice, ca și impactul inerent al acestora asupra tratamentului și prognosticului pe termen lung. În mod curent, doar hsCRP este disponibilă de rutină pentru evidențierea activității inflamatorii responsabilă pentru mortalitatea pe termen lung.

Indicații ale testării biomarkerilor

Diagnosticul sindroamelor coronariene acute fără supradenivelare de segment ST și încadrarea în grupe de risc trebuie făcute cât de rapid posibil (vezi secțiunea 9 Strategii de management). Testările pentru markerii biochimici sunt importante pentru stabilirea diagnosticului.

5.2.4 Ecocardiografia și metodele imagistice miocardice non-invazive

Funcția sistolică a ventriculului stâng este o variabilă importantă de prognostic la pacienții cu boală cardiacă ischemică și poate fi apreciată ușor și cu acuratețe cu ajutorul ecocardiografiei. Hipokinezia tranzitorie locală sau akinezia segmentară a pereților ventriculului stâng poate fi identificată în timpul ischemiei, cu revenirea la normal a kineticii parietale odată cu rezoluția ischemiei. Mai mult, pot fi identificate diagnostice diferențiale precum stenoza aortică, disecția de aortă, embolismul pulmonar sau cardiomiopatia hipertrofică. De aceea, ecocardiografia trebuie practică de rutină în unitățile de urgență.

Ecocardiografia de stres este utilă la pacienții stabiliți pentru a obține dovezi obiective ale ischemiei și are aceleași indicații ca și celelalte metode de stres. În mod similar, scintigrafia de stres sau rezonanța magnetică nucleară pot fi utilizate dacă sunt disponibile. Rezonanța magnetică este utilă pentru a aprecia viabilitatea miocardică. Scintigrafia miocardică de repaus s-a demonstrat a fi utilă în trierea inițială a pacienților cu durere toracică fără modificări ECG sau semne de infarct miocardic.

5.2.5 Imagistica anatomiei coronarelor

Metodele imagistice furnizează informații unice asupra prezenței și severității bolii coronariene aterosclerotice. Standardul de aur este reprezentat de angiografia coronariană.

Pacienții cu boală multivasculară ca și aceia cu stenoze "left main" se află la risc înalt de a dezvolta evenimente cardiace semnificative. Aprecierea angiografică a caracterelor și localizării leziunilor responsabile ca și a celorlalte leziuni este esențială dacă se are în vedere revascularizarea. Leziunile complexe, lungi, calcificate, vasele angulate și tortuoase constituie indicatori de risc. Riscul cel mai înalt este asociat cu apariția defectelor de umplere care indică prezența trombilor intracoronarieni.

La momentul actual, tomografia computerizată cardiacă nu este recomandată ca metodă imagistică coronariană în NSTEMI-ACS datorită acurateții diagnostice suboptimale. În viitor, evoluția tehnică rapidă poate îmbunătăți acuratețea diagnostică, ceea ce va conduce la reconsiderarea acestei metode în procesul diagnostic. Mai mult, datorită probabilității înalte de PCI, se pierde timp, pacientul este expus la iradiere inutilă și la substanțe de contrast în cazul utilizării CT ca primă opțiune diagnostică.

Rezonanța magnetică nu este considerată ca metodă imagistică a arterelor coronare. Ea poate fi utilizată în cursul internării pentru cuantificarea injuriei miocardice sau pentru excluderea miocarditei. CT sau RMN pot fi folosite pentru diagnosticul diferențial cu embolismul pulmonar sau disecția de aortă.

5.3 Diagnostic diferențial

Există câteva condiții cardiace sau non-cardiace care pot simula NSTEMI-ACS (tabelul 4)

Tabelul 4. Condiții cardiace și non-cardiace care pot simula sindromul coronarian acut fără supradenivelare de segment ST

Cardiace	Pulmonare	Hematologice	Vasculare	Gastro-intestinale	Ortopedice
Miocardita	Embolia pulmonară	Anemia	Disecția aortică	Spasm esofagian	Discopatia cervicală
Pericardita	Infarctul pulmonar		Aneurismul aortic	Esafagită	Fracturile costale
Miopericardita			Coarctația de aortă	Ulcer peptic	Injuria musculară/ inflamația
Cardiomiopatia	Pneumonia		Boli cerebro-vasculare	Pancreatită	Costocondrita
Boli vasculare	Pleurita			Colecistită	
Sdr "apical ballooning" (Tako-Tsubo)	Pneumotoraxul				

Bolile cardiace cronice subiacente precum cardiomiopatia hipertrofică și valvulopatiile (de exemplu, stenoza aortică, insuficiența aortică) se pot asocia cu simptomatologie tipică sindroamelor coronariene acute fără supradenivelare de segment ST, creșteri ale markerilor cardiaci și modificări ECG. În condițiile în care anumiți pacienți cu bolile sus-menționate prezintă și boală aterosclerotică coronariană, procesul diagnostic poate fi îngreunat.

Miocardita, pericardita, miopericardita de diverse etiologii se pot asocia cu durere toracică care seamănă cu angina din cadrul NSTEMI și pot apărea creșteri ale nivelurilor markerilor cardiaci, modificări ECG și tulburări de kinetică parietală. Adesea, aceste condiții sunt precedate sau însoțite de un sindrom gripal, febril, cu simptomatologie atribuită tractului respirator superior. Totuși, infecțiile, în special cele ale tractului respirator superior precedă sau însoțesc, de asemenea NSTEMI. Frecvent, diagnosticul final de miocardită sau miopericardită este stabilit în cursul perioadei de spitalizare.

Condiții non-cardiace, amenințătoare de viață, pot simula NSTEMI și de aceea trebuie diagnosticate. Printre acestea, embolismul pulmonar se asociază cu dispnee, durere toracică, modificări ECG, precum și cu creșteri ale nivelurilor markerilor cardiaci, similar NSTEMI. Radiografia toracică, CT sau angiografia RMN a arterelor pulmonare, scintigrafia perfuziei pulmonare sau dozarea nivelurilor plasmatiche ale D-dimerilor sunt teste diagnostice recomandate. NSTEMI poate fi o complicație a disecției aortice, atunci când disecția implică arterele coronare. La un pacient cu disecție de aortă nedagnosticată, terapia curentă pentru NSTEMI poate agrava starea pacientului, cu repercusiuni asupra. Accidentul vascular cerebral poate fi însoțit de modificări ECG, tulburări de kinetică parietală și creșteri ale nivelurilor markerilor cardiaci. Dimpotrivă, în cazuri rare, simptome atipice precum cefaleea și vertijul pot fi singurele acuze în cadrul ischemiei miocardice.

5.4 Scoruri de risc

Câteva scoruri pentru stratificarea riscului au fost concepute și validate în populații largi. În practica clinică sunt utilizate doar scorurile simple.

Scorul de risc GRACE, a fost conceput pe o populație largă neselectată din cadrul unui registru internațional ce cuprinde întreg spectrul ACS. Factorii de risc obținuți s-au referit la decesele intraspitalicești și decesele după externare la 6 luni, acestea având putere predictivă independentă. Variabile clinice/ECG/paraclinice ușor de apreciat, precum vârsta, frecvența cardiacă, tensiunea arterială sistolică, nivelul creatininei serice, clasa Killip de insuficiență cardiacă la internare, prezența subdenivelărilor segmentului ST, creșterea markerilor cardiaci, precum și stopul cardiac au fost luate în calcul. Modelele au fost validate în cadrul studiilor GRACE și GUSTO-2B, precum și în populații Mayo, Registrul Canadian de sindroame coronariene acute și un registru portughez. Modelele GRACE au avut o putere discriminativă foarte bună. Complexitatea lor cere, totuși, tehnici speciale pentru aprecierea riscului (grafice,

tabele, programe computerizate). Software-uri PC sau PDA a nomogramei simplificate sunt disponibile gratuit la <http://www.outcomes.org/grace>. Conform scorului de risc GRACE, au fost dezvoltate 3 categorii de risc (tabelul 5). Pe baza comparației directe, scorul de risc GRACE este recomandat pentru clasificare la internare și la externare în practica clinică curentă.

Scorul de risc TIMI a fost obținut pe populația studiului TIMI-11B și a fost validat la pacienții studiilor TIMI-11B și ESSENCE, precum și în afară în populația Mayo, în TIMI-3B și Registrele portugheze.

Scorul de risc TIMI a fost aplicat pentru analiza eficacității tratamentului în variate grupe de risc. Este mai puțin precis ca predictor al evenimentelor, dar faptul că este un scor simplu îl face folositor și universal acceptat. Scorul FRISC se bazează pe variabile similare și a fost obținut din urmărirea la 1 an a pacienților studiului FRISC-2. Acesta este singurul scor de risc care a identificat în mod repetat pacienții cu beneficiu pe termen lung ai strategiei invazive precoce. Scorul de risc PURSUIT are la bază populația studiului PURSUIT și a fost validat extern în Registrul Canadian de sindroame coronariene acute, populația Mayo și Registrul portughez. El permite aprecierea separată a riscului la pacienții cu angină instabilă și infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST. Reprezintă un model complex, cu putere discriminativă înaltă, dar cu o suprapunere mică în Registrul Canadian.

Tabelul 5. Mortalitatea intraspitalicească și la 6 luni în categoriile de risc scăzut, intermediar și înalt, conform scorului de risc GRACE

Categorie de risc	Scor de risc GRACE	Decese intraspitalicești (%)
Risc scăzut	</= 108	< 1
Risc intermediar	109 - 140	1 - 3
Risc înalt	> 140	> 3
Categorie de risc	Scor de risc GRACE	Decese la 6 luni după externare (%)
Risc scăzut	</= 88	< 3
Risc intermediar	89 - 118	3 - 8
Risc înalt	> 118	> 8

Pentru calculare, vezi <http://www.outcomes.org/grace>

Recomandări pentru diagnostic și stratificarea riscului

- Diagnosticul și stratificarea riscului pe termen scurt în NSTEMI-ACS trebuie să se bazeze pe o combinație între istoricul pacientului, simptomatologie, ECG, markeri biologici și rezultatele scorurilor de risc (I-B).

- Evaluarea riscului individual reprezintă un proces dinamic care trebuie actualizat în funcție de evoluția clinică.

- O electrocardiogramă cu 12 derivații trebuie obținută în 10 minute de la primul contact medical și interpretată de un specialist (I-C). Trebuie înregistrate derivații suplimentare (V3R și V4R, V7 - V9). Electrocardiograma trebuie repetată în caz de recurență a simptomatologiei, la 6 și la 24 ore precum și la externare (I-C).

- Trebuie efectuate dozări prompte ale troponinelor (cTnT sau cTnI). Rezultatele trebuie să fie disponibile în 60 min (I-C). Testarea trebuie repetată la 6 - 12 ore dacă testarea inițială este negativă (I-A).

- Trebuie implementate scorurile de risc stabilite (precum scorul de risc GRACE) în vederea aprecierii riscului inițial și ulterior (I-B).

- Ecocardiografia este recomandată pentru excluderea diagnosticelor diferențiale (I-C).

- La pacienții fără recurență a durerii și teste negative la troponină, testul de efort este recomandat înainte de externare (I-A).

- Următorii predictorii ai decesului pe termen lung sau infarctului miocardic trebuie luați în considerare în stratificarea riscului (I-B):

- Indicatori clinici: vârsta, frecvența cardiacă, tensiunea arterială, clasa Killip, diabet, boala cardiacă ischemică sau infarct miocardic în antecedente;
- Markeri ECG: subdenivelare de segment ST;
- Markeri de laborator: troponine, RFG/CiCr/cistatin C, BNP/NT-proBNP, hsCRP;
- Dovezi imagistice: FE scăzută, leziune de trunchi, boală trivasculară;
- Scor de risc.

6. TRATAMENT

Opțiunile terapeutice descrise în această secțiune se bazează pe dovezi obținute din numeroase studii clinice sau metaanalize.

Sunt discutate patru categorii ale tratamentului acut: agenți antiischemici, anticoagulante, antiagregante plachetare și revascularizarea coronariană. În general, abordarea terapeutică privește doar terapia medicală sau, suplimentar, angiografia și revascularizarea. Multe dintre opțiunile terapeutice au fost evaluate de peste două decenii sau testate în subseturi specifice de pacienți. Recomandările țin cont de aceste circumstanțe.

6.1 Agenții antiischemici

Aceste medicamente scad consumul miocardic de oxigen (prin scăderea frecvenței cardiace, scăderea tensiunii arteriale, sau scăzând contractilitatea VS) și/sau induc vasodilatație.

6.1.1 Beta-blocantele

Dovezi ale efectului benefic al beta-blocantelor în angina instabilă se bazează pe date limitate din trialurile randomizate, împreună cu considerațiile fiziopatologice și extrapolările din experiența acumulată din angina stabilă și infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST. Beta-blocantele inhibă competitiv efectele la nivel miocardic ale catecolaminelor circulante. În NSTEMI-ACS, beneficiul primar al beta-blocantelor sunt legate de efectele lor asupra receptorilor beta-1, rezultând scăderea consumului miocardic de oxigen.

Două trialuri randomizate dublu-orb au comparat beta-blocantele cu placebo în angina instabilă. O metaanaliză a sugerat că tratamentul cu beta-blocante a determinat reducerea cu 13% a riscului de evoluție în STEMI. Deși în aceste trialuri relativ mici, nu a fost demonstrat niciun efect semnificativ asupra mortalității în NSTEMI-ACS, rezultatul poate fi extrapolat din studiile largi randomizate la pacienții cu infarct miocardic nespecificat.

Beta-blocantele sunt recomandate în NSTEMI-ACS în absența contraindicațiilor și sunt de regulă bine tolerate. În cele mai multe cazuri, tratamentul oral este suficient. Frecvența cardiacă țintă pentru un efect benefic al tratamentului trebuie să fie între 50 - 60/min. Pacienții la care conducerea atrioventriculară este afectată semnificativ, cei cu istoric de astm bronșic și cei cu disfuncție acută de VS nu trebuie să primească beta-blocante.

6.1.2 Nitrații

Utilizarea nitraților în angina instabilă se bazează pe considerațiile fiziopatologice și experiența clinică. Beneficiile terapeutice ale nitraților și claselor similare de medicamente precum sydnoniminele sunt legate de efectele lor periferice și la nivelul circulației coronariene. Beneficiul terapeutic major este probabil legat de efectele venodilatatoare care determină scăderea presarcinii și a volumului telediastolic al VS, rezultând scăderea consumului miocardic de oxigen. Suplimentar, nitrații produc dilatație la nivelul arterelor coronare normale și aterosclerotice și cresc fluxul sangvin în vasele colaterale.

Studiile asupra nitraților în angina instabilă sunt mici și observaționale. Nu există trialuri randomizate placebo-controlate pentru a confirma beneficiile acestei clase de

medicamente în ameliorarea simptomatologiei sau în reducerea evenimentelor cardiace adverse semnificative. Există puține informații în legătură cu calea optimă de administrare a nitraților (intravenoasă, orală, sublinguală sau topic) și în ceea ce privește doza și durata tratamentului.

La pacienții cu NSTEMI-ACS care necesită internare, nitrații vor fi administrați intravenos, dacă nu există contraindicații. Doza trebuie crescută până la ameliorarea simptomatologiei (angină și/sau dispnee) dacă nu apar efecte secundare (în special cefalee sau hipotensiune). O limitare a terapiei continue cu nitrați este fenomenul de toleranță, care este legat atât de doză, cât și de durata tratamentului. Odată simptomatologia controlată, nitrații administrați intravenos pot fi înlocuiți cu medicamente non-parenterale, păstrând intervalul liber adecvat. O alternativă este folosirea medicamentelor nitrat-like precum sydnonimine sau activatori ai canalelor de potasiu. Terapia cu donori de oxid nitric (nitrați sau sydnonimine) este contraindicată la pacienții ce primesc tratament cu inhibitori de 5-fosfodiesterază (sildenafil, vardenafil, tadalafil) din cauza riscului de vasodilatație intensă și prăbușirea tensiunii arteriale în caz de administrare concomitentă.

6.1.3 Blocante ale canalelor de calciu

Blocantele canalelor de calciu sunt medicamente vasodilatatoare. Suplimentar, unele prezintă efecte semnificative directe asupra conducerii atrio-ventriculare și a frecvenței cardiace. Există trei subclase de blocanți ai canalelor de calciu, care sunt diferite din punct de vedere chimic și au efecte farmacologice diferite: dihidropiridinele (de exemplu nifedipina), benzotiazepinele (de exemplu, diltiazemul) și fenilalchilaminele (de exemplu verapamilul). Agenții din fiecare subclasă diferă în funcție de gradul de vasodilatație produs, de gradul de scădere al contractilității miocardice, și de gradul de deprimare al conducerii atrioventriculare. Blocurile A-V pot fi produse de preparate non-dihidropiridinice. Nifedipina și amlodipina au cel mai marcat efect vasodilatator asupra arterelor periferice, în timp ce diltiazemul are cel mai slab efect vasodilatator. Toate subclasele produc vasodilatație coronariană în mod similar.

Există doar puține studii randomizate ce testează blocantele canalelor de calciu în NSTEMI-ACS. În general, eficacitatea lor în ameliorarea simptomatologiei apare echivalentă cu cea a beta-blocantelor. Studiul HINT, cel mai mare studiu randomizat, a testat nifedipina și metoprololul într-un design 2X2. Deși nu au fost notate diferențe statistice semnificative, s-a observat o tendință spre creșterea riscului de infarct miocardic sau angină recurentă cu nifedipină (în comparație cu placebo), în timp ce tratamentul cu metoprolol sau o combinație a celor două s-a asociat cu reducerea acestor evenimente.

Efectele benefice după externare sunt oarecum controversate. O metaanaliză a efectelor blocantelor canalelor de calciu asupra decesului sau infarctului miocardic non-fatal în angina instabilă a sugerat că această clasă de medicamente nu previne dezvoltarea infarctului miocardic acut și nu reduce mortalitatea. În mod particular, analiza datelor colectate din studiile observaționale a sugerat că, la pacienții cu boală aterosclerotică coronariană, nifedipina cu acțiune scurtă poate fi asociată cu efecte nefavorabile asupra mortalității, dependente de doză. Pe de altă parte, există dovezi în ceea ce privește rolul protector al diltiazemului în NSTEMI într-un singur trial.

Blocantele canalelor de calciu, și în mod particular dihidropiridinele, sunt medicamente de primă intenție în angina vasospastică.

6.1.4 Medicamente noi

Recent, au fost investigate medicamente antianginoase noi, cu mecanisme diferite de acțiune. Ivabradina inhibă selectiv curentul primar la nivelul nodului sinusal, și, de aceea, poate fi folosită la pacienții care au contraindicație de beta-blocante. Trimetazidina exercită efecte metabolice, fără modificări hemodinamice. Ranolazina exercită efecte antianginoase prin inhibarea curenților lenti de sodiu. A fost inefficient în reducerea evenimentelor majore cardiovasculare în MERLIN-TIMI. Nicorandilul are

proprietăți nitrat-like. Nicorandilul reduce semnificativ rata de apariție a endpointului primar compozit (deces coronarian, infarct miocardic non-fatal sau spitalizare pentru durere cardiacă) la pacienții cu angină cronică stabilă în studiul IONA, dar nu a fost niciodată testat la pacienții cu NSTEMI-ACS.

Recomandări pentru medicamentele antiischemice

Beta-blocantele sunt recomandate în absența contraindicațiilor, în mod particular la pacienții cu hipertensiune arterială sau tahicardie (I-B).

Nitrații în administrare intravenoasă sau orală sunt eficienți pentru ameliorarea simptomatologiei în managementul acut al episoadelor anginoase (I-C).

Blocantele canalelor de calciu determină ameliorarea simptomelor la pacienții aflați deja în tratament cu nitrați și beta-blocante; sunt utili la pacienții ce prezintă contraindicații la beta-blocante și într-un subgrup de pacienți cu angină vasospastică (I-B).

Nifedipina sau alte dihidropiridine, nu trebuie utilizate decât în combinație cu beta-blocante (III-B).

6.2. Anticoagulatele

Anticoagulatele sunt utilizate în tratamentul NSTEMI-ACS pentru inhibarea generării trombinei și/sau activității acesteia, în felul acesta reducând evenimentele trombotice. Există dovezi clare că medicația anticoagulantă este eficientă împreună cu inhibarea plachetară iar combinarea celor două este mai eficientă decât folosirea doar a uneia dintre terapii. Toate medicamentele anticoagulante cresc riscul de sângerare. Factorii de risc pentru sângerare sunt bine definiți (vezi secțiunea 7.1 Complicații hemoragice). Au fost investigate mai multe medicamente anticoagulante care intervin la diferite niveluri ale cascadei coagulării:

- Heparina nefracționată (UFH) în perfuzie intravenoasă;
- Heparine cu greutate moleculară mică în administrare subcutanată;
- Fondaparina în administrare subcutanată;
- Inhibitori direcți ai trombinei în perfuzie intravenoasă;
- Antagoniști ai vitaminei K în administrare orală.

6.2.1 Heparina nefracționată

Farmacologie

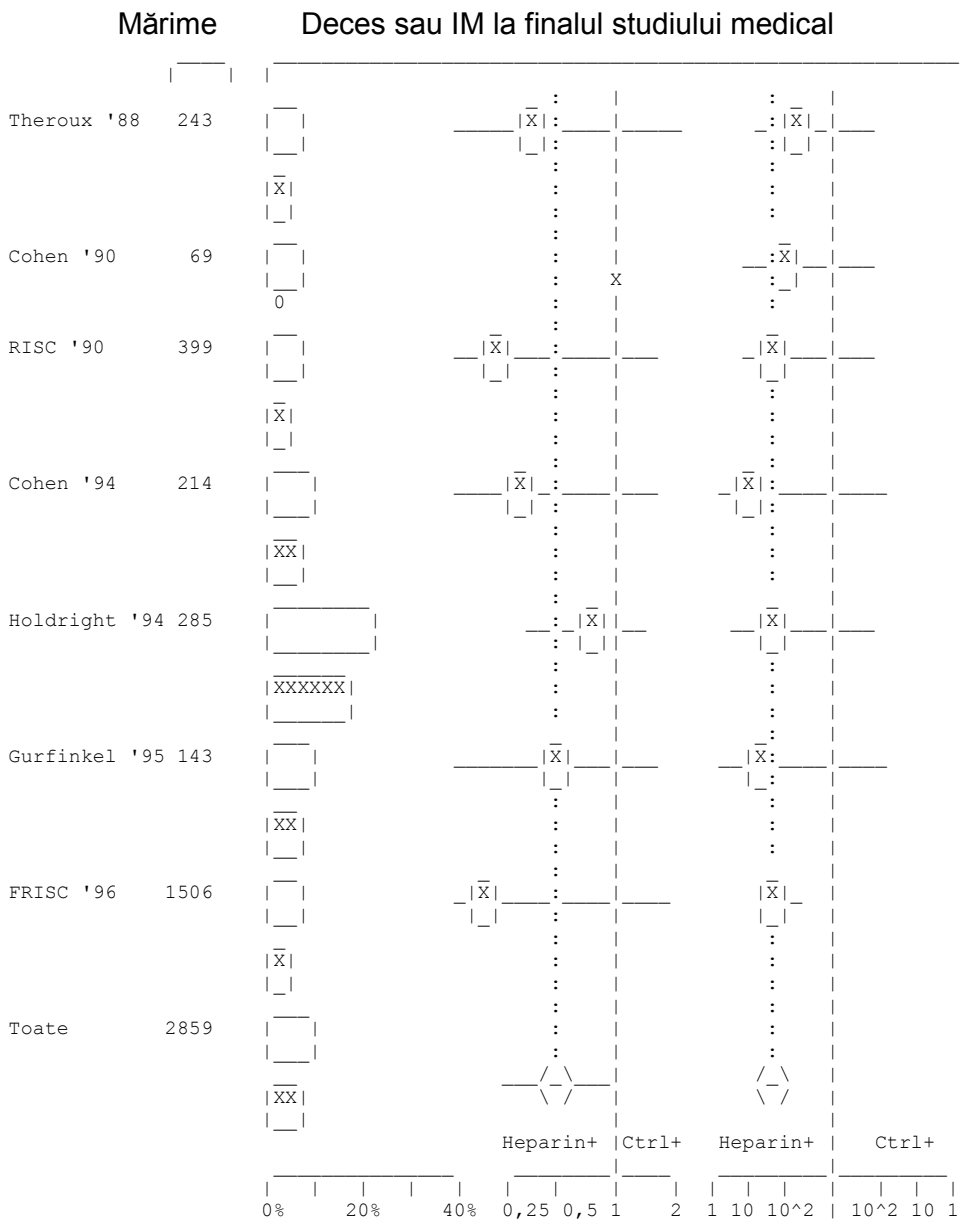
Heparina nefracționată este un amestec heterogen de molecule polizaharidice, cu greutate moleculară între 2 000 și 30 000 (majoritatea 15 - 18 000) Da. O treime din moleculele din heparina standard nefracționată conține secvența pentazaharidică care se leagă de antitrombină și accelerează rata de inhibare a factorului Xa de către antitrombină. Inhibarea factorului IIa necesită legarea heparinei la trombină și antitrombină, lucru care poate fi realizat dacă lanțurile conținând secvența polizaharidică conțin cel puțin 18 unități zaharidice pentru a realiza o catenă suficient de lungă pentru a lega factorul IIa. UHF este slab absorbită prin administrare subcutanată, așa încât este preferată administrarea intravenoasă. Fereastra terapeutică este îngustă, necesitând monitorizarea frecventă a timpului parțial de tromboplastină activată (aPTT), cu un nivel țintă optim de 50 - 75 sec., corespunzând la 1,5 - 2,5 ori mai mare ca limita superioară a normalului. La valori mari ale aPTT, crește riscul de complicații hemoragice, fără beneficii antitrombotice. La valori scăzute ale aPTT, mai mici de 50 sec, efectul antitrombotic este limitat și nu scade numărul evenimentelor ischemice. Se recomandă o doză de heparină nefracționată ajustată în funcție de greutate cu un bolus inițial de 60 - 70 UI/kg, maxim 5000 UI, urmată de perfuzie intravenoasă continuă cu 12 - 15 UI/kg/h, cu maximum 1000 UI/h. Cu acest regim se poate obține nivelul țintă al aPTT.

Menținerea anticoagulării optime cu heparină nefracționată în administrare intravenoasă este dificilă la pacienții cu NSTEMI-ACS, mai ales dacă condiția clinică a pacientului se îmbunătățește în primele 24 ore, când adesea pacienții încep să se

mobilizeze și chiar sunt externați. Efectul anticoagulant al heparinei nefracționată se pierde la câteva ore de la întrerupere. În timpul primelor 24 ore de la întrerupere, există riscul reactivării procesului coagulării și, în consecință un risc tranzitor crescut de recurență, în ciuda administrării concomitente de acid acetilsalicilic (aspirină).

Efecte terapeutice

O analiză extinsă a șase studii clinice ce au testat tratamentul pe termen scurt cu heparină nefracționată versus placebo sau control a arătat o reducere semnificativă a riscului de deces și infarct miocardic de 33% (OR 0,67, 95% CI 0,45 - 0,99, P = 0,045). Reducerea riscului de infarct miocardic s-a regăsit practic în toate efectele benefice. Când datele din FRISC, care compară HGMM cu placebo, au fost integrate în această analiză, reducerea riscului este încă mai semnificativă (Figura 3). În studii ce compară combinația heparină nefracționată plus aspirină versus aspirină singură, o tendință spre beneficiu a fost observată în favoarea combinației UHF-aspirina, dar cu prețul creșterii riscului de sângerare. Recurența evenimentelor după întreruperea heparinei nefracționată explică de ce acest beneficiu nu poate fi menținut în timp, cu excepția cazului în care pacientul a fost revascularizat înainte de întreruperea heparinei (Figura 3).



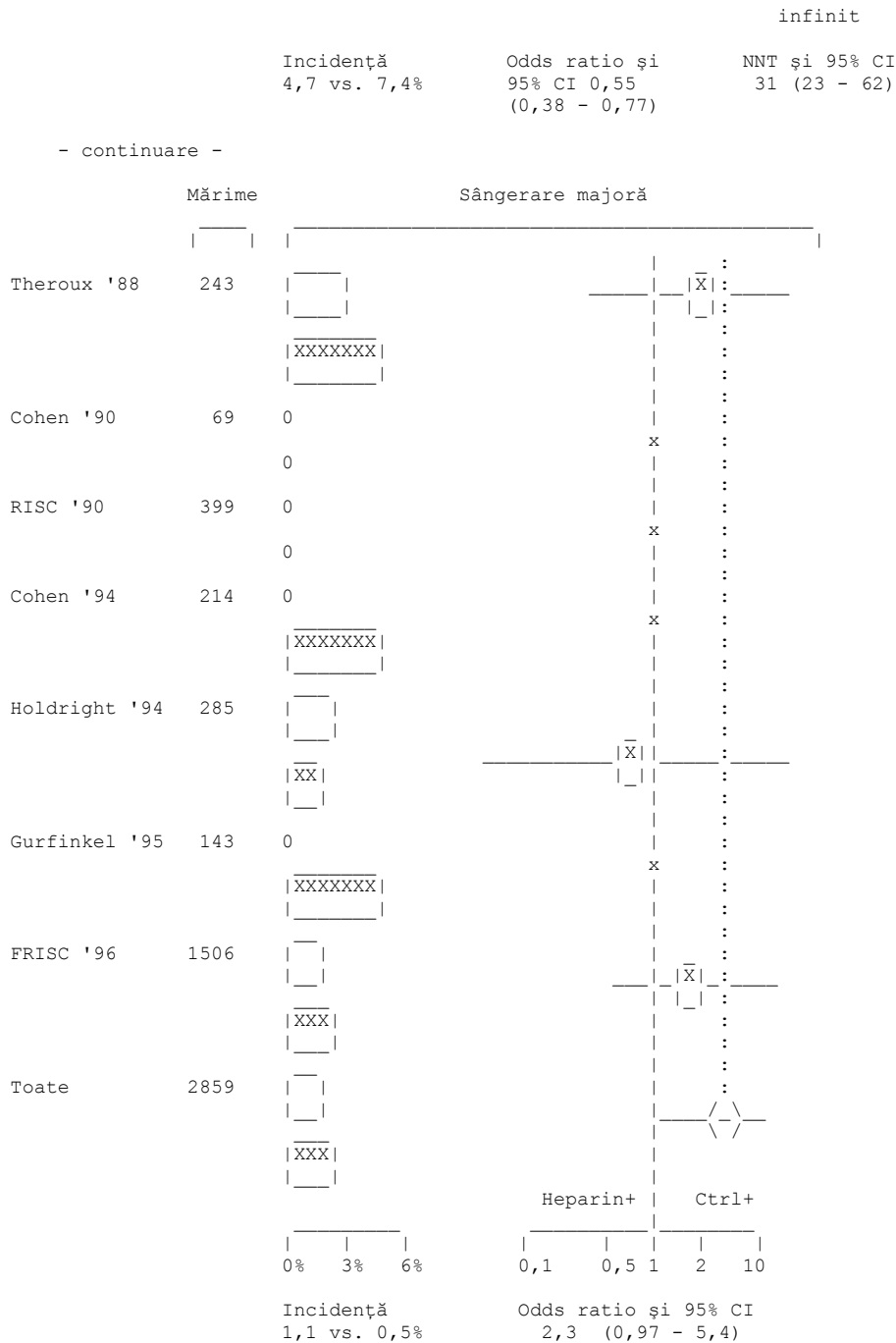


Figura 3. Decesul, infarctul miocardic și sângerările majore la finalul studiului terapiei în studii randomizate cu heparină nefracționată/heparine cu greutate moleculară mică (benzile pline) vs. control (benzile goale).

NNT = numărul de pacienți tratați pentru a preveni un eveniment

Figura 3Lex: Figura 3

6.2.2 Heparinele cu greutate moleculară mică

Farmacologie

Heparinele cu greutate moleculară mică reprezintă o clasă de compuși derivați din heparină cu greutate moleculară între 2 000 și 10 000 Da. HGMM sunt mai avantajoase din punct de vedere farmacologic față de heparină nefracționată. Ele se leagă de

antitrombină prin secvența pentazaharidică, aceasta fiind la baza activității factorului antiXa. Activitatea factorului antiXa este mai scăzută decât cu heparină nefracționată și depinde de greutatea moleculară, cu creșterea activității odată cu creșterea greutății moleculare. Avantajele HGMM sunt absorbția aproape completă prin administrarea subcutanată, legarea mai scăzută de proteinele plasmatiche, activarea plachetară mai redusă, și, prin aceasta, un efect predictibil doză-efect. Mai mult decât atât, există un risc mai mic de trombocitopenie indusă de heparina (HIT) cu HGMM comparativ cu UFH, datorită interacțiunii mai mici cu factorul plachetar 4 (PF4) (vezi secțiunea 7.2 Trombocitopenia). HGMM sunt eliminate parțial pe cale renală. Sunt contraindicate în insuficiența renală cu ClCr < 30 mL/min (în anumite țări precum USA, este recomandată adaptarea dozei în caz de insuficiență renală; vezi secțiunea 8.4 Boala renală cronică).

Dozele de HGMM folosite în NSTEMI-ACS sunt ajustate în funcție de greutatea corporală și sunt identice cu cele utilizate în tromboembolismul venos, care sunt mai mari decât cele utilizate în profilaxia trombozei venoase profunde (TVP). În NSTEMI-ACS, HGMM sunt administrate de obicei subcutanat la 12 ore pentru evitarea unui nivel inadecvat de factor antiXa. S-a pledat de asemenea pentru administrarea unui bolus inițial intravenos la pacienții aflați la risc înalt. Din studiile tromboembolismului venos, nivelul terapeutic al activității factorului antiXa a fost considerat a fi 0,6 - 1,0 UI/mL, fără o corelație evidentă între activitatea factorului antiXa și ameliorarea clinică. Totuși, riscul de sângerare crește peste 1,0 UI/mL. În TIMI-11A, unde doza de enoxaparină a fost de 1,5 mg/kg de două ori pe zi, pacienții cu sângerări majore aveau nivelul de activitate al factorului antiXa între 1,8 - 2 UI/mL. Sângerarea excesivă determină reducerea dozei. Folosind dozele curente, monitorizarea activității antiXa nu este necesară, cu excepția pacienților cu insuficiență renală și obezitate.

Tratamentul poate fi prelungit fără ca pacientul să fie imobilizat, ceea ce permite ca tratamentul să poată fi continuat până la decizia efectuării coronarografiei. Deoarece nu este asigurată o protecție superioară împotriva recurențelor evenimentelor ischemice și crește riscul evenimentelor hemoragice la prelungirea tratamentului, întreruperea tratamentului cu HGMM este recomandată la externare. Riscul de sângerare se corelează cu doza și crește cu vârsta, sexul feminin, greutate corporală mică, disfuncție renală și proceduri invazive.

Efecte terapeutice

Eficacitatea HGMM la pacienții cu NSTEMI-ACS tratați cu aspirină vs. placebo a fost evaluată în studiul FRISC, folosind dalteparină 120 U/kg de două ori pe zi și într-un alt studiu de dimensiuni mai mici. Rezultatele au arătat reducerea substanțială a riscului de deces și infarct miocardic, cu o creștere modestă a riscului de sângerare. Mai multe studii au evaluat eficacitatea și siguranța diferitelor heparine cu greutate moleculară mică comparativ cu heparina nefracționată. Dalteparina și nadroparina s-au arătat la fel de eficiente ca și UFH la pacienții aflați în tratament cu aspirină. Dalteparina a fost mai eficientă la pacienții cu troponină pozitivă decât la cei cu troponină negativă. Enoxaparina a fost comparată cu UFH în mai multe studii clinice. În studiile ESSENCE și TIMI-11B strategia invazivă a fost descurajată și, ca rezultat, rata de revascularizare a fost mică în ambele studii când a fost comparată cu practicile contemporane.

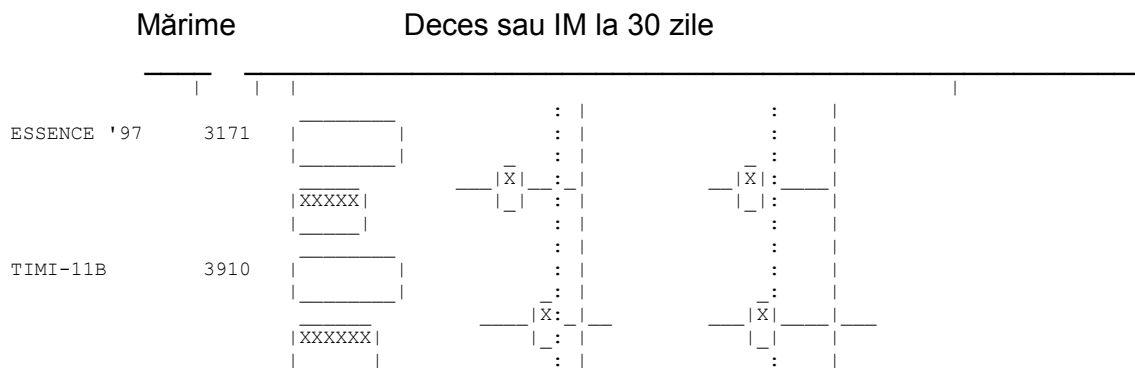
O analiză extinsă a ambelor studii a arătat reducerea semnificativă a riscului de deces și infarct miocardic la sfârșitul perioadei de studiu, cu prețul unei creșteri semnificative a riscului de complicații hemoragice minore (nu majore). În INTERACT și ACUTE-2, un regim de enoxaparină plus eptifibatidă sau tirofiban a fost comparat cu heparina nefracționată plus eptifibatidă sau tirofiban la pacienții ce primesc aspirină. Aceste studii nu au fost suficient de convingătoare pentru a trage concluzii definitive asupra eficienței/siguranței regimului cu enoxaparină comparativ cu cel cu heparină nefracționată. În studiul De la A la Z, enoxaparina plus tirofiban s-a dovedit a fi la fel de eficientă ca și regimul UFH plus tirofiban. SYNERGY este cel mai mare studiu care a

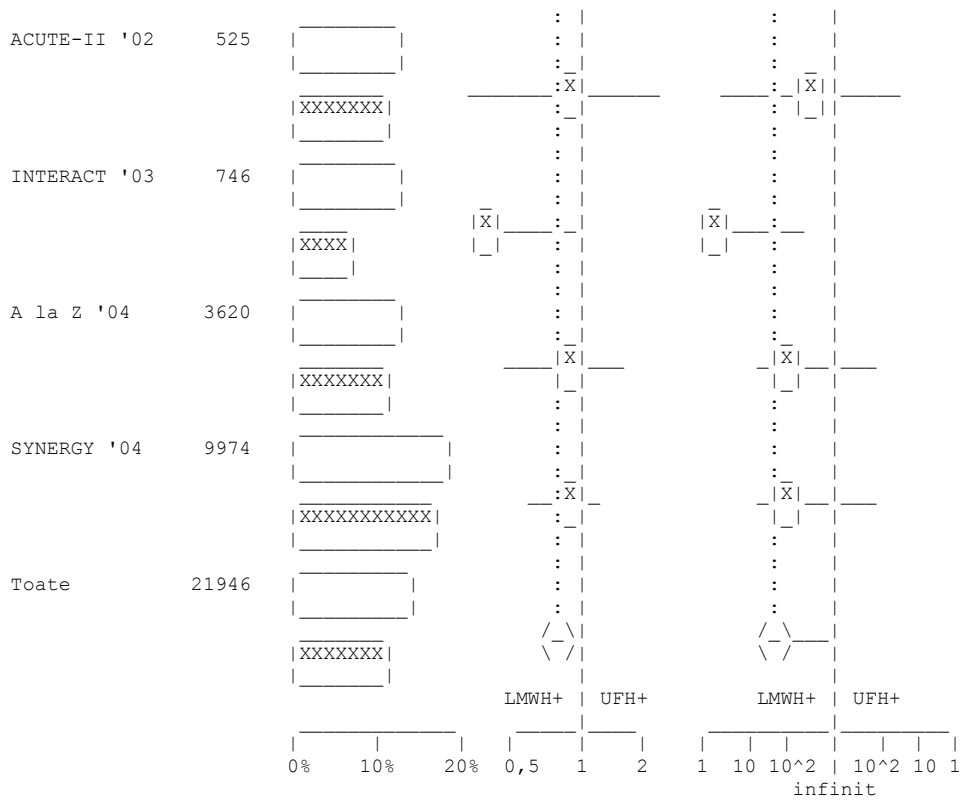
testat enoxaparina vs. UFH într-o abordare contemporană cu proceduri invazive, PCI/revascularizare, implantare de stent și antiagregare plachetară cu aspirină, clopidogrel, inhibitori ai receptorilor glicoproteinei IIb/IIIa (GP IIb/IIIa). Studiul a înrolat 10 027 pacienți cu risc crescut supuși la evaluare invazivă precoce - revascularizare, dintre care 76% au primit tratament anticoagulant înainte de randomizare. Nu s-a constatat nicio diferență semnificativă în ceea ce privește decesul și infarctul miocardic la 30 zile (14,0 vs. 14,5%, OR 0,96; 95% CI 0,86 - 1,06, P = NS) pentru enoxaparină vs. UFH. Sângerările au apărut mai frecvent cu enoxaparină, cu o creștere statistic semnificativă a sângerărilor majore în TIMI (9,1 vs. 7,6%, P = 0,008), dar nesemnificative în ceea ce privește sângerările severe (2,7 vs. 2,2%, P = 0,08) și transfuziile (17,0 vs. 16,0%, P = 0,16) în GUSTO.

O metaanaliză a acestor șase studii, totalizând 21 946 pacienți, a arătat că nu există o diferență semnificativă între cele două în ceea ce privește decesul la 30 zile (3,0 vs. 3,0%, OR 1,00, 95% CI 0,85 - 1,17, P = NS). O reducere semnificativă a combinației celor 2 endpointuri, deces și infarct miocardic, la 30 zile a fost constatată pentru enoxaparină vs. UFH (10,1 vs. 11,0%, OR 0,91, 95% CI 0,83 - 0,99). Analiza unui subgrup "post hoc" a arătat o reducere semnificativă a decesului și infarctului miocardic la 30 zile, la pacienții tratați cu enoxaparină care nu au primit UFH înainte de randomizare vs. grupul pacienților ce au primit UFH (8,0 vs. 9,4%, respectiv OR 0,81, 95% CI 0,70 - 0,94). Nu au existat diferențe în necesitatea de transfuzii (7,2 vs. 7,5%, OR 1,01, 95% CI 0,89 - 1,14) sau sângerări majore (4,7 vs 4,5%, OR 1,04, 95% CI 0,83 - 1,30) la 7 zile de la randomizare, la nivelul întregii populații studiate, la fel ca și în populația de pacienți care nu au primit anticoagulante înainte de randomizare (Figura 4).

Enoxaparina a fost folosită în combinație cu aspirina și thienopiridinele în multe studii clinice și observaționale recente, aparent fără a pune probleme de siguranță, în mod particular în ceea ce privește sângerarea. Totuși, deoarece creșterea riscului de sângerare prin combinarea diferiților agenți antitrombotici nu a reprezentat obiectivul principal al acestor studii, este dificil a trage concluzii asupra siguranței acestora. Totuși, este cunoscut din datele provenite din registre că asocierea agenților antitrombotici este un predictor al riscului crescut de sângerare (vezi secțiunea 7.1 Complicații hemoragice). Enoxaparina și alte HGMM au fost testate în asociere cu inhibitori GP IIb/IIIa în mai multe studii clinice și observaționale, în majoritatea acestora, fără adaptarea dozei. Nu au fost raportate sângerări excesive, cu excepția studiului SYNERGY, unde au fost raportate rate înalte de sângerare la enoxaparină comparativ cu heparina, posibil explicația fiind că în prerandomizare s-a administrat medicație anticoagulantă sau ca urmare a încrucișării de anticoagulante. În INERACT, eptifibatida și enoxaparina la pacienții tratați cu aspirină s-a dovedit a fi mai eficientă decât eptifibatida și UFH, dar lotul a fost prea mic pentru a trage concluzii definitive.

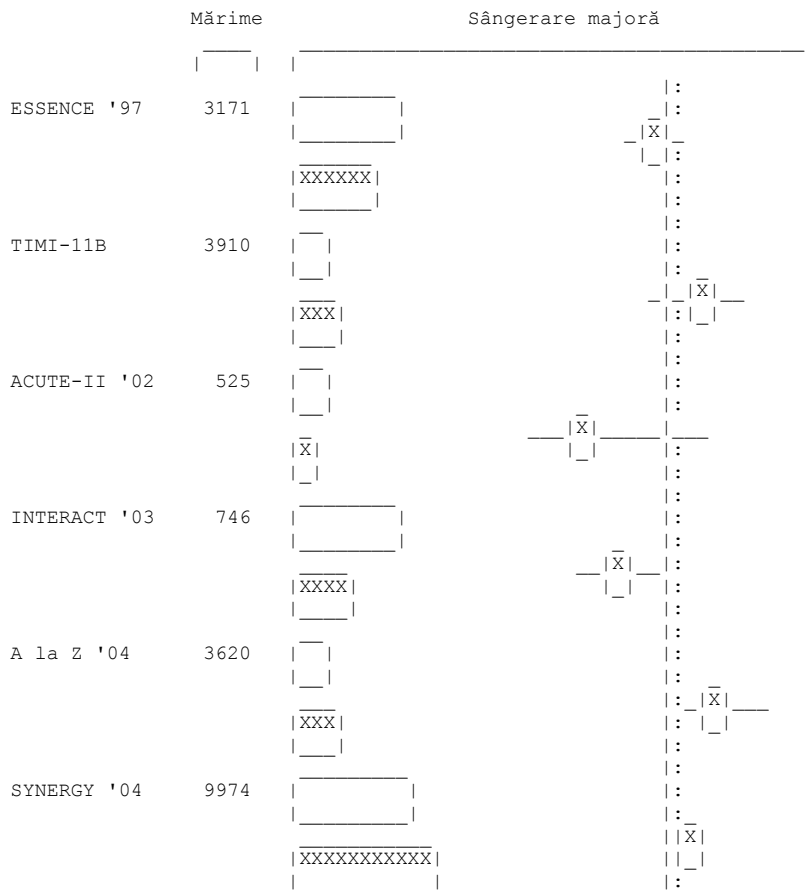
Datele derivate din registre au arătat că folosirea enoxaparinei la o cohortă neselectată de pacienți cu NSTEMI-ACS conduce la reducerea semnificativă a riscului de deces și infarct miocardic în comparație cu UFH.





Incidență 10,1 vs. 11,0%
 Odds ratio și 95% CI 0,91 (0,82 - 0,99)
 NNT și 95% CI 113 (61 - 1438)

- continuare -



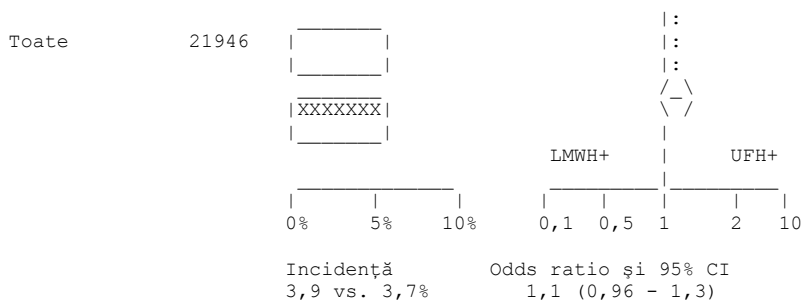


Figura 4. Decesul, infarctul miocardic, și sângerările majore la 30 zile în studii randomizate cu enoxaparină (benzile pline) vs. heparină nefracționată (benzile goale).

NNT = numărul de pacienți care trebuie tratați pentru a preveni un eveniment.

Figura 4Lex: Figura 4

6.2.3 Inhibitorii de factor Xa

Farmacologie

Singurul inhibitor selectiv al factorului Xa disponibil pentru uzul clinic este fondaparina. Este un pentazaharid de sinteză, după modelul secvenței antitrombin-binding al UFH. Exerciță o inhibiție selectivă antitrombin-mediată a factorului Xa, o inhibiție a sintezei de trombină dependentă de doză, fără inhibiția per se a moleculei de trombină. Are o biodisponibilitate de 100% în administrare subcutanată, având un timp de înjumătățire de 17 ore, de aceea putând fi administrată o dată pe zi. Este eliminată preponderent pe cale renală. Este contraindicată dacă ClCr este < 30 mL/min. Nu poate fi inactivată de către proteinele neutralizante produse prin activarea plachetară. Deoarece nu induce formarea complexelor heparină - PF4, probabilitatea de trombocitopenie indusă de heparină este mică cu fondaparină. Nu a fost raportat niciun caz de trombocitopenie indusă de heparină, chiar după utilizare extensivă în profilaxia și tratamentul tromboembolismului venos. De aceea, determinarea numărului de trombocite nu este necesară. În ACS, se recomandă o doză fixă de 2,5 mg. Nu se impune ajustarea dozei sau monitorizarea nivelului activității factorului antiXa. Fondaparina nu influențează semnificativ timpii de coagulare, precum aPTT, ACT, timpul de trombină sau protrombină.

Studiile clinice au evidențiat avantaje ale inhibitorilor de factor Xa în comparație cu UFH și HGMM în profilaxia trombozei venoase profunde în procedurile ortopedice și de chirurgie generală, la pacienții cu patologie acută și în tratamentul tromboembolismului venos. În două studii mici de fază doi, fondaparina s-a dovedit promițătoare ca un substitut pentru enoxaparină sau UFH la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST și PCI.

Efecte terapeutice

Într-un studiu dublu-orb dependent de doză cu fondaparină vs. enoxaparină la pacienții cu NSTEMI-ACS efectuat pe un lot de 1147 pacienți, 2,5 mg fondaparină s-a dovedit la fel de eficientă/sigură când a fost comparată cu 4,8 și 12 mg de fondaparină și cu 1 g/kg enoxaparină de două ori pe zi, și a fost aleasă ca doză pentru studiile subsecvente de fază trei. Fondaparina a fost testată de asemenea în studiile de fază II premergătoare PCI, în doze de 2,5 sau 5 mg vs. doza standard de heparină nefracționată și s-a dovedit a avea eficiența și siguranța comparabilă cu a UFH. În acest studiu au fost raportați trombi la cateterizare atât în grupul cu UFH cât și în cel cu fondaparină, dar cu o frecvență mai mare în grupul cu fondaparină. Nu a fost descris niciun impact asupra ratei evenimentelor clinice, inclusiv infarct miocardic periprocedural, dar studiul a subestimat diferențele semnificative în rata evenimentelor.

În studiul OASIS, 20 078 pacienți cu NSTEMI-ACS au fost randomizați și au primit 2,5 mg fondaparină s.c. o dată pe zi vs. enoxaparină 1 mg/kg s.c. de 2 ori pe zi pentru maximum 8 zile (în medie 5,2 zile vs. 5,4 zile). Eficiența primară în prevenirea decesului, infarctului miocardic sau anginei refractare la 9 zile a fost de 5,7 vs. 5,8% pentru enoxaparină vs. fondaparină (HR 1,01, 95% CI 0,90 - 1,13). Limita superioară a CI s-a situat sub limita predefinită de non-inferioritate de 1,185 (P = 0,007). Sângerările majore la fondaparină au fost jumătate comparativ cu cele la enoxaparină, 2,2% respectiv 4,1% (HR 0,52, 95% CI 0,44 - 0,61, P < 0,001) iar indicele compozit de deces, infarct miocardic, ischemie refractară sau sângerări majore a fost, de asemenea, în favoarea fondaparinei, 7,3% vs 9,0% pentru fondaparină vs. enoxaparină (HR 0,81, 95% CI 0,73 - 0,89, P < 0,001). Sângerarea majoră a fost un predictor independent de mortalitate pe termen lung, care a fost semnificativ mai redus cu fondaparină la 30 zile (2,9 vs. 3,5%, HR 0,83, 95% CI 0,71 - 0,97, P = 0,02) și la 6 luni (5,8 vs. 6,5%, HR 0,89, 95% CI 0,80 - 1,00, P = 0,05). Indicele compozit de deces, infarct miocardic sau accident vascular cerebral a fost semnificativ mai redus cu fondaparină la 6 luni (11,3 vs. 12,5%, HR 0,89, 95% CI 0,82 - 0,97, P = 0,007). Rezumând, la 30 zile, 167 pacienți au necesitat tratament pentru a evita decesul sau decesul/infarctul miocardic, și 53 pacienți au necesitat tratament pentru a evita o sângerare majoră. În populația supusă PCI, s-a constatat o rată semnificativ mai mică a complicațiilor hemoragice (inclusiv la locul de puncție) în grupul cu fondaparină vs. grupul cu enoxaparină la 9 zile, 2,3 vs. 5,1% (HR 0,45, 95% CI 0,34 - 0,59, P < 0,001). Formarea trombilor în timpul cateterismului la PCI a fost raportată în ambele grupuri, cu o rată semnificativ mai mare pentru fondaparină (vezi secțiunea 6.2.6 Anticoagularea în timpul intervenției percutanate coronariene). Conform OASIS-5, dacă se optează pentru terapie anticoagulantă cu fondaparină, aceasta ar trebui menținută până la 5 zile sau până la externare, și nu poate fi utilizată ca anticoagulant unic în timpul procedurii percutanate (vezi secțiunea 6.2.6 Anticoagularea în timpul intervenției percutanate coronariene).

6.2.4 Inhibitorii direcți ai trombinei

Farmacologie

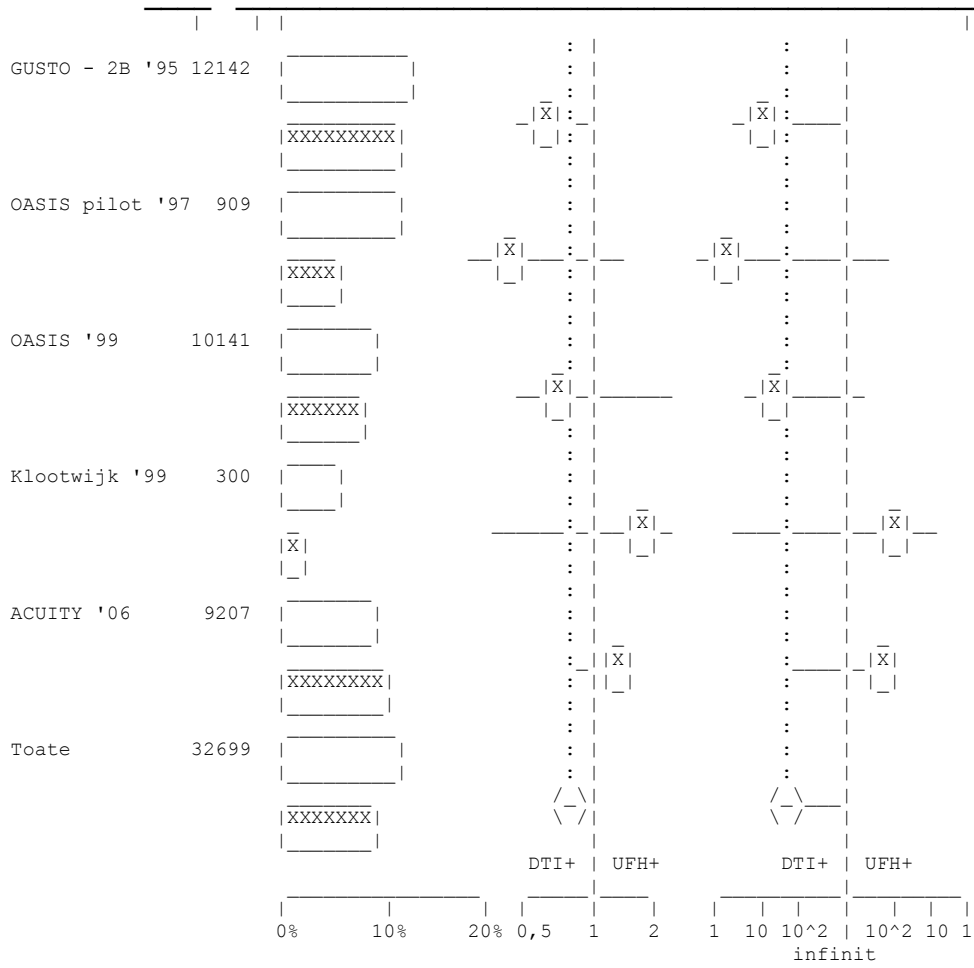
IDT se leagă direct la trombină (factorul IIa) și inhibă conversia mediată de trombină a fibrinogenului în fibrină. Ei inactivează fracțiunea legată de fibrină, ca și trombina în fază fluidă. Deoarece nu se leagă de proteinele plasmatiche, efectul anticoagulant este mai previzibil. Spre deosebire de heparină, IDT nu interacționează cu PF4. Modelul experimental este reprezentat de hirudină extrasă din *Hirudo medicinalis*. În mod curent, sunt disponibile mai multe IDT (hirudină, argatroban, bivalirudină). Hirudină și derivații ei sunt eliminați pe cale renală. Hirudina și bivalirudina prelungesc aPTT și ACT. Testele de coagulare se corelează bine cu concentrațiile plasmatiche. De aceea, aceste două teste pot fi folosite pentru a monitoriza activitatea anticoagulantă a acestora.

Efecte terapeutice

Inhibarea directă a trombinei cu hirudină administrată pe cale intravenoasă a fost comparată cu heparina nefracționată sub control aPTT în mai multe studii clinice. Într-o metaanaliză ce cuprinde toate aceste studii, s-a înregistrat o rată a evenimentelor semnificativ mai mică cu hirudină vs. heparină (Figura 5). Totuși, aceste diferențe nu au fost constante în timpul urmăririi pe termen lung. În plus, utilizarea hirudinei ca terapie primară în NSTEMI-ACS a fost asociată cu o rată înaltă de sângerare (1,7 vs. 1,3%, OR 1,28, 95% CI 1,06 - 1,55), de aceea utilizarea ei în acest scop nu a fost aprobată. S-a constatat o reducere semnificativă a ratei de evenimente adverse cardiace majore (deces, infarct miocardic sau repetarea revascularizării) prin folosirea bivalirudinei în comparație cu UFH în cadrul PCI (6,2 vs. 7,9%; OR 0,78% CI 0,62 - 0,99, P = 0,039), precum și a sângerării (3,5 vs. 9,3%; OR 0,34 95% CI 0,26 - 0,45, P < 0,001 în favoarea bivalirudinei vs. UFH) la 7 zile.

Mărime

Deces sau IM la 30 zile



Incidență
7,7 vs. 8,3%

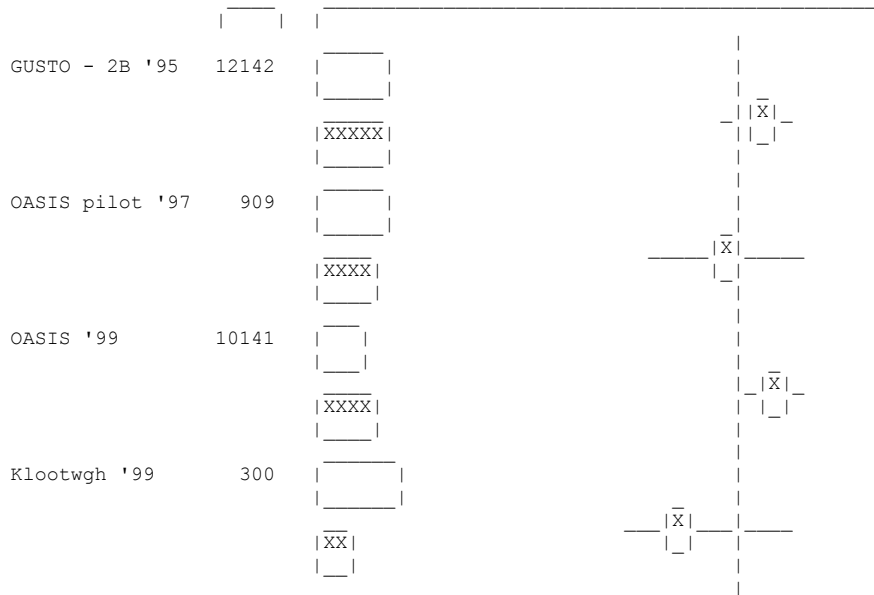
Odds ratio și
95% CI 0,93
(0,85 - 1,0)

NNT și 95% CI
175 (89 - infinite)

- continuare -

Mărime

Sângerare majoră



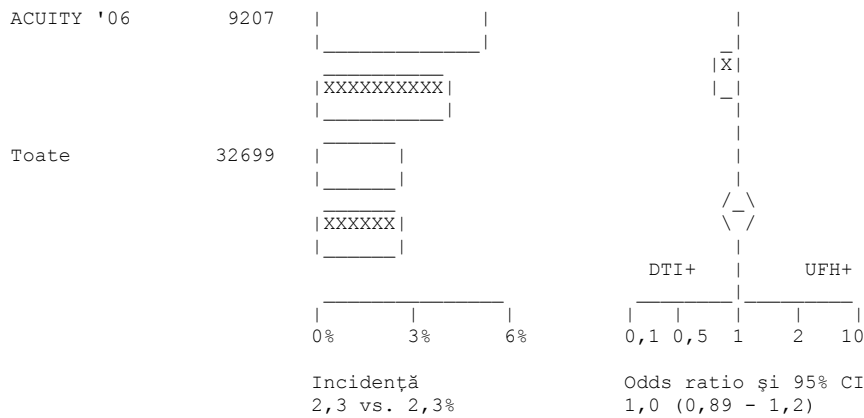


Figura 5. Decesul, infarctul miocardic și sângerările majore la 30 zile în studii randomizate ale inhibitorilor direcți ai trombinei (barele pline) vs. heparina nefracționată/heparine cu greutate moleculară mică (barele goale).

NNT = numărul de pacienți care trebuie tratați pentru a preveni un eveniment. (În studiul ACUITY, ambele brațe heparină nefracționată/heparine cu greutate moleculară mică și bivalirudina au primit inhibitori de GP IIb/IIIa. Suplimentar, endpointul compozit ischemic conține necesitatea de revascularizare neplanificată).

Figura 5Lex: Figura 5

Mai nou, bivalirudina în asociere temporară cu inhibitorii de GP IIb/IIIa s-a dovedit a fi la fel de eficientă asocierii UFH plus inhibitor GP IIb/IIIa în protecția împotriva evenimentelor ischemice în timpul PCI, dar cu o rată semnificativ mai mică a complicațiilor hemoragice (2,4% vs. 4,1%, $P < 0,001$ pentru bivalirudină vs. UFH plus inhibitori IIb/IIIa). Bivalirudina este recomandată în prezent ca o alternativă de tratament anticoagulant pentru PCI electivă de urgență. Hirudina, bivalirudina și argatrobanul au fost utilizate în tratamentul trombocitopeniei induse de heparină complicate cu evenimente trombotice.

Studiul ACUITY este un studiu randomizat, open-label, pe un lot de 13819 pacienți cu NSTEMI-ACS cu risc moderat-înalt propuși pentru strategie invazivă. Trei end-points-uri principale la 30 zile au fost predefinite, unele dintre ele incluzând componente nu foarte solide: ischemie compozită (deces de orice cauză, infarct miocardic, revascularizare neplanificată cauzată de ischemie), sângerare majoră (neasociată CABG) și net clinical outcome (ischemie compozită și sângerare majoră). În definiția sângerării majore sunt cuprinse hemoragia intracraniană sau intraoculară, hemoragie la locul de puncție, hematoamele cu diametrul peste 5 cm, scăderea nivelului hemoglobinei cu peste 4 g/dl fără a exterioriza sângerare sau cu peste 3 g/dl cu exteriorizarea sângerării, reintervenție pentru sângerare sau transfuzie. Anumite elemente incluse în definiție precum hematoamele cu diametrul peste 5 cm nu au mai fost utilizate în definiția sângerării majore.

Pacienții au fost randomizați în trei grupuri terapeutice: grupul pacienților care a primit combinația standard cu UFH sau heparină cu greutate moleculară mică și inhibitor de GP IIb/IIIa (brațul de control) ($n = 4603$), grupul care a primit bivalirudină și inhibitor de GP IIb/IIIa ($n = 4604$) și grupul care a primit doar bivalirudină ($n = 4612$). A fost predefinit un indice de non-inferioritate cu o limită de 1,25, cu scopul de a compara eficacitatea relativă a celor două brațe terapeutice vs. brațul terapeutic de control, precum indicele compozit de ischemie. În cele două brațe cu inhibitor de GP IIb/IIIa, pacienții au primit inhibitor de GP IIb/IIIa fie înainte de cateterism, fie după angiografie, dacă s-a efectuat PCI. S-a administrat clopidogrel la 62,3% dintre pacienți înainte de

PCI. Coronarografia a fost efectuată la 98,9% din pacienți, PCI la 56,3%, iar CABG la 11,1%, în timp ce 32,6% nu au beneficiat de revascularizare. Nu s-a înregistrat nicio diferență semnificativă între grupul UFH/HGMM plus inhibitor GP IIb/IIIa și combinația bivalirudină plus inhibitor GP IIb/IIIa din punct de vedere al indicelui compozit de ischemie la 30 zile (7,3 vs. 7,7%, respectiv, RR 1,07, 95% CI 0,92 - 1,23, P = 0,39), sau pentru sângerări majore (5,7 vs. 5,3%, RR 0,93, 95% CI 0,78 - 1,10, P = 0,38). Bivalirudina singură s-a dovedit a fi neinferioară heparinei standard nefracționate - heparinelor cu greutate moleculară mică plus inhibitori GP IIb/IIIa din punct de vedere al indicelui compozit de ischemie (7,8 vs. 7,3%, RR 1,08, 95% CI 0,93 - 1,24, P = 0,32 pentru bivalirudină singură vs. UFH/HGMM plus inhibitori GP IIb/IIIa), dar cu o rată semnificativ mai mică a sângerărilor majore (3,0 vs. 5,7%, RR 0,53, 95% CI 0,43 - 0,65, P < 0,001 pentru bivalirudina singură vs. UFH/HGMM plus inhibitori GP IIb/IIIa). De aceea, rata la 30 zile pentru net clinical outcome a fost semnificativ mai scăzut (10,1 vs. 11,7%, RR 0,86, 95% CI 0,77 - 0,94, P = 0,015) cu bivalirudină singură vs. UFH/HGMM plus inhibitori GP IIb/IIIa. Trebuie menționat că în studiul ACUITY, aproximativ 41% din pacienți nu au prezentat creștere de troponine. De aceea, în cele două grupuri unde UFH/HGMM sau bivalirudina au fost combinate cu inhibitori de GP IIb/IIIa, riscul de sângerare a fost crescut, fără niciun beneficiu antiischemic la pacienții cu troponină negativă, favorizând grupul pacienților care au primit doar bivalirudină. Efectele bivalirudinei ca monoterapie în ceea ce privește net clinical outcome a fost considerabil în subgrupurile prespecificate, precum pacienții care au avut teste pozitive pentru biomarkeri, cei care au beneficiat de PCI, aceia care au primit inhibitori de GP IIb/IIIa, cei care au beneficiat sau nu de coronarografie precoce. Totuși, la pacienții care nu au primit clopidogrel înainte de PCI s-a constatat o creștere excesivă a indicelui compozit de ischemie (9,1 vs. 7,1%, RR 1,29, 95% CI 1,03 - 1,63) pentru bivalirudină singură vs. UFH-HGMM plus inhibitori de GP IIb/IIIa, cu interacțiune semnificativă (P = 0,054) cu pretratamentul cu clopidogrel și efectul bivalirudinei în monoterapie. Lipsa de eficacitate la pacienții fără pretratament cu clopidogrel sugerează că o terapie potentă antiplachetară este necesară pentru PCI. Aceasta concordă cu rezultatele studiului ISAR-REACT 2 conform căruia inhibitorii de GP IIb/IIIa în asociere cu aspirina plus clopidogrelul au beneficiu la pacienții cu NSTEMI-ACS cu troponină pozitivă. Retrospectiv, limita de non-inferioritate în ceea ce privește indicele compozit de ischemie este mult prea largă și nu se identifică cu cea recomandată de autoritățile în domeniu. Reducerea riscului de sângerare în cazul terapiei cu bivalirudină în comparație cu UFH/HGMM plus inhibitori de GP IIb/IIIa a fost semnificativă în toate subgrupurile, mai puțin la pacienții supuși CABG. Reducerea riscului de sângerare prin monoterapia cu bivalirudină nu s-a translatat în urmărirea la 30 zile ca și reducere a decesului sau evenimentelor ischemice așa cum s-a arătat în studiul OASIS-5.

6.2.5 Antagoniștii vitaminei K

Antagoniștii vitaminei K au efect anticoagulant prin interferarea cu metabolismul hepatic al vitaminei K din care rezultă proteine parțial carboxilate și decarboxilate cu activitate coagulantă diminuată. Efectele terapeutice apar după 3 - 5 zile de tratament, și, de aceea, tratamentul nu este eficient în faza acută a NSTEMI-ACS. În scopul menținerii unei anticoagulari eficiente și a evitării riscului de sângerare, se monitorizează timpul de protrombină pentru un INR (internațional normalized ratio) de 2 - 3. Pentru menținerea unui nivel eficient al anticoagularii este necesară monitorizarea continuă deoarece apar interacțiuni de tip food-drug și drug-drug. Tratamentul cu antagoniști ai vitaminei K, și, în mod special, asocierea acestora cu aspirină s-a dovedit mai eficientă decât aspirina singură în prevenția pe termen lung a decesului, reinfarctizare și accident vascular cerebral, dar cu un preț crescut al riscului de sângerare. Eficacitatea crescută și siguranța combinației antagoniști ai vitaminei K plus aspirină sunt obținute doar în cazul unei compliance adecvate. În era actuală a combinației aspirină-clopidogrel pentru NSTEMI-ACS, antagoniștii de vitamina K sunt

utilizați special în cazul în care există și alte indicații de anticoagulare orală, precum fibrilația atrială sau după implantarea de proteze valvulare mecanice.

Terapia antitrombotică optimală post-PCI, de exemplu la pacienții cu fibrilație atrială, rămâne a fi definită. Administrarea de aspirină și clopidogrel la pacienții ce primesc deja antagoniști ai vitaminei K crește riscul de sângerare, în timp ce temporizarea administrării terapiei antiplachetare crește riscul evenimentelor trombotice, și, în mod particular în cazul implantării unui stent. Întreruperea administrării antagoniștilor de vitamina K crește riscul evenimentelor tromboembolice. Nu există date derivate din studii clinice care să stabilească tratamentul optim al acestor pacienți iar fezabilitatea acestor studii este discutabilă. De aceea, deciziile terapeutice se iau pe baza datelor individuale și trebuie să ia în calcul factori cheie, inclusiv riscurile de sângerare și tromboembolice. Pe baza experienței din practică, se pare că asocierea anti-agregantelor plachetare și antagoniștilor de vitamina K determină doar o creștere modestă a riscului de sângerare la pacienții vârstnici, determinând un control riguros al INR (vezi secțiunea 6.3.4 Rezistența la agenții antiplachetari/interacțiuni medicamentoase pentru asocierea unui antagonist de vitamina K și terapia duală antiplachetară). La pacienții cu NSTEMI-ACS în tratament cu antagoniști de vitamina K, inițierea anticoagulantelor recomandate în timpul fazei acute (UFH, HGMM, fondaparină, bivaliradină) trebuie temporizată cât timp nu se cunoaște valoarea INR și nu trebuie începută atât timp cât INR nu este < 2. Administrarea de vitamina K pentru anularea efectului anticoagulant nu este recomandată decât dacă este necesar pentru complicațiile hemoragice.

6.2.6 Anticoagularea în timpul PCI pentru sindroamele coronariene acute fără supradenivelare de segment ST

Inhibarea plachetară cu aspirină și anticoagularea sistemică cu heparină nefracționată este metoda standard. Recomandările actuale, bazate pe dovezi empirice, sunt de administrare a heparinei nefracționate în bolus intravenos de 100 UI/kg sau 50 - 60 UI/kg dacă se administrează inhibitori de GP IIb/IIIa. Eficacitatea heparinei se monitorizează prin ACT. Totuși, relația dintre ACT și rata evenimentelor clinice, precum și utilitatea reală a monitorizării prin ACT rămân controversate.

Inhibarea directă a trombinei cu bivaliradină și perfuzia temporară cu inhibitor de GP IIb/IIIa s-a dovedit cel puțin la fel de eficientă și asociată cu un risc mai mic de sângerare decât heparină nefracționată/heparină cu greutate moleculară mică plus inhibitori de GP IIb/IIIa. În plus, bivaliradina în timpul PCI a fost testată în comparație cu heparină nefracționată/heparină cu greutate moleculară mică sau bivalirudina plus inhibitor de GP IIb/IIIa în studiul ACUITY. Așa cum a fost menționat anterior, s-a constatat o reducere semnificativă a riscului de sângerare pentru bivalirudina în monoterapie în comparație cu heparină nefracționată/heparină cu greutate moleculară mică sau bivalirudina asociată cu inhibitor de GP IIb/IIIa, dar cu o rată semnificativ mai mare de evenimente ischemice la pacienții fără tratament anterior cu clopidogrel.

Deoarece majoritatea datelor și dovezilor prePCI au fost colectate în contextul utilizării heparinei nefracționate și bivalirudinei, inclusiv în NSTEMI-ACS, ambele medicamente sunt recomandate ca primă alegere dacă pacientul este supus coronarografiei de urgență fiind la risc de deces sau din cauza ischemiei refractare și sau anginei (vezi secțiunea 9 Strategii de management).

Heparinele cu greutate moleculară mică au fost utilizate prePCI, dar majoritatea datelor sunt obținute cu enoxaparină. Până recent, din cauza lipsei studiilor clinice, s-a recomandat adăugarea heparinei nefracționate la pacienții ce au primit enoxaparină și care urmează a efectua PCI. Date mai recente sugerează că nu este nevoie de suplimentare cu UFH dacă PCI este efectuată în 6 - 8 ore de la ultima doză de enoxaparină administrată subcutanat. După 6 - 8 ore, este recomandată o doză suplimentară de enoxaparină în bolus iv 0,3 mg/kg. Enoxaparina (1 mg/kg de două ori pe zi) a fost comparată cu heparina nefracționată ca agent antitrombotic prePCI la 4687

pacienți cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST în studiul SYNERGY. Nu s-a constatat nicio diferență de prognostic în timpul sau după PCI, indiferent de medicamentul utilizat (heparina nefracționată sau enoxaparina). Totuși, s-a constatat o tendință la sângerare excesivă (sângerare majoră TIMI neasociată cu CABG) cu enoxaparina când aceasta a fost comparată cu heparina nefracționată, posibil agravată după randomizare prin asociere cu terapia antitrombotică. Un studiu recent (STEEPLE) ce a inclus 3258 pacienți ce au efectuat PCI electivă a arătat că dozele mai mici de enoxaparină pot fi avantajoase din punct de vedere al ratei mai mici de sângerare.

Enoxaparina și fondaparina au fost utilizate în prePCI la 6239 pacienți în studiul OASIS-5. S-a constatat un risc semnificativ de complicații la locul puncției cu enoxaparină față de fondaparină (8,1 vs. 3,3% RR 0,41, 95% CI 0,33 - 0,51, $P < 0,001$). Tromboza prin cateterism a fost mai des observată la fondaparină (0,4 vs. 0,9%, RR 2,25, 95% CI 1,64 - 7,84, $P = 0,001$ pentru enoxaparină vs. fondaparină). Conform protocolului în studiul OASIS-5, pacienții care au fost supuși coronarografiei la mai mult de 6 ore de la ultima doză de enoxaparină, au primit o doză suplimentară de heparină nefracționată. În grupul cu fondaparină, nu s-a administrat doza suplimentară de heparină nefracționată. Acest lucru probabil că a determinat un efect protectiv împotriva formării trombilor în grupul pacienților care a primit enoxaparină. Excesul de formare a trombilor indusă de cateterism nu a avut niciun impact asupra ratei complicațiilor legate de PCI (8,6 vs. 9,5%, RR 1,11 95% CI 0,94 - 1,29, $P = 0,21$) pentru enoxaparină vs. fondaparină și niciun impact asupra evenimentelor clinice la 9 zile. Complicațiile periprocedurale, constând în deces, infarct miocardic, accident vascular cerebral și sângerare majoră au fost semnificativ mai frecvente cu enoxaparină în comparație cu fondaparină (20,6 vs. 16,6%, RR 0,81, 95% CI 0,73 - 0,90, $P = 0,001$) la 9 zile, dar și la 30 zile (11,7 vs. 9,5%, RR 0,81, 95% CI 0,70 - 0,93, $P = 0,004$ pentru enoxaparină vs. fondaparină).

Fondaparina a fost utilizată, de asemenea în pre-intervenție coronariană precutanată în studiile ASPIRE și OASIS-6 în completarea OASIS-5. Formarea trombilor la cateterism a fost raportată în timpul intervenției coronariene precutanate primare la pacienții cu infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST în studiul OASIS-6. Formarea trombilor la cateterism a fost eliminată prin administrarea heparinei nefracționate înainte sau în timpul intervenției coronariene precutanate. Asocierea heparinei nefracționate la fondaparină nu a crescut riscul hemoragic în cadrul OASIS-5, dar sunt necesare mai multe date pentru a confirma siguranța acestei asocieri. Până la obținerea de noi date, o doză standard de heparină nefracționată (50 - 100 UI/kg bolus) este necesară în asociere cu fondaparina în momentul intervenției coronariene precutanate, în cazul în care fondaparina a fost inițiată înainte de procedură.

Recomandări pentru anticoagulare

- Anticoagularea este recomandată tuturor pacienților în asociere cu terapia antiagregantă (I-A).

- Alegerea terapiei anticoagulante trebuie făcută ținând cont atât de evenimentele ischemice, cât și de riscul hemoragie (I-B) (vezi de asemenea secțiunile 7.1 Complicații hemoragice, 8.4 Boala renală cronică și 8.5 Anemia).

- Sunt disponibile mai multe substanțe anticoagulante, și anume: heparina nefracționată, heparinele cu greutate moleculară mică, fondaparina și bivalirudina. Alegerea depinde de strategia inițială (vezi secțiunea 9 Strategii de management: metode invazive de urgență, precoce sau strategii conservatoare) (I-B).

- În abordarea invazivă de urgență, heparina nefracționată (I-C), enoxaparina (IIa-B) sau bivalirudina (I-B) trebuie inițiată imediat.

- Într-o situație mai puțin urgentă, unde se discută între abordarea intervențională precoce și tratamentul conservator, se vor avea în vedere următoarele (vezi secțiunea 9 Strategii de management):

- Fondaparina este recomandată pe baza profilului favorabil de eficiență-siguranță (I-A) (vezi secțiunile 6.2.3 Inhibitorii factorului Xa și 7.1 Complicații hemoragice).
- Enoxaparina cu un profil mai puțin favorabil eficiență/siguranță comparativ cu fondaparina, ar trebui utilizată doar dacă riscul de sângerare este scăzut (IIa-B).
- Deoarece profilul eficiență/siguranță al heparinelor cu greutate moleculară mică (altele decât enoxaparina) sau al heparinei nefracționate raportat la fondaparină este necunoscut, acestea nu pot fi recomandate înaintea fondaparinei (IIa-B).
- În cadrul intervenției coronariene precutaneate, anticoagularea trebuie menținută atât timp cât pacientul primește terapie anticoagulantă cu heparină nefracționată (I-C), enoxaparină IIa-B) sau bivalirudină (I-B), în timp ce doze standard suplimentare de heparină nefracționată (50 - 100 UI/kg bolus) sunt recomandate dacă anticoagularea se face cu fondaparină (IIa-C).
- Anticoagularea poate fi întreruptă în 24 ore după procedura invazivă (IIa-C). Dacă abordarea este conservativă, fondaparina, enoxaparina sau alte heparine cu greutate moleculară mică pot fi menținute până la externare (I-B).

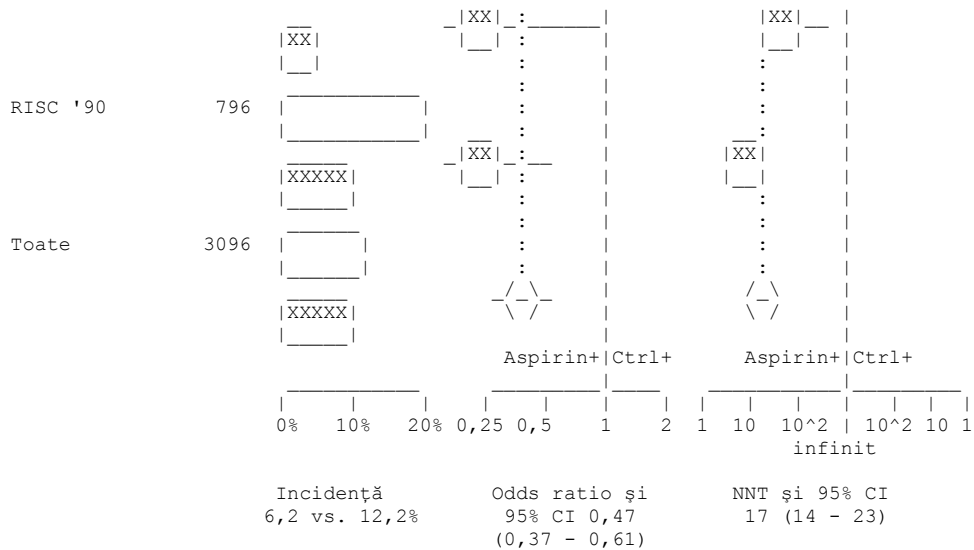
6.3 Agenții antiplachetari

Activarea plachetară joacă un rol important în cadrul sindroamelor coronariene acute fără supradenivelare de segment ST. După prezentare, odată ce diagnosticul a fost confirmat, se impune tratamentul imediat cu medicamente antiplachetare. Activarea plachetară trebuie considerată nu doar în contextul acut al rupturii plăcii, dar și ca un participant ulterior la evenimentele aterotrombotice la pacienții cu fenomene inflamatorii la nivelul peretelui arterial și la nivelul circulației sistemice. Din acest motiv, terapia antiplachetară este necesară atât pentru evenimentul acut, cât și ulterior. Trei mecanisme complementare contribuie la efectul antiplachetar: inhibiția ciclooxygenazei (COX)-1 prin aspirină, inhibiția adenozin difosfatului responsabil de agregarea plachetară cu ajutorul thienopiridinelor (ticlopidina și clopidogrelul) și inhibiția GP IIb/IIIa (tirofibanul, eptifibatida, abciximabul).

6.3.1. Acidul acetilsalicilic (aspirina)

Aspirina inhibă ireversibil COX-1 din trombocite și în felul acesta limitează formarea tromboxanului A2 și astfel este inhibată agregarea plachetară. Trei studii clinice au demonstrat cu tărie că aspirina scade mortalitatea și riscul de infarct miocardic la pacienții cu angină instabilă. Într-o metaanaliză a Antithrombotic Trialist Collaboration, s-a demonstrat o reducere cu 46% a riscului de evenimente vasculare. Această metaanaliză a arătat că 75 - 150 mg aspirină a fost la fel de eficientă precum dozele mai mari. Nu a fost demonstrată nicio legătură puternică între doză și eficiență. Sunt recomandate doze inițiale de 160 - 325 mg de aspirină mestecată, non-absorbabilă, până ce apare inhibiția COX-1. Într-o altă metaanaliză ce cuprinde 4 studii, reducerea ratei de evenimente vasculare a fost de 53% (figura 6). Aspirina intravenoasă este o altă modalitate de administrare a aspirinei, dar care nu a fost validată prin studii clinice.





- continuare -

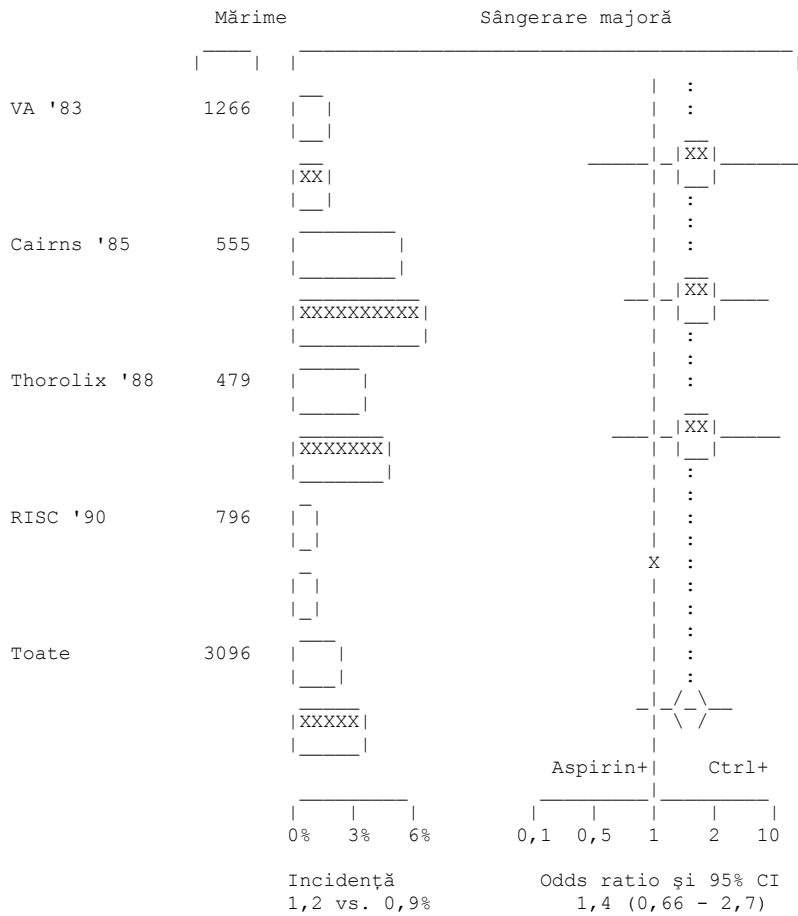


Figura 6. Decesul, infarctul miocardic și sângerările majore la sfârșitul medicației de studiu în patru studii randomizate cu aspirină (barele pline) vs. control (barele goale).

NNT = numărul de pacienți care trebuie tratați pentru a preveni un eveniment.

Figura 6Lex: Figura 6

Cea mai des întâlnită reacție adversă la aspirină este intoleranța gastrointestinală, raportată la 5 - 40% din pacienții tratați cu aspirină. Sângerarea gastrointestinală apare

la utilizarea dozelor mai mari. În studiul CAPRIE, rata de sângerare gastrointestinală ce a determinat întreruperea terapiei cu aspirină a fost de 0,93%. Hipersensibilitatea (alergia) la aspirină este rară, dar prevalența ei depinde de manifestările clinice. Desensibilizarea poate fi o opțiune la pacienții selecționați. Cel mai frecvent apar manifestări ale tractului respirator exacerbate de aspirină. Rash-ul indus de aspirină sau manifestările dermatologice apar la 0,2 - 0,7% din populația generală. Reacții mai grave precum șocul anafilactic apar extrem de rar.

În studiul CURE, aspirina a fost administrată în asociere cu clopidogrelul în doze de la 75 mg la 325 mg. Incidența sângerărilor majore a crescut proporțional cu doza de aspirină, atât la pacienții tratați cu aspirină în monoterapie, cât și la cei ce au primit asociere de aspirină cu clopidogrel. Riscul de sângerare a fost minim cu doze de aspirină de maxim 100 mg, și nu s-a demonstrat o eficiență superioară cu doze mai mari de aspirină.

6.3.2 Thienopiridinele

Atât ticlopidina, cât și clopidogrelul sunt antagoniști ai receptorilor ADP, care blochează activarea plachetelor mediată de ADP prin inhibarea specifică a receptorului P2Y₁₂. La pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST, ticlopidina a fost cercetată într-un singur studiu, unde s-a constatat o reducere semnificativă cu 46% a mortalității și riscului de infarct miocardic la 6 luni. Totuși, ticlopidina nu este utilizată datorită riscului potențial de efecte adverse, în mod particular gastrointestinale, riscului de neutropenie și trombocitopenie, precum și de instalare lentă a efectului antiplachetar. Ca o consecință, ticlopidina a fost înlocuită cu clopidogrelul.

În studiul CURE, clopidogrelul a fost administrat pentru 9 - 12 luni în asociere cu aspirina (75 - 325 mg) vs. aspirina singură la 12562 pacienți cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST. Pacienții au primit placebo sau o doză de încărcare de 300 mg clopidogrel urmată de 75 mg zilnic, alături de terapia convențională. În brațul pacienților tratați, s-a constatat o reducere semnificativă a riscului de deces din cauze cardiovasculare, infarct miocardic non-fatal sau accident vascular cerebral (9,3 vs. 11,4%, RR 0,80, 95% CI 0,72 - 0,90, P < 0,001). Reducerea riscului de infarct miocardic a fost semnificativă și s-a constatat o tendință de scădere a riscului de deces și accident vascular cerebral. Reducerea riscului a fost apreciabilă la nivelul tuturor grupelor de risc (risc scăzut, moderat sau înalt) și la nivelul tuturor subseturilor de pacienți (vârștnici, modificări ale segmentului ST, cu sau fără dinamică enzimatică, diabetici). Beneficiul a fost precoce, cu o reducere de 34% a decesului de cauză cardiovasculară, infarct miocardic, accident vascular cerebral sau ischemie severă la 24 ore în grupul pacienților tratați cu clopidogrel (1,4 vs. 2,1%, OR 0,66, 95% CI 0,51 - 0,86, P < 0,001) și pe o perioadă de studiu de 12 luni. În prezentările nonacute, alte două studii mari au testat clopidogrelul vs. aspirină și clopidogrelul plus aspirină vs. placebo plus aspirină. În studiul CAPRIE, clopidogrelul în doză de 75 mg o dată pe zi a fost comparat cu aspirina în doză de 325 mg o dată pe zi pe o populație de 19185 pacienți cu boală aterosclerotică documentată, manifestată ca accident vascular cerebral ischemic recent, infarct miocardic recent sau boală arterială periferică simptomatică. Perioada medie de urmărire a fost de 23 luni. S-a observat o reducere semnificativă a riscului relativ de 8,7% în favoarea clopidogrelului vs. aspirină (95% CI 0,3 - 16,5, P = 0,043). Nu s-au constatat diferențe semnificative ale ratei sângerărilor majore, și în mod particular ale sângerărilor gastrointestinale sau intracraniene.

Studiul CHARISMA a cuprins 15603 pacienți, dintre care 12153 cu boală cardiovasculară documentată, 10,4% având antecedente de infarct miocardic. În acest studiu, clopidogrelul a fost asociat aspirinei în doză mică (75 - 160 mg zilnic). Nu s-a constatat nicio în ceea ce privește endpoint-ul primar (deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic sau accident vascular cerebral). În subgrupurile predefinite de

pacienți, cu boală cardiovasculară documentată, indicele compozit a fost semnificativ redus cu terapie antiplachetară dublă, în comparație cu aspirina (6,9 vs. 7,9%, RR 0,88, 95% CI 0,77 - 0,99, P = 0,046). În studiul GUSTO s-a constatat o creștere nesemnificativă a riscului de complicații hemoragice majore (1,7 vs. 1,3%, RR 1,25, 95% CI 0,97 - 1,61, P = 0,09). Deși tratamentul cu clopidogrel nu a fost recomandat pe termen lung întregului spectru de pacienți investigați în cadrul studiului CHARISMA, analizele subsidiare au arătat că beneficiile depășesc riscurile printre pacienții cu boală cardiovasculară documentată.

Există date limitate asupra asocierii aspirinei, clopidogrelului și inhibitorilor GP IIb/IIIa în cadrul sindroamelor coronariene acute fără supradenivelare de segment ST. În studiul CURE, necesitatea utilizării inhibitorilor de GP IIb/IIIa a fost considerată ca un marker al eficienței antiischemice a terapiei. În acest context, 5,9% dintre pacienți au primit inhibitori ai GP IIb/IIIa în asocierie cu aspirina și clopidogrelul față de 7,2% în grupul placebo (RR 0,82, 95% CI 0,72 - 0,93, P = 0,003). Nu există date asupra siguranței și eficienței acestei triple asocieri. Tripla terapie antiplachetară s-a dovedit superioară în prevenția evenimentelor ischemice fără ca siguranța să fie afectată în analize post hoc ale studiilor PCI și în studiul ISAR-REACT-2 (vezi secțiunea 6.3.3 Inhibitorii receptorilor GP IIb/IIIa). Inhibitorii mai noi ai receptorului P2Y12, cu o afinitate superioară și cu o instalare mai rapidă a efectului sunt sub evaluare la ora actuală (de exemplu prasugrel, cangrelor, AZD 6140).

Riscul de sângerare

În studiul CURE, s-a constatat o creștere a ratei de sângerări majore la pacienții tratați cu clopidogrel (3,7 vs. 2,7%, RR 1,38, 95% CI 1,13 - 1,67, P = 0,001), dar cu o creștere nesemnificativă a ratei sângerărilor amenințătoare de viață și a celor fatale. Ratele de sângerare au fost mai mari la pacienții care au fost supuși CABG, dar acestea au fost la limita semnificației la 912 pacienți care au fost supuși intervenției chirurgicale la mai puțin de 5 zile după întreruperea tratamentului cu clopidogrel (9,6 vs. 6,3%, RR 1,53, 95% CI 0,97 - 2,40, P = 0,06). Pentru acei pacienți la care întreruperea tratamentului cu clopidogrel s-a făcut la mai mult de 5 zile înaintea intervenției, nu s-a constatat o creștere a riscului de sângerare. Nu se cunoaște un antidot pentru clopidogrel sau alți antagoniști ai receptorilor ADP (vezi secțiunea 7.1 Complicații hemoragice).

Cu toate acestea, la nivelul întregii populații studiate, beneficiile tratamentului cu clopidogrel, inclusiv la pacienții supuși revascularizării atât prin angioplastie, cât și prin CABG, au fost superioare riscului de sângerare și, raportat la 1000 pacienți, au constat în reducerea decesului, a infarctului miocardic și accidentului vascular cerebral la 21 pacienți, cu prețul transfuziei sangvine la 7 pacienți și a sângerărilor amenințătoare de viață la 4 pacienți.

În concluzie, beneficiile terapiei cu clopidogrel depășesc riscurile în cazul tuturor pacienților cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST, inclusiv la pacienții supuși CABG. Riscul de sângerare excesivă la pacienții ce vor fi supuși revascularizării prin CABG poate fi diminuat și chiar eliminat prin întreruperea clopidogrelului cu 5 zile înaintea intervenției. Totuși, nu s-a investigat dacă aceasta determină creșterea ratei complicațiilor în timpul revascularizării.

Doza și perioada de administrare a clopidogrelului

Într-o serie de studii s-au folosit doze mai mari de încărcare cu clopidogrel (de obicei 600 mg) și s-a dovedit că aceste doze determină o inhibiție mai rapidă a agregării plachetare în comparație cu doza de încărcare de 300 mg. Cu toate acestea, niciun studiu la scară largă nu a testat doze mari de clopidogrel în sindroamele coronariene acute fără supradenivelare de segment ST. Oricum, experiența acumulată în alte condiții clinice a arătat că inhibarea mai rapidă a antiagregării plachetare cu doze mari

de încărcare (> 600 mg) este mai eficientă în reducerea endpoint-urilor clinice. Dovezile definitive ale raportului risc beneficiu rămân a fi stabilite de studiile clinice pe scară largă.

Pretratamentul cu clopidogrel la pacienții neselectați înainte de angiografie determină rezultate mai bune ale PCI. Amânarea administrării clopidogrelului până la cunoașterea anatomiei coronariene la pacienții supuși coronarografiei precoce, nu se bazează pe dovezi. Avantajul acestei abordări este de a evita riscul de sângerare la pacienții ce vor fi supuși ulterior revascularizării chirurgicale. Totuși această situație este rar întâlnită, și, de obicei, intervenția chirurgicală se efectuează după câteva zile. De aceea, amânarea tratamentului cu clopidogrel până după angiografie nu este recomandată, din cauza ratei crescute de evenimente care se produc în faza precoce la pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST. La pacienții la care nu poate fi administrat clopidogrelul înainte de PCI, se recomandă administrarea de inhibitori ai GP IIb/IIIa.

Recomandări pentru terapia antiplachetară orală (tabelul 6)

- Aspirina este recomandată tuturor pacienților cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST, fără contraindicații, într-o doză inițială de încărcare de 160 - 325 mg (non-enterică) (I-A), cu o doză de întreținere de 75 - 100 mg pe termen lung (I-A).

- Clopidogrelul în doză de încărcare de 300 mg, administrată imediat, urmată de o doză de întreținere de 75 mg pe zi, este recomandată tuturor pacienților (I-A). Clopidogrelul trebuie administrat timp de 12 luni, cu excepția cazurilor în care există un risc crescut de sângerare (I-A).

- Pacienților cu contraindicații la tratamentul cu aspirină, trebuie să li se administreze clopidogrel în locul aspirinei (I-B).

- Pacienții care vor fi supuși unei proceduri invazive/PCI li se va administra o doză de 600 mg clopidogrel pentru o inhibiție plachetară mai rapidă (IIa-B).

- La pacienții în tratament cu clopidogrel și care vor fi supuși revascularizării prin CABG, intervenția va fi amânată cu 5 zile, timp în care se întrerupe administrarea de clopidogrel dacă, clinic este posibil (IIa-C).

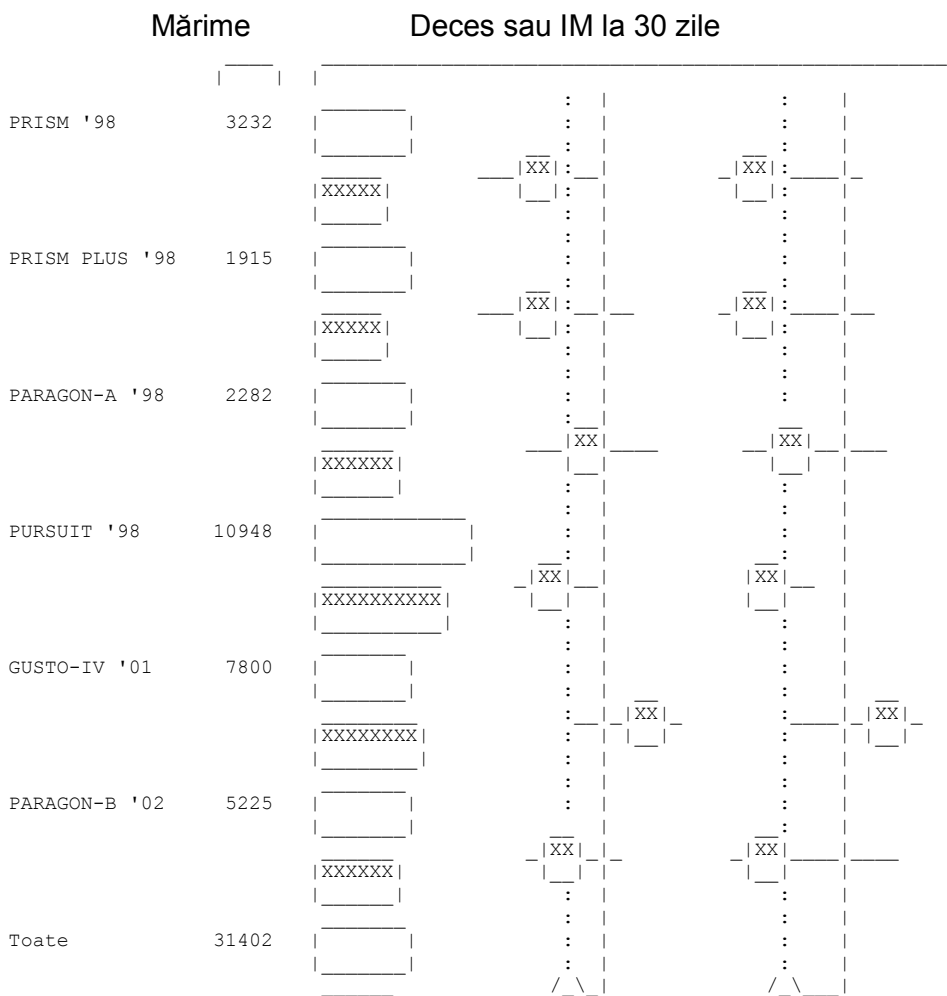
Tabelul 6. Utilizarea clinică a tratamentului antitrombotic	
Tratamentul antiplachetar oral	
Aspirina în doza inițială de 160 - 325 mg non-enterică, urmată de 75 - 100 mg o dată pe zi	
Clopidogrel 75 mg pe zi, după o doză de încărcare de 300 mg (600 mg când se dorește instalarea rapidă a efectului)	
Anticoagulante	
Fondaparina*a) 2,5 mg pe zi	
Enoxaparina*a) 1 mg/kg subcutanat la 12 ore	
Dalteparina*a) 120 UI/kg la 12 ore	
Nadroparina*a) 86 UI/kg la 12 ore	
Heparina nefracționată bolus iv 60 - 70 U/kg (maxim 5000 UI), urmată de perfuzie 12 - 15 UI/kg (maxim 1000 UI/h) ajustată pentru aPTT de 1,5 - 2,5 ori mai mare decât controlul	
Bivalirudina*a) bolus iv de 0,1 mg/kg, apoi perfuzie de 0,25 mg/kg/h.	
Suplimentar, bolus iv 0,5 mg/kg și creșterea debitului perfuziei la 1,75 mg/kg/h înainte de PCI	
Inhibitori GP IIb/IIIa*a)	
Abciximab bolus iv 0,25 mg/kg, urmat de piv 0,125 micrograme/kg/min (maxim 10 micrograme/min) pentru 12 - 24 ore	
Eptifibatida 180 micrograme/kg bolus iv (al 2-lea bolus după 10 min în caz de PCI), urmat de perfuzie 2 micrograme/kg/min pentru 72 - 96 ore	
Tirofiban 0,4 micrograme/kg/min iv în 30 min, urmat de perfuzie 0,10 micrograme/kg/min pentru 48 - 96 ore. Un regim cu doze superioare (25 micrograme/kg bolus, apoi perfuzie cu 0,15 micrograme/kg/min pentru 18 ore) este testat în studiile clinice.	

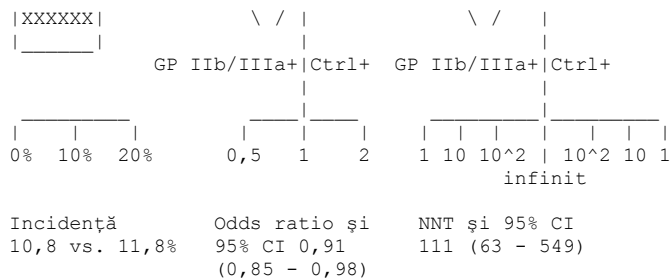
*a) Vezi boala renală cronică pentru reguli de administrare în caz de insuficiență renală.

6.3.3 Inhibitorii receptorilor GP IIb/IIIa

Trei inhibitori ai GP IIb/IIIa au fost aprobați pentru utilizarea practică, și anume abciximab, eptifibatidă și tirofiban. Ei blochează calea comună finală a activării plachetare legându-se la fibrinogen, și, în condiții de stres parietal crescut, de factorul von Willebrand, inhibând în felul acesta agregarea plachetelor activate. Abciximabul este un fragment de anticorp monoclonal, eptifibatida este o peptidă ciclică, iar tirofibanul un inhibitor peptido-mimetic. Studiile clinice cu inhibitori orali ai GP IIb/IIIa au fost oprite din cauza excesului de evenimente ischemice și hemoragice.

Rezultatele obținute prin utilizarea inhibitorilor GP IIb/IIIa diferă în funcție de cum aceștia au fost utilizați în strategiile conservative sau invazive. O metaanaliză ce a cuprins 31402 pacienți cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST tratați cu inhibitori de GP IIb/IIIa a arătat o reducere semnificativă cu 9% a riscului de deces și infarct miocardic la 30 zile (11,8 vs. 10,8%, OR 0,91, 95% CI 0,84 - 0,98, P = 0,015). Reducerea riscului a fost apreciabilă în subgrupe multiple și în mod particular în grupele situate la risc înalt (pacienți diabetici, subdenivelare de segment ST, pacienți cu troponină pozitivă) și la pacienții supuși angioplastiei în cursul internării inițiale. Inhibitorii GP IIb/IIIa sunt lipsiți de efect la pacienții cu troponină negativă și la femeii. Totuși, cei mai mulți pacienți au avut troponină negativă, iar femeile cu creștere de troponine au avut același beneficiu cu bărbații. Utilizarea inhibitorilor de GP IIb/IIIa a fost asociată cu creșterea ratei complicațiilor hemoragice majore, dar nu s-a constatat creșterea ratei sângerărilor intracraniene (figura 7).





- continuare -

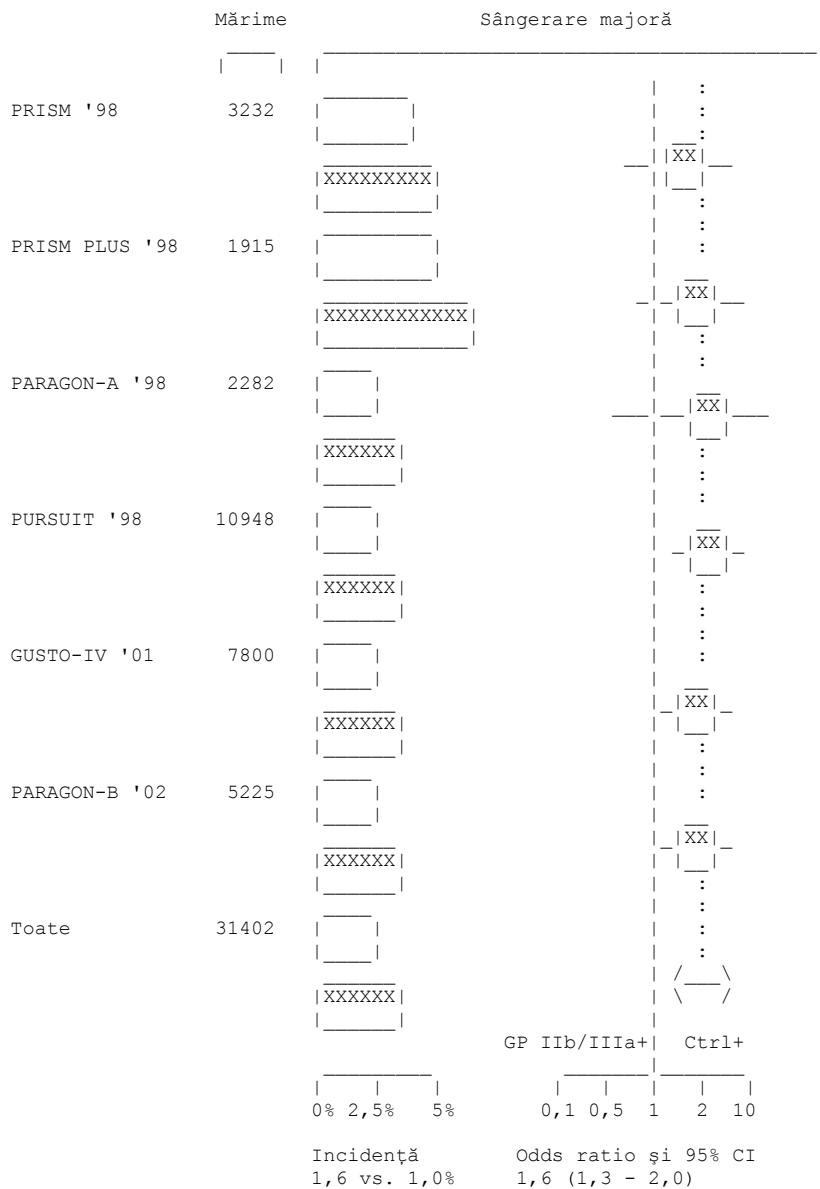


Figura 7. Decesul, infarctul miocardic și sângerările majore la 30 zile în studii randomizate cu inhibitori de GP IIb/IIIa (barele pline) vs. control (barele goale) în strategia conservativă.

NNT = numărul de pacienți care trebuie tratați pentru a preveni un eveniment.

Figura 7Lex: Figura 7

Rezultatele utilizării inhibitorilor GP IIb/IIIa la pacienții inițial tratați medicamentos, supuși apoi PCI, au fost obținute dintr-o metaanaliză pe un lot de 29570 pacienți. A fost confirmată o reducere a riscului de 9%, dar beneficiul a fost nesemnificativ la pacienții tratați strict medicamentos și care au primit inhibitori GP IIb/IIIa vs. placebo, cu o rată a mortalității și infarctului miocardic la 30 zile 9,3 vs. 9,7% (OR 0,95, 95% CI 0,86 - 1,04, P = 0,27). Singurul beneficiu semnificativ a fost constatat când inhibitorii GP IIb/IIIa au fost menținuți în timpul PCI (10,5 vs. 13,6%, OR 0,74, 95% CI 0,57 - 0,96, P = 0,02). Aceste date vin să confirme rapoartele anterioare care au arătat o reducere a riscului de evenimente ischemice la pacienții care au primit inhibitori GP IIb/IIIa înainte de PCI. La pacienții diabetici, o metaanaliză a arătat o reducere semnificativă a ratei mortalității la 30 zile prin utilizarea inhibitorilor GP IIb/IIIa, și în mod particular când acești pacienți au fost supuși PCI. Aceste date au venit să confirme datele preexistente.

Abciximab. Abciximabul a fost testat în studiul GUSTO-4-ACS. În acest studiu au fost descurajate abordarea invazivă și revascularizarea în timpul fazei acute. Șapte mii de pacienți tratați cu aspirină și heparină nefracționată au fost randomizați într-unul din următoarele trei regimuri terapeutice: placebo, abciximab bolus și perfuzie 24 ore sau abciximab bolus și perfuzie 48 ore. Nu s-a constatat niciun beneficiu semnificativ în cele două grupe tratate cu abciximab, raportându-se un risc crescut de sângerare. Trombocitopenia (definită ca scăderea trombocitelor < 50000/mmc) a apărut la 1,5% din pacienții tratați cu abciximab vs. 1% la pacienții ce au primit placebo. Din aceste motive, abciximabul nu este recomandat la pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST, cu excepția momentului PCI (așa cum este discutat în continuare).

Eptifibatida. În studiul PURSUIT, 10948 pacienți au fost înrolați și randomizați în trei brațe. Asociat tratamentului convențional ce a inclus aspirina și heparină nefracționată, pacienții au fost randomizați în: placebo sau 2 grupe cu regimuri diferite de perfuzie cu eptifibatidă, după ce inițial au primit un bolus identic. Doza mai mică de eptifibatidă a fost abandonată din cauza lipsei de eficiență. A fost comparat regimul cu doza mare de eptifibatidă vs. placebo. S-a constatat o reducere semnificativă la 30 zile a indicelui compozit de deces sau infarct miocardic non-fatal (14,2 vs. 15,7% eptifibatidă vs. placebo, P = 0,04). Beneficiul s-a menținut la 6 luni. Beneficiul s-a obținut cu prețul unui risc TDVII crescut de sângerare (10,6 vs. 9,1%, P = 0,02), dar fără o creștere a riscului de sângerare intracraniană. Trombocitopenia (definită ca scăderea numărului de trombocite < 100000/mmc sau scăderea < 50% a valorii de bază) s-a constatat în rate similare în ambele brațe terapeutice (6,8 vs. 6,7% eptifibatidă vs. placebo). Rata de trombocitopenie semnificativă (< 20000 mmc) a fost scăzută în ambele brațe (0,2 vs. < 0,1% eptifibatidă vs. placebo, P = NS).

Tirofibanul. Tirofibanul a fost testat în două studii randomizate diferite. În studiul PRISM, 3231 pacienți cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST au fost randomizați primind fie tirofiban, fie heparină nefracționată pentru 48 ore. S-a observat o reducere semnificativă a indicelui compozit de deces, infarct miocardic sau ischemie refractară la 48 ore și menținută la 30 zile, dar nu și după aceea (3,8 vs. 5,6%, RR 0,67, 95% CI 0,48 - 0,92, P = 0,01 la 48 ore). Rata trombocitopeniei (definită ca scădere a trombocitelor < 90000/mmc) a fost semnificativ mai frecventă cu tirofiban decât cu heparină nefracționată (1,1 vs. 0,4%, P = 0,04).

În studiul PRISM-PLUS, 1915 pacienți la risc mai înalt comparativ cu studiul PRISM au fost randomizați în trei brațe diferite: tirofiban, tirofiban plus heparină nefracționată și heparină nefracționată. La scurt timp de la începerea administrării, brațul cu tirofiban a fost întrerupt din cauza efectelor adverse. S-a constatat o reducere semnificativă a riscului de deces, infarct miocardic și ischemie miocardică refractară la 7 zile (12,9 vs.

17,9%, RR 0,68, 95% CI 0,53 - 0,88, P = 0,004) care s-a menținut la 30 zile și la 6 luni în grupul cu heparină nefracționată plus tirofiban, când a fost comparat cu grupul cu heparină nefracționată. Sângerările majore (conform criteriilor TIMI) nu au fost mai semnificative statistic în grupul ce a primit tirofiban, în ciuda unei tendințe de creștere a riscului de sângerare (1,4 vs. 0,8%, P = 0,23).

Inhibitorii GP IIb/IIIa în abordarea invazivă

Rezultate consistente au fost obținute din trei metaanalize care au cercetat impactul utilizării în cadrul PCI. Două metaanalize au arătat o reducere semnificativă a ratei mortalității și infarctului miocardic la 30 zile atunci când s-au administrat inhibitori GP IIb/IIIa înainte de coronarografie și în timpul PCI. Kong și colab. a raportat o reducere semnificativă a mortalității la 30 zile în rândul tuturor celor 20186 pacienți (0,9 vs. 1,3%, OR 0,73, 95% CI 0,55 - 0,96, P = 0,024). Foarte important, tienopiridinele și stenturile nu au fost utilizate de rutină în aceste studii.

Abciximabul. Abciximabul a fost testat în trei studii ca medicație adjuvantă în cadrul PCI la pacienții cu sindroame coronariene acute. Aceste trei studii au cuprins 7290 pacienți și s-a demonstrat o reducere semnificativă a mortalității, infarctului miocardic sau necesității de revascularizare de urgență la 30 zile. Datele colectate din aceste trei studii au arătat un beneficiu semnificativ asupra mortalității tardive (HR 0,71, 95% CI 0,57 - 0,89, P = 0,003).

În studiul CAPTURE, abciximabul a fost testat la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST planificați pentru PCI, care au primit tratament cu abciximab cu 24 ore anterior, menținut apoi în perfuzie pentru 12 ore. În acest studiu care nu a folosit de rutină stenturile și clopidogrelul, abciximabul a determinat reducerea semnificativă a ratei mortalității, infarctului miocardic și necesității intervenției de urgență pentru ischemie recurentă, când a fost comparat cu placebo la 30 zile (11,3 vs. 15,9%, P = 0,012). Beneficiul a fost limitat la pacienții cu niveluri crescute ale TnT.

Mai recent, în studiul ISAR-REACT-2, care a cuprins 2022 pacienți cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST cu risc înalt, care au primit tratament anterior cu aspirină și 600 mg clopidogrel au fost randomizați fie cu abciximab, fie cu placebo. În fiecare grup a existat o proporție similară de pacienți diabetici (în medie 26,5%); 56% pacienți au avut creștere de troponine iar 24,1% au avut un infarct miocardic în antecedente. Indicele compozit de deces, infarct miocardic, sau necesitate de revascularizare de urgență la 30 zile, a fost semnificativ mai mic în grupul pacienților tratați cu abciximab vs. placebo (8,9 vs. 11,9%, RR 0,75, 95% CI 0,58 - 0,97, P = 0,03). Cea mai mare parte a reducerii riscului datorită tratamentului cu abciximab s-a datorat reducerii mortalității și infarctului miocardic. Efectul a fost mai pronunțat în anumite subgrupuri predefinite, și în mod particular la pacienții cu niveluri crescute ale troponinelor (13,1 vs. 18,3%, RR 0,71, 95% CI 0,54 - 0,95, P = 0,02). Rezultatul nu a fost influențat de durata tratamentului anterior cu clopidogrel și nu s-a înregistrat niciun efect la pacienții cu troponină negativă sau la pacienții diabetici. Totuși, numărul pacienților diabetici incluși a fost probabil prea mic pentru a furniza date robuste.

Abciximabul a fost testat în comparație cu tirofibanul în studiul TARGET, în care o treime dintre pacienți prezentau sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST în desfășurare sau recente. Abciximabul s-a dovedit a fi superior tirofibanului la doze standard, în ceea ce privește reducerea riscului de mortalitate, infarct miocardic și revascularizare urgentă la 30 zile, dar diferența a fost ne semnificativă la 6 luni și 1 an.

Eptifibatida. Eptifibatida a fost testată la pacienții supuși PCI, 38% dintre ei cu angină instabilă (IMPACT-2) și nu s-a dovedit un beneficiu semnificativ când a fost comparată cu placebo. Ulterior, eptifibatida a fost testată în studiul ESPRIT, în care doza a fost crescută la un bolus dublu de 180 micrograme/kg urmată de o perfuzie de 2,0 micrograme/kg/min pentru 18 - 24 h vs. placebo. În acest studiu, s-a constatat o reducere semnificativă a riscului de deces, infarct miocardic, necesitate de revascularizare de urgență și utilizare bail out a inhibitorilor GP IIb/IIIa la 30 zile și la 6 luni (6,6 vs. 10,5%, RR 0,63, 95% CI 0,47 - 0,84, P = 0,0015 la 48 ore pentru eptifibatidă vs. placebo). Indicele compozit secundar de mortalitate, infarct miocardic sau revascularizare de urgență a fost de asemenea redus la același moment (6,0 vs. 9,3%, RR 0,65, 95% CI 0,47 - 0,87, P = 0,0045). Totuși, în acest studiu a fost inclusă doar o proporție mică (46%) de pacienți cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST recente sau în desfășurare, în comparație cu studiul TARGET.

Tirofibanul. Tirofibanul a fost testat în studiul RESTORE, ce a inclus 2139 pacienți cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST recente. În acest studiu, o reducere semnificativă cu 38% a riscului relativ a indicelui primar compozit de deces, infarct miocardic, revascularizare repetată sau ischemie recurentă la 48 ore, s-a constatat la 7 zile, dar nu la 30 zile. Tirofibanul a fost utilizat în aceeași doză în cadrul studiilor TARGET și RESTORE. Privind retrospectiv, probabil că doza utilizată a fost prea mică.

Studiile ulterioare au testat doze superioare de tirofiban în diferite condiții clinice. Într-un studiu restrâns pe 202 pacienți, bolusul în doză mare (25 micrograme/kg), urmat de perfuzie (0,15 micrograme/kg/min pentru 24 - 48 ore) s-a dovedit a reduce incidența evenimentelor ischemice trombotice în timpul PCI la pacienții la risc înalt vs. placebo. TENACITY, un studiu pe scară largă, ce a testat doze mari de tirofiban vs. abciximab, a fost întrerupt din motive financiare, după includerea a 383 pacienți.

Utilizarea inhibitorilor GP IIb/IIIa înainte de revascularizare

Inhibitorii GP IIb/IIIa și PCI. Doi inhibitori ai GP IIb/IIIa (tirofibanul și eptifibatida) s-au dovedit eficienți în reducerea evenimentelor ischemice la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST, în mod particular la pacienții situați la risc înalt, precum pacienții cu niveluri crescute ale troponinelor sau pacienții diabetici, precum și la pacienții supuși revascularizării. De aceea, ei pot fi folosiți ca medicamente de primă alegere în asociere cu alți agenți antitrombotici, înainte de evaluarea invazivă. Această utilizare a inhibitorilor GP IIb/IIIa înainte de revascularizare s-a dovedit a reduce riscul de deces și infarct miocardic la 30 zile într-o serie de metaanalize, dacă ei sunt utilizați înainte de procedură și menținuți în timpul PCI. Aceste efecte rămân a fi cercetate în studii viitoare (EARLY-ACS).

În studiul ACUITY-TIMING s-a folosit administrarea selectivă vs. administrarea de rutină înainte de PCI a inhibitorilor GP IIb/IIIa într-un model 2X2. Inhibitorii GP IIb/IIIa au fost administrați la 55,7% dintre pacienți pentru 13,1 ore în administrarea selectivă vs. 98,3% dintre pacienți pentru 18,3% dintre pacienți pentru strategia de rutină înainte de PCI. Abordarea selectivă vs. strategia de rutină a determinat reducerea la 30 zile a ratei sângerărilor majore (4,9 vs. 6,1%, RR 0,80, 95% CI 0,67 - 0,95), dar rata evenimentelor ischemice nu au întrunit criteriile pentru non-inferioritate, cu o tendință spre o rată crescută (7,9 vs. 7,1%, RR 1,12, 95% CI 0,97 - 1,29; P = 0,13 pentru administrarea selectivă vs. administrarea de rutină). Sângerările majore conform criteriilor TDVII nu au diferit semnificativ în cele două grupuri (1,6 vs. 1,9%, P = 0,20) pentru administrarea selectivă vs. administrarea de rutină, în timp ce rata sângerărilor TIMI a fost semnificativ mai mică (5,4 vs. 7,1%, P < 0,001) pentru administrarea de rutină vs. administrarea selectivă. Indicele compozit de ischemie a fost semnificativ mai mare la

pacienții supuși PCI cu administrarea de rutină a GP IIb/IIIa vs. administrarea selectivă (9,5 vs. 8,0%, RR = 1,19, 95% CI 1,00 - 1,42, P = 0,05). Având în vedere aceste rezultate, se poate concluziona că tratamentul cu inhibitori GP IIb/IIIa înainte de PCI, determină o creștere a ratei de sângerări majore, dar cu o protecție suplimentară împotriva evenimentelor ischemice la pacienții supuși PCI.

În practica clinică curentă, așa cum se evidențiază prin câteva registre de date, pacienții ajung în laboratorul de cateterism fără perfuzie anterioară cu inhibitori GP IIb/IIIa. În această situație, dacă este necesară PCI de urgență, este necesară administrarea inhibitorilor GP IIb/IIIa în laboratorul de angiografie, conform studiului ISAR-REACT-2 ca alternativă de abordare, dar care nu s-a dovedit superioară administrării de rutină.

Inhibitorii GP IIb/IIIa și revascularizarea chirurgicală prin CABG

Inhibirea agregării plachetare determină complicații sângerânde, atât spontan, cât și în momentul intervenției chirurgicale. Totuși, intervenția chirurgicală de revascularizare la pacienții ce au primit tratament cu inhibitori GP IIb/IIIa s-a dovedit a fi sigură în momentul în care se iau măsuri adecvate pentru o hemostază corespunzătoare. Tratamentul cu inhibitorii GP IIb/IIIa trebuie întrerupt dacă se are în vedere revascularizarea chirurgicală. Eptifibatida și tirofibanul au timp de înjumătățire scurt, și, în consecință, funcția plachetară se recuperează la sfârșitul intervenției chirurgicale. Abciximabul are un timp de înjumătățire mai mare, din acest punct de vedere, întreruperea lui trebuie făcută mai devreme. Dacă apare sângerare excesivă, trebuie avută în vedere transfuzia de masă trombocitară (vezi secțiunea 7.1 Complicații hemoragice). Suplimentarea cu fibrinogen prin administrarea plasmei proaspete congelate sau crioprecipitatului, fie singure, fie în asociere cu masa trombocitară, pot fi avute în vedere pentru restabilirea potențialului hemostatic și tratamentul complicațiilor hemoragice majore asociate cu administrarea inhibitorilor GP IIb/IIIa.

Terapia adjuvantă

Toate studiile în care s-au administrat inhibitori GP IIb/IIIa, au folosit heparina nefracționată. Actual, heparinele cu greutate moleculară mică, și în mod particular enoxaparina, sunt folosite pe scară largă. Mai multe studii clinice asupra sindroamelor coronariene acute fără supradenivelare de segment ST, precum și studiile observaționale în cadrul PCI, au demonstrat că heparinele cu greutate moleculară mică, și, mai ales enoxaparina pot fi utilizate în condiții de siguranță în asociere cu inhibitori GP IIb/IIIa, fără afectarea eficienței. În studiul OASIS-5, inhibitorii GP IIb/IIIa au fost utilizați în asociere cu aspirina, clopidogrelul și fondaparina la 1308 pacienți sau enoxaparina la 1273 pacienți. Rata complicațiilor hemoragice a fost mai mică cu fondaparina în comparație cu enoxaparina (vezi secțiunea 6.2 Medicația anticoagulantă).

Tienopiridinele nu au fost folosite în studiile de început ce au testat inhibitorii GP IIb/IIIa. De aceea, eficacitatea și siguranța asocierii aspirinei, clopidogrelului și inhibitorilor GP IIb/IIIa nu a fost definită cu certitudine. Recent, studiul ISAR-REACT a confirmat că rezultate mai bune pot fi obținute cu abciximab în asociere cu aspirina și clopidogrel în doză de încărcare de 600 mg, în comparație cu regimul cu aspirină plus clopidogrel la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST cu risc înalt, supuși PCI. Această ipoteză este încă în lucru în studiul Early-ACS.

Bivaliradina și heparina nefracționată/heparine cu greutate moleculară mică au demonstrat eficacitate și siguranță echivalente în comparație cu tripla asociere antiplachetară, inclusiv inhibitori GP IIb/IIIa în studiul ACUITY. Totuși, bivaliradina în monoterapie s-a dovedit a scădea riscul complicațiilor hemoragice când a fost comparată cu orice altă combinație care a cuprins inhibitori GP IIb/IIIa.

Recomandări pentru utilizarea inhibitorilor GP IIb/IIIa (vezi tabelul 6)

- La pacienții situați la risc intermediar crescut, și în mod particular la pacienții cu nivel crescut al troponinelor, subdenivelare de segment ST sau pacienții diabetici, atât eptifibatida, cât și tirofibanul, în tratamentul precoce, sunt recomandate în asociere cu terapia antiplachetară orală (IIa-A).

- Selectarea combinației agenților antiplachetari și anticoagulanți trebuie făcută în corelație cu riscul de evenimente ischemice și hemoragice (I-B).

- Pacienții care au primit tratament inițial cu eptifibatidă sau tirofiban înainte de angiografie, trebuie menținuți pe aceeași terapie în timpul și după PCI (IIa-B).

- La pacienții situați la risc înalt care nu au primit tratament cu inhibitori GP IIb/IIIa și care au fost supuși PCI, abciximabul este recomandat imediat după angiografie (I-A). Utilizarea eptifibatidei sau tirofibanului este mai puțin clară (IIa-B).

- Inhibitorii GP IIb/IIIa trebuie asociați cu medicamente anticoagulante (I-A).

- Bivalirudina poate fi folosită ca o alternativă la inhibitorii GP IIb/IIIa plus heparina nefracționată/heparine cu greutate moleculară mică (IIa-B).

- Când anatomia coronariană este precizată iar pacientul are indicație de PCI în primele 24 ore, abciximabul este mai sigur, atunci când pacientul se află în tratament cu inhibitori GP IIb/IIIa.

6.3.4 Rezistența la agenții antiplachetari/interacțiuni medicamentoase

Rezistența la agenții antiplachetari este descrisă ca eșecul total sau parțial în obținerea inhibiției funcțiilor plachetare, și din acest motiv este denumită mai corect hipo-responsivitate sau răspuns scăzut la terapia antiplachetară. Termenul se referă la variabilitatea intensității răspunsului inhibării agregării plachetare măsurată ex vivo într-o populație de pacienți tratați. Rezistența la terapia antiplachetară este frecvent confundată cu recurența evenimentelor la pacienții cu terapie antiplachetară. Acest lucru nu implică neapărat faptul că rezistența antiplachetară este fenomenul cauzal, din moment ce aterotromboza este un fenomen multifactorial, iar recurența evenimentelor poate fi produsă de alte cauze decât rezistența la tratament. Rezistența la terapia antiplachetară poate fi testată printr-o serie de teste ce evaluează funcția plachetelor. Intensitatea rezistenței reale la terapia antiplachetară este definită precar. Niciun test simplu nu a fost validat pentru evaluarea inhibării funcției plachetare.

Rezistența la aspirină/interacțiuni medicamentoase

Rezistența la aspirină se referă la un spectru de fenomene, inclusiv incapacitatea de protecție individuală împotriva fenomenelor trombotice, incapacitatea de alungire a timpului de sângerare, incapacitatea de a reduce producția de tromboxan A₂ și eșecul de a produce efectul anticipat într-unul sau mai multe teste in vitro ce explorează funcția plachetară, inclusiv la agregometrie, activarea indusă și exprimarea receptorilor de suprafață. O proporție a pacienților tratați pentru orice manifestare clinică a bolii aterotrombotice, boală arterială coronariană, boală cerebrovasculară sau boală arterială periferică poate dezvolta în timp rezistență la tratamentul antiplachetar, chiar la creșterea dozelor.

Totuși, câteva studii au arătat că rezistența la aspirină poate induce eșec al terapiei. Un substudiu, HOPE, a arătat că grade diferite de inhibiție a tromboxanului A₂ s-a asociat cu rate diferite de evenimente. Aceste diferențe pot explica gradele diferite ale complianței terapeutice.

Există cel puțin trei mecanisme potențiale de inducere a rezistenței la aspirină, și anume expresia tranzitorie a COX-2 în plachetele nou formate, formarea tromboxanului A₂ din alte surse decât plachetele și interacțiunea cu antiinflamatoarele nesteroidiene. Administrarea concomitentă de antiinflamatoare nesteroidiene, precum ibuprofenul, poate interfera cu inactivarea COX-1 datorită efectului competitiv de stocare a aspirinei

la nivelul canalului COX. Această interacțiune nu apare prin folosirea inhibitorilor selectivi de COX-2 sau alte substanțe antiinflamatoare precum diclofenacul. În orice caz, în câteva rapoarte s-a constatat că rata evenimentelor crește la pacienții tratați cu această asociere. Recent, o analiză retrospectivă a unei cohorte largi de pacienți externați după infarct miocardic, a arătat că folosirea inhibitorilor selectivi de COX-2 și a antiinflamatoarelor nesteroidiene neselective a determinat un risc crescut de deces, cu oricare dintre acești agenți. S-a constatat de asemenea, un risc crescut de spitalizare pentru infarct miocardic la pacienții în tratament cu inhibitori selectivi de COX-2 și antiinflamatoare nesteroidiene. Acest studiu, alături de altele, a arătat că medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene trebuie evitate în perioada post-infarct miocardic, indiferent care ar fi mecanismul acestora de creștere a mortalității și riscului de infarct miocardic.

Rezistența la clopidogrel/interacțiuni medicamentoase

Clopidogrel este un produs inactiv, care necesită oxidarea prin citocromul hepatic P450 pentru a genera metabolitul activ. CYP3A4 și CYP3A5 sunt isoformele P450 responsabile pentru oxidarea clopidogrelului, care, printr-o degradare metabolică multistadială, determină apariția formei active a medicamentului. Doza standard a clopidogrelului realizează, prin antagonizarea receptorului ADP, P2Y₁₂, inhibiția a aproximativ 30 - 50% din agregarea plachetară ADP-indusă.

Rezistența la clopidogrel nu este un termen adecvat pentru că se referă, de fapt, la variabilitatea inhibiției agregării plachetare indusă de clopidogrel. Agregometria prin transmisie de lumină este testul cel mai utilizat pentru a măsura inhibiția plachetară. Totuși, nu există unanimitate privind definirea valorii cut-off. Cu aceste rețineri, rezistența la clopidogrel se constată la 4 - 30% din pacienți. Mecanismul rezistenței la clopidogrel este încă în investigații. În ciuda unor studii mici care au arătat o rată mai mare de evenimente asociate cu inhibiția mai redusă a agregării plachetare, dovezile că rezistența la clopidogrel duce la eșecul tratamentului sunt inconsistente. Se depun eforturi de a depăși această problemă prin creșterea și/sau ajustarea dozei de clopidogrel. Noi antagoniști ai receptorilor ADP (e.g. prasugrel, cangrelor și AZD6140) sunt încă în investigații.

În anumite situații, a fost evidențiată biodisponibilitatea redusă prin interacțiuni medicamentoase, în mod deosebit cu anumite statine, care sunt metabolizate de CYP3A4 și CYP3A5. Studii in vitro au arătat că acestea limitează până la 90% degradarea clopidogrelului în forma metabolic activă. Totuși, acest efect nu a fost demonstrat în practica clinică. Într-adevăr, în registrul GRACE, asociația clopidogrelului cu statine sugerează un efect aditiv benefic pentru prognostic.

In vitro, metabolii clopidogrelului pot inhiba enzimatic activitatea citocromului P450C9 și conduce la creșterea nivelului plasmatic al AINS, care sunt metabolizate de acest citocrom. Aceasta poate duce la creșterea riscului de sângerări gastro-intestinale în cazul administrării concomitente clopidogrel și AINS (în particular naproxen).

În ultimul rând, asocierea clopidogrelului cu AVK nu este recomandată, pentru că potențial crește riscul de sângerare. Această combinație poate fi, totuși, necesară în contextul protezelor valvulare metalice sau a riscului crescut de evenimente tromboembolice, când AVK nu pot fi întrerupte, iar clopidogrelul este obligatoriu. În aceste situații, trebuie țintite cel mai scăzut INR eficace și cea mai redusă durată de tratament. Este necesar controlul strict al INR.

Recomandări pentru rezistența la tratamentul antiplachetar/interacțiuni medicamentoase

- Nu este recomandată evaluarea de rutină a inhibiției agregării plachetare la pacienții supuși tratamentului cu aspirină sau clopidogrel, sau ambele (IIB-C).

- AINS (selective inhibitorii de COX-2 și AINS neselective) nu trebuie administrate în combinație cu clopidogrel, aspirină sau ambele (III-C).
- Clopidogrel poate fi administrat cu toate statinele (I-B).
- Tripla asociație a aspirinei, clopidogrel și AVK nu ar trebui administrată decât dacă există o indicație strictă, caz în care se va urmări cel mai scăzut INR eficace și cea mai scurtă durată de administrare a triplei asociații (IIa-C).

6.3.5 Întreruperea tratamentului antiplachetar

Date actuale au arătat că, la pacienții cu BCI, întreruperea tratamentului antiplachetar, indiferent de motiv, poate duce la creșterea ratei de recurență a evenimentelor. Într-un studiu de cohortă multicentric prospectiv recent publicat, din 1521 de pacienți cu IM recent, 184 pacienți au întrerupt toate cele trei medicamente recomandate (aspirină, beta-blocant și statină), 56 două medicații și 272 doar un medicament în perioada de supraveghere de 12 luni. Pacienții care au întrerupt toate cele trei medicamente au avut cea mai scăzută rată de supraviețuire la 12 luni (88,5 vs. 97,7%; log-rank $P < 0,001$) comparativ cu pacienții care au menținut cel puțin un medicament. În analiza multivariată, întreruperea medicației a fost asociată independent cu o rată a mortalității (HR 3,81; 95% CI 1,88 - 7,72). Rezultatele au fost confirmate pentru evaluarea aspirinei, beta-blocantelor și statinelor separat.

Întreruperea terapiei duale antiplachetare curând după implantarea stentului crește riscul de tromboză acută în stent, care determină un prognostic, în mod particular, nefavorabil, cu o mortalitate care variază de la 15 la 45% la o lună. În plus, întreruperea agenților antiplachetari tardiv după implantarea stenturilor active (SED) poate expune pacientul la tromboză tardivă în stent. Asemănător, întreruperea tratamentului dual antiplachetar curând după faza acută a NSTEMI-ACS poate expune pacientul la un risc crescut de recurență a evenimentelor chiar și la pacienții care nu au fost stentați, deși datele disponibile care să susțină această afirmație sunt puține. Totuși, întreruperea terapiei duale antiplachetare în cazul în care este necesară o procedură chirurgicală la mai mult de o lună după SCA la pacienții fără DES pare a fi rezonabilă.

Dacă întreruperea terapiei antiplachetare este obligatorie, cum ar fi în cazul chirurgiei de urgență sau a sângerării majore care nu poate fi controlată prin tratament local, nicio terapie alternativă terapeutică nu s-a dovedit a fi eficace ca substituent. Diferite alternative la terapia duală antiplachetară au fost propuse, în funcție de datele clinice, tipul de stent și data implantării și tipul de intervenție chirurgicală. Niciuna din ele nu a fost dovedită anterior eficace și toate se bazează pe consensul de opinie al experților. HGMM a fost recomandată, deși fără o dovadă concretă de eficacitate.

Recomandări pentru întreruperea tratamentului antiplachetar

- Este descurajată întreruperea temporară a terapiei duale antiplachetare (aspirină și clopidogrel) în primele 12 luni după episodul inițial (I-C).
- Este obligatorie întreruperea temporară pentru sângerări amenințătoare de viață sau pentru proceduri chirurgicale în cursul cărora sângerări minore pot avea consecințe severe (chirurgia creierului sau spinală) (IIa-C).
- Este descurajată întreruperea prelungită sau permanentă a aspirinei, clopidogrelului sau amândouă, aceasta fiind acceptată doar dacă este clinic indicată. Trebuie luate în considerație: riscul recurenței evenimentelor ischemice, care depinde (printre alți factori) de riscul inițial, de prezența și tipul stentului implantat și de fereastra de timp propusă pentru întrerupere precum și de indexul de evenimente sau/și revascularizație (I-C).

6.4 Revascularizația coronariană

Revascularizația pentru NSTEMI-ACS este practică în vederea întreruperii anginei și a ischemiei miocardice în desfășurare și în scopul prevenirii evoluției spre IM și moarte.

Indicațiile pentru revascularizare miocardică și abordarea preferată (ICP sau Bypass aorto-coronarian) depind de extinderea și severitatea leziunilor evidențiate la arteriografia coronariană, de condiția pacientului și de co-morbidități.

6.4.1 Angiografia coronariană

Arteriografia coronariană invazivă rămâne metoda de referință pentru determinarea oportunității pentru revascularizația percutană și/sau chirurgicală. Se recomandă efectuarea angiografiei după administrarea intracoronariană de vasodilatatoare (nitrați) în vederea atenuării vasoconstricției și a eliminării componentei dinamice frecvent prezente în SCA. La pacienții compromiși hemodinamic (edem pulmonar, hipotensiune, aritmii amenințătoare de viață), este recomandabil de a efectua examinarea după amplasarea unui balon de contrapulsatie aortică, pentru a limita numărul de injecții coronariene și omisia angiografiei de VS.

Datele din studiile TIMI 3-B și FRISC-2294 au arătat că 30 - 38% din pacienții cu sindroame coronariene instabile au boală univasculară și 44 - 59% au boală multivasculară (stenoză > 50% din diametru). Incidența stenozei de trunchi principal coronarian variază de la 4 la 8%. Deși severitatea stenozei este în mod obișnuit bine determinată de angiografie, uneori ecografia intracoronariană poate fi utilă. Angiografia coronariană coroborată cu datele ECG și anomaliile de cinetică parietală permit identificarea stenozei responsabile, care este frecvent excentrică, prezintă suprafața neregulată, ulceratii, imagine neclară, defecte de umplere sugestive pentru prezența trombusului intracoronarian. Totuși, uneori poate fi dificil să determini leziunea responsabilă, fie pentru că semnele mai sus menționate sunt prezente la nivelul mai multor vase, fie pentru că lipsesc. Infiltrarea aterosclerotică difuză fără stenozes semnificative apare în 14 - 19% din cazuri. În prezent sunt în evaluare un număr de metode noi de investigație invazivă diagnostică capabile să identifice leziunile vulnerabile, să monitorizeze schimbările care se produc spontan sau sub tratament și să coreleze acei markeri de vulnerabilitate a plăcii cu prognosticul pacientului. Acumularea focală a componentelor specifice ale plăcii cum ar fi miezul lipidic și scăderea rezistenței capșonului fibros sunt asociate cu instabilitatea. În acest moment este neclar dacă segmentele coronariene neresponsabile, care prezintă semne de vulnerabilitate necesită intervenție mecanică.

6.4.2 Strategia invazivă vs. conservatoare

Alegerea strategiei

Angiografia coronariană trebuie planificată cât mai repede posibil (strategia invazivă de urgență) la pacienții cu angină severă în evoluție, modificări ECG severe sau în dinamică, aritmii majore, sau instabilitate hemodinamică la internare sau ulterior. Acești pacienți reprezintă 2 - 15% din pacienții internați cu NSTEMI-ACS. La pacienții cu elemente de risc intermediar spre risc înalt, dar fără semnele de risc vital menționate mai sus, angiografia coronariană precoce (în interval de 72 de ore) urmată de revascularizație atunci când este posibilă și indicată sau stabilizare inițială medicală și efectuarea selectivă a coronarografiei bazată pe evoluția clinică au fost testate ca strategii alternative. La pacienții cu risc scăzut, evaluarea non-invazivă a ischemiei provocabile trebuie efectuată înainte de externare. Dacă aceasta este pozitivă, angiografia coronariană trebuie efectuată (vezi capitolul 9 Strategii terapeutice).

O metaanaliză a șapte trialuri randomizate (inclusiv studii de început, înainte de utilizarea largă a stenturilor și a terapiei adjuvante multimedimentoase) ce compară angiografia de rutină (n = 4608) urmată de revascularizație cu o strategie mai conservatoare (abordare invazivă doar la pacienții cu ischemie recurentă sau provocată, n = 4604) a arătat reducerea ratei de deces și IM la sfârșitul perioadei de supraveghere (12,2 vs. 14,4% OR 0,82, 95% CI 0,72 - 0,93, P = 0,001) pentru strategia invazivă de rutină vs. cea selectiv invazivă. În acea perioadă de timp s-a constatat o

tendință nesemnificativă către mai puține decese (5,5 vs. 14,4%, OR 0,82, 95% CI 0,77 - 1,09), în timp ce incidența IM s-a redus semnificativ (7,3 vs. 9,4%, OR 0,72, 95% CI 0,65 - 0,88, $P < 0,001$) pentru strategia invazivă de rutină vs. cea selectiv invazivă. Efectul benefic era atins de la externare la sfârșitul perioadei de supraveghere, când s-a observat o reducere semnificativă a deceselor și a IM (3,8 vs. 4,9%, OR 0,76, 95% CI 0,62 - 0,94, $P = 0,01$ pentru deces; 7,4 vs. 11,0%, OR 0,64, 95% CI 0,55 - 0,75, $P < 0,001$ pentru deces și IM) în strategia invazivă de rutină vs. strategia invazivă selectivă în timpul unei perioade medii de urmărire de 17 luni, angina recurentă s-a redus cu 33% iar reinternările cu 34% în grupul cu strategie invazivă de rutină. În altă metaanaliză ce include șase trialuri contemporane, OR a fost 0,84, 95% CI 0,73 - 0,97 pentru strategia invazivă precoce vs. strategia conservatoare (figura 8). Beneficiul strategiei invazive de rutină a fost prezent la pacienții cu troponine crescute la internare, dar nu și la cei troponin-negativi (din analiza celor mai recente trei trialuri care prezintă date disponibile privitoare la troponină). O metaanaliză mai recentă cuprinzând șapte trialuri ce includ 8375 pacienți disponibili pentru analiză a arătat, după o supraveghere medie de 2 ani, o reducere semnificativă a mortalității de orice cauză (4,9 vs. 6,5%, RR 0,75, 95% CI 0,63 - 0,90, $P = 0,001$) pentru strategia invazivă precoce vs. conservatoare, fără exces de decese la o lună (RR = 0,82, 95% CI 0,50 - 1,34, $P = 0,57$). Reducerea mortalității pe termen lung a fost confirmată în supravegherea de 5 ani din studiul RITA-3310 și FRISC-2 la 2 și la 5 ani. Multe din trialurile analizate în metaanaliză realizată de Mehta et al. nu au fost contemporane. În patru dintre trialuri, și anume TIMI-38, VANQWISH, MATE și FRISC-2, utilizarea stenturilor și a inhibitorilor GP IIb/IIIa fost redusă sau inexistentă. Mai recent, o revizuire a celor mai contemporane trialuri realizată de Cochrane a confirmat observațiile inițiale raportate de Mehta et al. Metaanaliza a confirmat existența unui trend către un exces de mortalitate precoce în strategia invazivă precoce (RR 1,59, 95% CI 0,96 - 2,54), dar cu un semnificativ beneficiu pe termen lung în termeni de mortalitate (RR 0,75, 95% CI 0,62 - 0,92) sau IM (RR 0,75, 95% CI 0,62 - 0,91) în strategia invazivă vs. conservatoare la 2 - 5 ani de supraveghere. Trialul ICTUS recent publicat nu a fost inclus în această metaanaliză, deși rezultatele provoacă paradigma superiorității prognosticului în strategia invazivă precoce de rutină. În acest trial, 1200 pacienți au fost randomizați unei strategii invazive precoce vs. unei strategii mai conservatoare (selective). Nu s-a constatat nicio diferență privind incidența endpoint-ului primar compus din mortalitate, IM și a reinternărilor pentru angină timp de un an (22,7 vs. 21,2%, RR 1,07, 95% CI 0,87 - 1,33, $P = 0,33$) în strategia invazivă precoce vs. invazivă selectivă. Aceste rezultate s-au menținut și la 3 ani de supraveghere. Concordant cu studiile anterioare intervenția de rutină a fost asociată cu un hazard precoce semnificativ. IM a fost semnificativ mai frecvent în grupul cu intervenție precoce (15,0 vs 10,0%, RR 1,5, 95% CI 1,10 - 2,04, $P = 0,005$). Majoritatea (67%) IM (definit ca CK-MB > 1 - 3 ori limita superioară a normalului) a fost într-adevăr asociată procedurii de revascularizație. Discrepanța între acest trial și cele anterioare poate fi atribuită în parte diferenței mici între rata revascularizației dintre cele două grupuri și rata generală mare de revascularizare înaintea externării (76% în grupul cu strategie de rutină și 40% în grupul cu strategie selectivă). În plus, criteriul pentru diagnosticul IM (orice creștere a CK-MB peste limita normală, diferit de criteriul creșterii CK-MB de cel puțin 3 ori față de limita superioară a normalului) diferă între studii. Mai mult, selecția pacienților poate fi supusă bias-ului, pentru că unele studii includ toți pacienții consecutivi internați, în timp ce altele nu includ pacienții cu instabilitate severă.

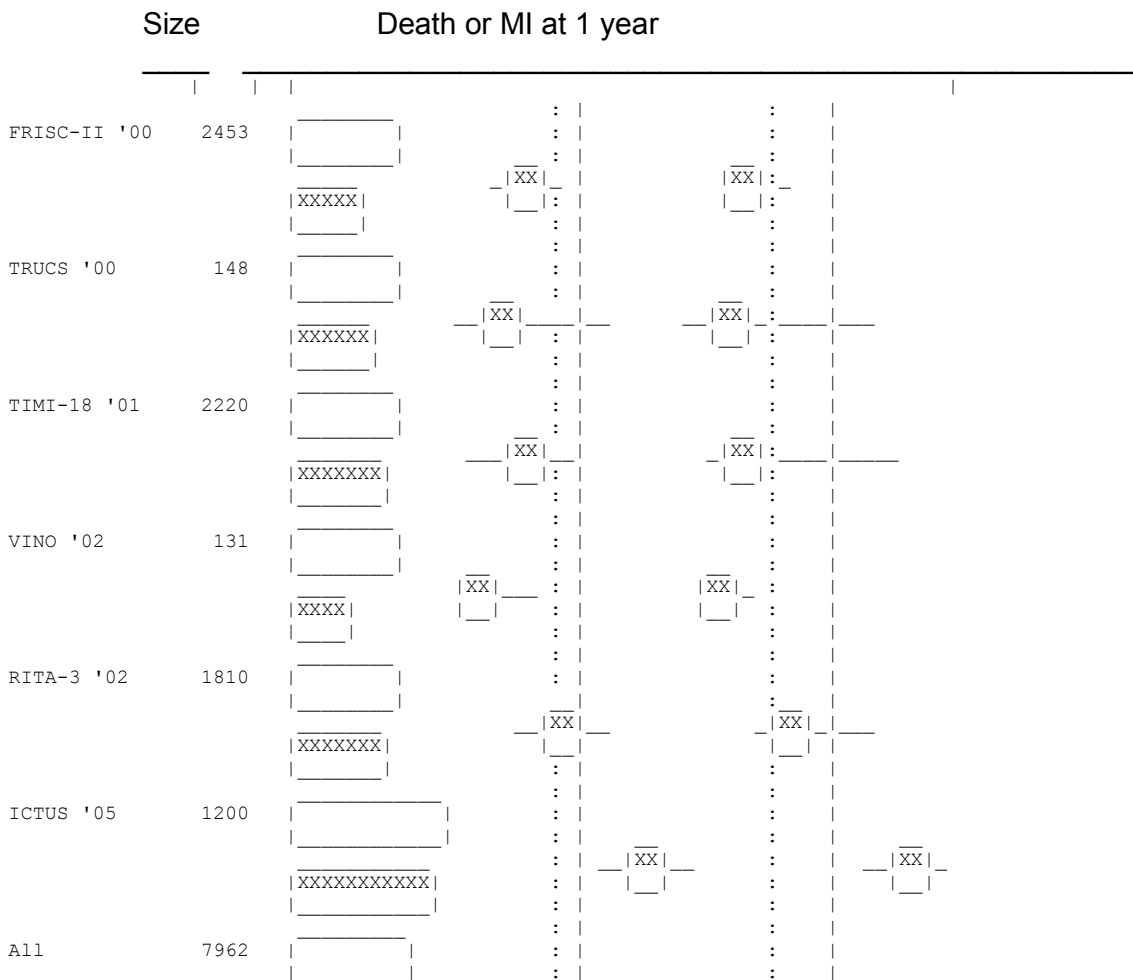
În toate trialurile randomizate, o proporție mare de pacienți din brațul conservator au fost supuși ulterior revascularizării (crossover) astfel încât adevăratul beneficiu al revascularizației poate fi subestimat. Când se compară beneficiul relativ privitor la mortalitate între strategiile de revascularizare de rutină și selectivă cu diferența reală în

rata revascularizației între brațele definite, reiese o relație liniară: cu cât este mai mare rata de revascularizare, cu atât crește beneficiul asupra mortalității.

Alegerea momentului de investigare invazivă

Cu excepția indicațiilor pentru angiografie de urgență și revascularizare, rămâne controversată alegerea momentului optim între internarea în spital, inițierea terapiei medicale și evaluarea invazivă. La 410 pacienți consecutivi, cu risc înalt, cu subdenivelare de segment ST (65%) sau TnTc crescută (67%) înrolați în trialul ISAR-COOL, amânarea intervenției nu a îmbunătățit prognosticul. Dimpotrivă, pacienții randomizați pentru ICP imediată (în medie 2,4 ore de la internare) au avut o incidență mai scăzută de deces sau IM la 30 zile față de pacienții randomizați pentru intervenție întârziată (86 de ore după internare și tratament medical) (5,9 vs. 11,6%, RR 1,96, 95% CI 1,01 - 3,82, P = 0,04). Similar, nu s-a observat un hazard precoce în TACTICS-TIMI-18 (întârzierea medie pentru ICP a fost de 72 ore) precedată de tratament cu inhibitori ai GP IIb-IIIa.

În dezacord cu aceste date, strategia invazivă precoce de rutină cu interval de 48 de ore de la randomizare la 56% din pacienți în trialul ICTUS, și în timpul spitalizării inițiale la 76% s-a asociat cu un exces de IM (15,0 vs 10,0%, RR 1,5, 95% CI 1,1 - 2,04, P = 0,005). Cateterismul cardiac precoce a fost asociat, de asemenea, cu un prognostic prost în FRISC-2 ca și în registrul GRACE și CRUSADE. În consecință, dovezile existente în prezent nu susțin o abordare sistematică prin angiografie imediată la pacienții cu NSTEMI-ACS stabiliți prin terapie farmacologică contemporană. Similar, transferul de rutină al pacienților stabiliți internați în spitale fără posibilitatea de cateterism cardiac nu este obligatoriu, dar ar trebui organizat în 72 de ore.



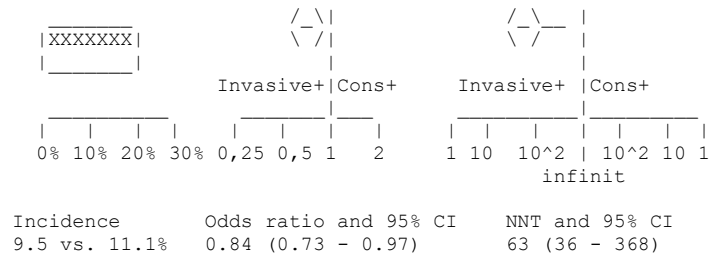


Figura 8. Decesul sau infarctul miocardic în șase trialuri randomizate contemporane, care compară strategia precoce invazivă (coloane negre) cu cea conservatoare (coloane albe).

NNT = număr de pacienți care trebuie să fie tratați pentru a evita un eveniment

Figura 8Lex: Figura 8

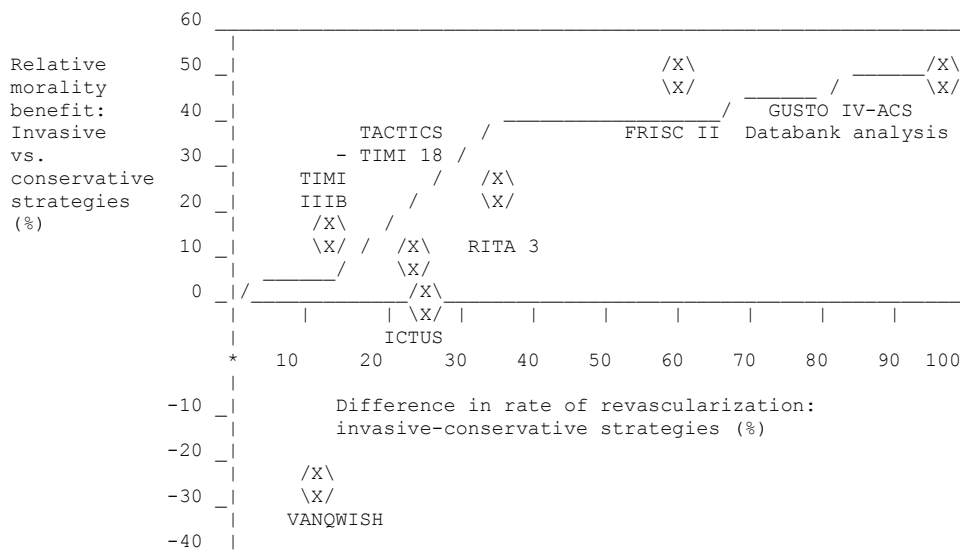


Figura 9. Capacitatea de a demonstra beneficiul relativ privind mortalitatea în strategia de revascularizație depinde de gradientul în rata revascularizației dintre ambele brațe ale randomizării. Modificat după Cannon et al.

Figura 9Lex: Figura 9

6.4.3 Intervenția coronariană percutană

Prognosticul după ICP în NSTEMI-ACS a fost substanțial îmbunătățit prin stentare intracoronariană și terapie contemporană antitrombotică și antiplachetară. Riscul complicațiilor hemoragice este contrabalansat de severitatea ischemiei și profilul de risc al pacientului. Alegerea locului de abord arterial depinde de experiența operatorului și preferințele locale. Strategiile non-farmacologice de reducere a complicațiilor hemoragice la locul puncției includ utilizarea dispozitivelor de închidere și abordul radial. Abordul femural este preferat la pacienții compromiși hemodinamic pentru a permite utilizarea balonului de contrapulsatie intra-aortică. Ca pentru toți pacienții supuși ICP, implantarea stentului în această abordare ajută la reducerea ocluzionării abrupte și a restenozării. Siguranța și eficacitatea stenturilor active (DES) nu a fost testată prospectiv în această populație specifică, deși pacienții cu NSTEMI-ACS reprezintă mai mult de 50% din pacienții incluși în majoritatea trialurilor privind ICP. DES aprobate par să fie la fel de eficiente în reducerea restenozelor, așa cum o arată analiza trialurilor randomizate și datele din afara studiilor. Deși incidența trombozei

(sub) acute în stent este mai mare la pacienții cu NSTEMI-ACS, comparativ cu pacienții stabili suferiți de ICP, utilizarea DES nu pare să comporte un risc mai mare de tromboză (sub) acută în stent în această situație specifică. În vederea evitării consecințelor severe ale unei tromboze acute sau subacute în stent, este recomandabilă utilizarea unui stent metallic descoperit (BMS) la pacienții programați pentru o intervenție chirurgicală extra-cardiacă sau care necesită întreruperea clopidogrelului în primul an după implantarea stentului. Această strategie trebuie, de asemenea, considerată la pacienții care necesită tratament cu AVK de lungă durată. În plus, în prezent sunt neclarități privind riscul trombozei în stent și eficacitatea pe termen lung a DES în ceea ce privește riscul de mortalitate și IM, în mod particular când sunt utilizate în afara indicațiilor din prospect, în situații complexe. Date recente sugerează că terapia duală antiplachetară trebuie menținută 1 an în cazul DES, indiferent de substanța activă prezentă (sirolimus sau paclitaxel). Câtă vreme situația nu este clarificată complet, alegerea între BMS și DES trebuie să se bazeze pe evaluarea individuală a beneficiului vs. risc potențial.

Problema principală a ICP pentru NSTEMI-ACS rămâne incidența relativ înaltă a IM peri-procedural, până la 10% în trialul ICTUS. Utilizarea terapiei antiplachetare a redus semnificativ incidența IM peri-procedural. Totuși, embolizarea resturilor și a fragmentelor din placă nu poate fi în întregime prevenită de terapia adjuvantă actuală antitrombotică și antiplachetară. O mare varietate de filtre și/sau dispozitive distale de protecție au fost testate, dar au eșuat în îmbunătățirea prognosticului, cu excepția unui subset de intervenții la nivelul graftului venos safen.

În prezent, datele cu privire la prognostic nu susțin ICP de rutină în obstrucțiile responsabile sau neresponsabile, ne semnificative, descrise de angiografie, chiar și cu utilizarea DES (<<lipirea plăcii>>).

6.4.4 Bypass-ul aorto-coronarian

Proporția pacienților cu NSTEMI-ACS suferiți de chirurgie de bypass aorto-coronarian în timpul spitalizării inițiale este de circa 10%. Este important de luat în considerare riscul complicațiilor hemoragice la pacienții care efectuează bypass și care au fost inițial tratați agresiv cu antiagregante plachetare. În ansamblu, pretratamentul cu antiagregante plachetare în regim triplu sau dual trebuie considerat o contraindicație relativă la chirurgia de bypass precoce, dar necesită anumite măsuri specifice chirurgicale pentru a reduce sângerarea și transfuziile plachetare (vezi capitolele 6.3.3 inhibitorii receptorilor Glicoproteinei IIb/IIIa și 7.2 Trombocitopenia).

6.4.5 Indicații pentru intervenție coronariană percutană sau bypass aorto-coronarian

Cu excepția unei proceduri de urgență, alegerea tehnicii de revascularizație în NSTEMI-ACS este aceeași ca și pentru procedurile de revascularizație selective. Din trialurile randomizate controlate care compară ICP cu stentare multivasculară cu bypass-ul aorto-coronarian, rezultă că nu există o relație între prezența NSTEMI-ACS, strategia terapeutică și prognostic. La pacienții cu boală multivasculară, toate stenozele semnificative pot fi tratate în același timp. O procedură stadializată poate fi considerată, cu ICP imediat al leziunii responsabile și reevaluarea ulterioară a nevoii de tratament al celorlalte leziuni.

Recomandări pentru evaluare invazivă și revascularizație (vezi și capitolul 9 Strategii terapeutice)

- Este recomandată angiografia coronariană de urgență la pacienții cu angină refractară sau recurentă asociată cu modificări în dinamică de ST, insuficiență cardiacă, aritmii cu risc vital sau instabilitate hemodinamică (I-C).

- Este recomandată angiografia coronariană precoce (< 72 ore) urmată de revascularizație (ICP sau BPAC) la pacienții cu risc intermediar și înalt (I-A).

- Nu este recomandată evaluarea invazivă de rutină la pacienții fără risc intermediar sau înalt (III-C), dar este indicată evaluarea non-invazivă a ischemiei provocate (I-C).
- Nu este recomandată efectuarea ICP pentru leziunile nesemnificative (III-C).
- Se va decide tipul de stent ce va fi implantat (BMS sau DES) după evaluarea critică a raportului risc/beneficiu și dependent de comorbidități și nevoia potențială a chirurgiei non-cardiace pentru termen scurt sau mediu (e.g. intervenții planificate sau alte condiții), care necesită întreruperea temporară a terapiei antiplachetare duale (I-C).

6.5 Tratamentul pe termen lung

Pacienții cu NSTEMI-ACS, după etapa inițială comportă un risc crescut de evenimente ischemice. De aceea, prevenția secundară activă este un element esențial în tratamentul pe termen lung. Câteva măsuri și terapii s-au dovedit a fi eficiente în reducerea riscului de recurență a evenimentelor după NSTEMI-ACS, fie în studii randomizate, fie în studii observaționale și registre. Totuși, câteva registre au arătat că măsurile privind stilul de viață și terapia medicamentoasă sunt subutilizate. Rolul medicului este să se asigure că pacientul cu NSTEMI-ACS primește terapia adecvată și recomandările corespunzătoare privind stilul de viață în scopul îmbunătățirii prognosticului pe termen lung. Este în afara scopului acestui document să revizuiască în detaliu toate măsurile care trebuie implementate pentru prevenție secundară, dar se va insista asupra celor cu importanță capitală. Recomandările detaliate privind prevenția secundară au fost extensiv descrise în alte ghiduri.

6.5.1 Stilul de viață

Câteva modificări ale stilului de viață, descrise în detaliu în alte rapoarte s-au dovedit a fi eficiente în reducerea riscului de recurență a evenimentelor la pacienții cu BCI, inclusiv cei cu NSTEMI-ACS.

Întreruperea fumatului este dificil de realizat pe termen lung. Reluarea fumatului este frecventă. Consilierea activă, adăugată la intervenția terapeutică adjuvantă, cum ar fi înlocuitorii cu nicotină și bupropiona, sunt necesare.

Activitatea fizică regulată trebuie încurajată. Sunt recomandate treizeci de minute de activitate fizică moderată aerobă, dacă este posibil zilnic, sau măcar de cinci ori pe săptămână. Poate fi necesar un program supervizat medical pentru pacienții cu risc înalt. Dieta sănătoasă bazată pe consum de sare scăzut și reducerea aportului de grăsimi saturate este esențială. Este încurajat consumul regulat de fructe și vegetale. Consumul moderat de alcool poate fi benefic.

6.5.2 Reducerea greutateii

Reducerea greutateii la pacienții obezi și supraponderali trebuie încurajată. Reîntoarcerea la activitatea fizică facilitează pierderea în greutate. Reducerea semnificativă a greutateii este dificil de realizat, și, până în prezent, nicio farmacoterapie nu poate fi ferm recomandată, deși anumite medicamente care interacționează specific cu sistemul endocannabinoid s-au dovedit a determina pierderea susținută a greutateii, cu efecte adverse minime. Reducerea greutateii are un impact favorabil asupra profilului lipidic și a controlului glicemic. Ținta teoretică este aceea de a atinge un index de masă corporală (IMC) < 25 kg/mp sau o circumferință abdominală < 102 cm la bărbați și < 88 cm la femei. În timp ce acestea sunt ținte pe termen lung, o reducere inițială a greutateii cu 10% din greutatea inițială este primul pas. Reducerea ulterioară a greutateii poate fi realizată dacă este atinsă cu succes și menținută pierderea inițială a 10% din greutate.

6.5.3 Controlul tensiunii arteriale

Ținta terapeutică este obținerea unei tensiuni arteriale < 140/90 mmHg la pacienții non-diabetici și < 130/80 mmHg la pacienții diabetici sau cu boală renală cronică.

Intervențiile asupra stilului de viață sunt mijloace importante de a obține controlul tensiunii arteriale, în mod particular activitatea fizică, adăugată reducerii în greutate și farmacoterapiei.

6.5.4 Tratamentul diabetului zaharat

Anomaliile balanței glicemice (glicemia bazală modificată, toleranța alterată la glucoză) trebuie identificate în mod activ la pacienții cu NSTEMI-ACS dovedit. La pacienții cu diabet zaharat cunoscut, ținta este obținerea unei HbA_{1c} ≤ 6,5%. Consultul specialistului diabetolog este recomandabil. Intervențiile asupra stilului de viață, adăugate reducerii greutății la pacienții obezi și farmacoterapia adaptată sunt extrem de importante. La pacienții cu glicemia bazală modificată și toleranța alterată la glucoză, sunt recomandate doar măsurile privind schimbarea stilului de viață, deoarece deocamdată nu există un tratament specific.

6.5.5 Modificarea profilului lipidic

Intervențiile asupra colesterolului din lipoproteinele cu densitate mică (LDLc) și lipoproteinele cu densitate înaltă ca și asupra trigliceridelor sunt o componentă importantă a tratamentului pe termen lung al NSTEMI-ACS. Majoritatea dovezilor au fost obținute privitor la reducerea LDLc, care este cel mai bine obținută cu statine sau combinația statine și alți agenți hipolipemianți. Alte intervenții privind corecția HDLc scăzut sau a trigliceridelor crescute pot fi necesare la anumiți pacienți, deși impactul acestor măsuri pe termen lung nu este bine stabilit.

Tratamentul cu statine

Terapia pe termen lung cu statine îmbunătățește prognosticul pe termen lung în toate formele BCI, după NSTEMI-ACS sau la pacienții cu manifestări cronice ale BCI.

Acest efect benefic a fost dovedit în toate subgrupele, incluzând bărbați și femei, vârstnici, fumători, diabetici, hipertensivi sau pacienți cu boală renală cronică (BRC). Ghidurile recente recomandă asocierea măsurilor dietetice cu farmacoterapia cu statine sau o combinație între statine cu alți agenți hipolipemianți, pentru a reduce LDLc < 100 mg/dL (< 2,6 mmol/L). Totuși, două aspecte ale reducerii LDLc trebuie detaliate, și anume prescrierea precoce a statinelor în faza acută a NSTEMI-ACS și impactul terapiei agresive cu statine în vederea obținerii unui nivel al LDLc < 70 mg/dL (< 1,81 mmol/L).

Argumentele inițierii prompte a terapiei cu statine includ posibilitatea stabilizării plăcii, efecte antiinflamatorii și refacerea funcției endoteliale. Mai mult, prezența NSTEMI-ACS poate determina în mod categoric inițierea și menținerea pe termen lung a terapiei cu statine, în timp ce în faza cronică tratamentul poate fi acceptat și urmat cu o vigilență mai scăzută.

Până acum, tratamentul cu statine inițiat precoce după faza acută nu a fost dovedit a avea un beneficiu sau a prezentat un beneficiu minim, așa cum a fost raportat în trialuri, registre, metaanalize și analize post hoc ale studiilor privind NSTEMI-ACS. Trialuri randomizate mai recente, adresate specific acestui aspect au arătat că terapia hipolipemiantă agresivă, precoce a dus la o scădere rapidă și importantă a LDLc aparent fără un impact major asupra prognosticului pe termen scurt. O metaanaliză mai recentă incluzând 13 trialuri și 17963 pacienți a evidențiat că inițierea precoce a terapiei cu statine este sigură și are un impact pozitiv asupra prognosticului, cu efecte benefice asupra ratei mortalității și a evenimentelor cardiovasculare timp de 2 ani de supraveghere (HR 0,81, 95% CI, 0,77 - 0,87, P < 0,001). Beneficiul privind supraviețuirea apare doar la 4 luni, atingând semnificația statistică la 12 luni.

Beneficiul potențial al tratamentului agresiv cu statine, prin comparație cu cel moderat la pacienți cu spectru larg de NSTEMI-ACS a fost dovedit de PROVE-IT. Acest trial a înrolat pacienți cu STE-ACS și NSTEMI-ACS cu un nivel al colesterolului total < 240 mg/dL (6,2 mmol/L). Tratamentul cu pravastatin 40 mg sau atorvastatin 80 mg a fost

inițiat în perioada de 10 zile de la internare, și supravegherea a continuat timp de 18 - 36 de luni. La sfârșitul studiului, nivelul LDLc a fost redus cu 21% în brațul cu pravastatin [la un nivel mediu de 95 mg/dL (2,46 mmol/L)] comparativ cu 49% reducere în brațul cu atorvastatin [la un nivel mediu de 62 mg/dL (1,6 mmol/L)] cu maxim al efectului terapeutic atins în 30 zile. Endpoint-ul primar compus (deces, IM, angină instabilă care necesită spitalizare sau stroke) a fost redus cu 16% în brațul terapeutic intensiv comparativ cu cel non-intensiv. Diferența în prognostic a apărut la 30 zile de la randomizare. Pacienții care au atins un nivel al LDLc < 70 mg/dL (1,81 mmol/L) au avut o rată a evenimentelor mai redusă decât cei cu nivel mai mare al LDLc. O diferență similară a fost observată între cei care au atins un nivel al hsCRP < 2 mg/L după terapia cu statină, comparativ cu cei cu nivel > 2 mg/L. Deci, terapia hipolipemiantă intensivă, asociată cu reducerea LDLc sau a hsCRP la valori < 70 mg/dL (1,81 mmol/L), respectiv < 2 mg/L, duce la îmbunătățirea prognosticului după ACS.

Alți agenți hipolipemianți

Datele privind beneficiul fibraților, acidului nicotinic și ezetimibului în NSTEMI-ACS sunt limitate. Combinația între statină și ezetimib a arătat o capacitate considerabilă de a reduce LDLc și este testată vs. terapia convențională cu statină într-un trial clinic larg la pacienții cu SCA (IMPROVE-IT). HDLc scăzut s-a dovedit a fi un factor de risc pentru BCI și deces în BCI. Studii epidemiologice sugerează de asemenea că ridicarea nivelului HDLc poate preveni dezvoltarea BCI. Fiecare creștere a nivelului de bază a HDLc cu 1 mg/dL (0,33 mmol/L) este asociată cu o scădere cu 6% în riscul de deces prin BCI sau IM. Acidul nicotinic s-a dovedit a ridica semnificativ nivelul HDLc. Dovezi din studii vechi sau mai mici sugerează că ridicarea nivelului HDLc poate duce la o reducere semnificativă a riscului de evenimente coronariene. Este în desfășurare un trial clinic larg care investighează această posibilitate terapeutică. Acesta va evalua potențialul asociației între statină plus acid nicotinic (niacină) de a reduce rata evenimentelor cardiovasculare comparativ cu statină singură la o populație de pacienți cu boală aterosclerotică cunoscută și profil lipidic aterogen (studiul AIM-HIGH). Alte abordări terapeutice care să determine creșterea HDLc au eșuat.

Efortul fizic cronic aerobic s-a dovedit a crește HDLc și trebuie recomandat ori de câte ori este posibil (vezi capitolul 6.6 Recuperarea și întoarcerea la activitatea fizică).

Recomandări privind terapia hipolipemiantă

- Statinele sunt recomandate pentru toți pacienții cu NSTEMI-ACS (în absența contraindicațiilor), indiferent de nivelul colesterolului, administrate precoce (în primele 1 - 4 zile) după internare, cu scopul de a obține un nivel al LDLc < 100 mg/dL (< 2,6 mmol/L) (I-B).

- Terapia hipolipemiantă intensivă cu nivel țintă LDLc < 70 mg/dL (1,81 mmol/L) inițiată în primele 10 zile de la internare este recomandabilă (IIa-B).

6.5.6 Terapia antiplachetară și anticoagulantă

Vezi capitolele 6.2 Anticoagulante și 6.3 Antiagregante plachetare.

6.5.7 Terapia beta-blocantă

Terapia beta-blocantă trebuie inițiată și menținută indefinit la toți pacienții, în cazul funcției VS scăzute, cu sau fără simptome de insuficiență cardiacă, cu excepția celor la care există contraindicații. La toți pacienții beta-blocantele pot fi utile, dar dovezi ale beneficiului pe termen lung nu sunt încă bine stabilite. Metaanalize și date din registre au arătat că tratamentul pe termen lung cu beta-blocante la pacienții cu NSTEMI-ACS poate duce la o reducere semnificativă a morții.

Recomandări privind administrarea beta-blocantelor

- Beta-blocantele trebuie administrate tuturor pacienților cu funcție VS deprimată (I A).

6.5.8 Inhibitorii enzimei de conversie

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sunt benefici în reducerea remodelării și îmbunătățirea supraviețuirii la pacienții cu funcție sistolică VS redusă (cu sau fără insuficiență cardiacă clinică) după IM. De aceea, administrarea lor în contextul SCA a fost limitată la pacienții cu funcție sistolică VS redusă. Ulterior, câteva trialuri au sugerat un efect antiaterogenic al IECA la pacienții cu factori de risc pentru ateroscleroză sau boală aterosclerotică prezentă, indiferent de funcția VS și dincolo de efectul lor asupra tensiunii arteriale. Metaanalize ale trialurilor majore având ca obiectiv principal demonstrarea efectului antiaterogen al IECA au arătat o reducere cu 14% a riscului de deces la 4 ani. Până acum, doar ramipril și perindopril s-au dovedit eficiente. Prescrierea IECA cu această indicație trebuie restrânsă la agenții și în dozele dovedite eficiente. Aplicarea acestor date, deși documentate în context de BCI stabilă, s-a extins la toți pacienții cu NSTEMI-ACS. Pentru pacienții cu funcție VS redusă, administrarea IECA oral trebuie inițiată în prima zi a internării, în absența contraindicațiilor. Pentru ceilalți pacienți, tratamentul trebuie inițiat în cursul spitalizării.

Recomandări privind administrarea IECA

IECA sunt indicați pe termen lung la toți pacienții cu FEVS < 40% și la pacienții cu diabet, hipertensiune sau BRC dacă nu sunt contraindicații (I-A).

IECA trebuie considerați pentru toți pacienții pentru prevenția recurenței evenimentelor ischemice (IIa-B). Sunt recomandați agenții și dozele dovedite eficiente (IIa-C).

6.5.9 Blocanții receptorilor de angiotensină - 2

Trialuri recente au dovedit clar că blocanții receptorilor de angiotensină - 2 (BRA) pot fi utilizați la pacienții cu IM acut cu funcție sistolică VS redusă. Pot fi utilizați în locul IECA sau în combinație cu aceștia. Spre deosebire de IECA nu există date ferme privind utilizarea lor ca agenți antiaterogeni. Pentru pacienții cu funcție sistolică VS redusă, utilizarea lor trebuie inițiată în prima zi a internării, în absența contraindicațiilor.

Recomandări privind administrarea blocanților receptorilor de angiotensină

- BRA trebuie considerați la pacienții care sunt intoleranți la IECA sau/și au insuficiență cardiacă sau IM cu FEVS < 40% (I-B)

6.5.10 Antagoniștii receptorilor de aldosteron

Spirolactona s-a dovedit a fi benefică în tratamentul pacienților cu disfuncție sistolică cronică de VS și în insuficiența cardiacă cronică severă (clasa NYHA III și IV). În perioada administrării cronice a spironolactonei, o minoritate a pacienților dezvoltă ginecomastie legată de cuplarea drogului de receptorii progesteronici. Eplerenona este un nou antagonist al receptorilor aldosteronici, cu o afinitate de 1000 de ori mai scăzută pentru receptorii progesteronici decât spironolactona. Eplerenona a fost evaluată în trialuri randomizate, placebo-controlate, la pacienții post IM (cu sau fără supradenivelare de ST) și disfuncție sistolică de VS, fie cu insuficiență cardiacă simptomatică, fie cu diabet zaharat. Administrarea acută a eplerenonei oral, adăugată terapiei optime medicale și invazive, a fost asociată cu ameliorarea prognosticului (morbiditate și mortalitate). Antagoniștii receptorilor de aldosteron nu trebuie utilizați în insuficiența renală severă (creatinina serică > 2,5 mg/dL (221 micromol/L) pentru bărbați și > 2 mg/dL (177 micromol/L) pentru femei), hiperpotasemie, sau incapacitatea de a efectua examinări repetate pentru a monitoriza potasemia serică.

Recomandări privind administrarea antagoniștilor receptorilor de aldosteron

- Blocarea receptorilor de aldosteron trebuie considerată la pacienții post IM care sunt deja tratați cu IECA și beta-blocante și care au o FEVS < 40% și au fie diabet, fie insuficiență cardiacă, fără disfuncție renală semnificativă sau hiperpotasemie (I-B).

6.6 Recuperarea și întoarcerea la activitatea fizică

După NSTEMI-ACS este necesară evaluarea capacității funcționale și a abilității de a efectua activitățile zilnice sau muncă. Această abilitate este influențată, printre alți factori de funcția cardiacă, extinderea BCI, prezența și magnitudinea ischemiei reziduale și predispoziția pentru aritmii cardiace. După NSTEMI-ACS, fiecare pacient trebuie evaluat prin test de efort ECG (sau alt test neinvaziv dacă efortul nu poate fi efectuat sau dacă ECG este dificil de interpretat) în termen de 4 - 7 săptămâni de la externare. Ca regulă, activitatea fizică care include timpul liber, activitatea profesională și activitatea sexuală trebuie redusă la 50% din capacitatea de efort maxim, exprimată în echivalente metabolice (METS), și crescută progresiv în timp. Un pacient cu funcția sistolică VS păstrată (FE > 0,40) și fără ischemie provocabilă sau aritmii la un test de stres se poate reîntoarce la lucru. Dacă activitatea constă în muncă de birou, programul poate fi de 8 ore. Dacă activitatea este fizică, nu trebuie depășită 50% din capacitatea maximă de efort la testul de stres. Ziua de muncă nu trebuie să depășească 4 ore în prima lună, cu creștere ulterioară de 2 ore pe lună. Un pacient cu disfuncție sistolică moderată de VS (FE între 0,3 și 0,4) sau cu ischemie ușoară la testul de stres poate relua munca de birou dar, aceasta trebuie să fie statică. Un pacient cu disfuncție sistolică severă de VS (FE < 0,30) sau ischemie semnificativă la un test de stres poate efectua muncă de birou dacă capacitatea de efort este > 5 METS fără simptome. Altfel, pacientul trebuie să se abțină de la activitatea profesională. În ceea ce privește alt tip de activitate fizică, inclusiv activitatea sexuală, testarea neinvazivă poate ghida recomandările medicului. În general, un pacient cu capacitate de efort > 5 METS poate practica activitate sexuală de rutină. Medicul trebuie să informeze pacientul asupra momentului de reluare a activității fizice și sexuale, ținând cont de parametrii cardiaci mai sus menționați, ca și de alți factori cum ar fi statusul locului de punție arterială la un pacient după cateterism cardiac. În toate cazurile, colaborarea apropiată între cardiolog și medicul generalist este esențială.

Recomandări privind recuperarea și întoarcerea la activitatea fizică

După NSTEMI-ACS este recomandată evaluarea capacității funcționale (I-C).

După NSTEMI-ACS fiecare pacient trebuie să efectueze un test de efort ECG (dacă este realizabil tehnic) sau un echivalent al testării neinvazive pentru ischemie, în termen de 4 - 7 săptămâni de la externare (IIa-C).

Pe baza statusului cardiovascular și a rezultatelor la testarea capacității de efort, pacienții trebuie informați privitor la planificarea momentului reluării și a nivelului recomandat al activității fizice, incluzând activitățile din timpul liber, muncă și activitate sexuală (I-C).

7. COMPLICAȚII ȘI ABORDARE TERAPEUTICĂ

7.1 Complicații hemoragice

Complicațiile hemoragice sunt cele mai frecvente complicații non-ischemice ale NSTEMI-ACS. Câteva definiții, incluzând aspectele clinice ale sângerărilor (localizare și impact hemodinamic) și/sau necesitatea transfuziilor ca și amploarea scăderii hemoglobinei, sunt utilizate pentru a clasifica severitatea sângerărilor (tabel 7). Sângerarea este clasificată ca fiind severă, cu risc vital, majoră sau minoră. Totuși, același termen poate reprezenta un grad diferit de severitate, depinzând de definiția utilizată. Aceasta implică faptul că diferite rate de complicații hemoragice pot fi

observate în aceleași studii populaționale depinzând de diferite definiții ale severității sângerării. Aceasta implică și aspectul privind dificultatea comparării frecvenței sângerării în diferite studii.

Ținând cont de toate aceste limite privind definirea complicației hemoragice, este estimat că frecvența sângerărilor majore variază de la 2 la 8% în cadrul spectrului NSTEMI-ACS și depinde semnificativ de tipul de tratament aplicat, în mod particular de tipul și doza antitromboticului și a antiagregantului plachetar, de procedura invazivă și de alți factori (tabel 8). În trialuri randomizate, frecvența raportată variază de la < 2% în OASIS-2, PRISM și PURSUIT la > 8% în SYNERGY. Cifrele din registre sunt în general mai mari decât cele din trialuri. În registrul CRUSADE, utilizarea transfuziei de sânge, ca marker surogat pentru sângerare majoră, s-a înregistrat la mai mult de 15% din pacienți, 252 reflectând posibil o rată mai înaltă a strategiei invazive aplicată în SUA. În registrul GRACE, datele provenind de la 24045 pacienți au arătat că incidența generală a sângerărilor majore a fost de 3,9% la pacienții cu STEMI-ACS și de 4,7% la pacienții cu NSTEMI-ACS și de 2,3% la pacienții cu angină instabilă.

7.1.1 Predictorii riscului de sângerare

Predictorii independenți ai riscului de sângerare în registrul GRACE au fost: vârsta avansată (OR 1,22 per creștere cu 10 ani, P = 0,0002), sex feminin (OR 1,36, P = 0,0116), istoric de sângerare (OR 2,18, P = 0,014), abordarea terapeutică prin ICP (OR 1,63, P = 0,0005), istoric de insuficiență renală (OR 1,53, P = 0,0062) și utilizarea inhibitorilor GP IIb/IIIa (OR 1,86, P = 0,0001), printre alții (tabel 8). Doze terapeutice crescute, în special la femei, vârstnici, sau cei cu insuficiență renală pot crește riscul de sângerare. Disfuncția renală joacă un rol critic. Riscul de sângerare crește exponențial cu scăderea ClCr. O creștere abruptă a riscului de sângerare a fost deja observată la un nivel al ClCr sub 60 mL/min. Este necesară o mai bună definire a dozelor adecvate de agenți antitrombotici care să fie administrate concordant cu nivelul disfuncției renale.

În plus, aceleași caracteristici bazale, și anume, vârsta, sexul, disfuncția renală influențează și riscul de moarte și pe cel de sângerare. În registrul GRACE, creșterea riscului de sângerare cu scăderea funcției renale merge paralel cu creșterea riscului de deces așa cum este ilustrat în figura 10. Aceasta implică o atenție deosebită la pacienții cu risc înalt atunci când se optează pentru un tratament agresiv invaziv sau/și anticoagulant/antiagregant. O atenție particulară trebuie acordată selecției dozelor de anticoagulant la pacienții cu BRC. Conform rapoartelor recente, nivelul de bază al hemoglobinei/hematocritului s-a dovedit a fi, de asemenea un predictor independent al complicațiilor hemoragice în sângerările determinate de procedură sau independente de aceasta.

Tabelul 7. Elemente ale definiției sângerărilor din TIMI 380 și GUSTO 381.

Clasificarea TIMI a sângerărilor	
Majoră	Sângerare intracraniană sau sângerare evidentă clinic (sau imagistic) cu o scădere > 5 g/dl a hemoglobinei
Minoră	Sângerare evidentă clinic (inclusiv imagistic) cu o scădere a hemoglobinei între 3 și 5 g/dl
Minimă	Sângerare evidentă clinic (inclusiv imagistic) cu o scădere a hemoglobinei < 3 g/dl
Clasificarea GUSTO ³⁸¹ a sângerărilor	
Severă sau cu risc vital	Sângerare intracraniană sau sângerare care determină compromitere hemodinamică și necesită intervenție
Moderată	Sângerare care necesită transfuzii de sânge dar nu determină compromitere hemodinamică

Ușoară	Sângerare care nu întrunește condițiile clasa severă sau moderată
--------	---

Toate definițiile TIMI iau în considerare transfuzia de sânge astfel încât valorile hemoglobinei sunt ajustate cu 1 g/dL pentru fiecare unitate de masă eritocitară transfuzată.

Tabelul 8. Modelul multivariat al sângerărilor majore la pacienții cu infarct miocardic fără supradenivelare de ST379

Variabile	Ajustate OR	95% CI	P-value
Vârsta (cu creștere de 10 ani)	1.22	1.10 - 1.35	0.0002
Sex feminin	1.36	1.07 - 1.73	0.0116
Istoric de insuficiență renală	1.53	1.13 - 2.08	0.0062
Istoric de sângerare	2.18	1.14 - 4.08	0.014
Tensiunea arterială medie (pentru o scădere cu 20 mmHg)	1.14	1.02 - 1.27	0.019
Diuretice	1.91	1.46 - 2.49	0.0001
Doar HGMM	0.68	0.50 - 0.92	0.012
HGMM și HNF*a)	0.72	0.52 - 0.98	0.035
Doar inhibitorii GP IIb/IIIa	1.86	1.43 - 2.43	0.0001
Trombolitic și inhibitorii GP IIb/IIIa	4.19	1.68 - 10.4	0.002
Agenți inotropi IV	1.88	1.35 - 2.62	0.0002
Cateterism cord drept	2.01	1.38 - 2.91	0.0003

*a) Grupuri de referință: sex masculin; HNF pentru HGMM singură, HGMM și HNF împreună, nici HNF nici HGMM; nici trombolitic nici inhibitor GP IIb/IIIa, inhibitori GP IIb/IIIa, trombolitic și inhibitor GP IIb/IIIa; fără alte variabile. Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test P = 0.70; C-statistic = 0.73

7.1.2 Impactul sângerărilor asupra prognosticului

Sângerarea are un impact puternic asupra prognosticului. Sângerarea majoră în registrul GRACE a fost asociată cu creșterea riscului de mortalitate spitalicească (OR 1,64, 95% CI 1,18 - 2,28, P < 0,001). Conform cu unele rapoarte incluzând o metaanaliză largă a registrelor și trialurilor incluzând mai mult de 30000 de pacienți, sângerarea majoră s-a asociat cu un risc de patru ori mai mare de creștere a mortalității, de cinci ori mai mare de creștere a IM recurent și de trei ori mai mare de stroke la 30 de zile.

Figura 10. Curbele Kernel ale mortalității intraspitalicești (negru) sau sângerare (gri) corespunzător nivelului clearance-ului creatininei la pacienții tratați cu heparină nefracționată (curbe pline) sau heparină cu greutate moleculară mică (curbe întrerupte). Reprodus cu permisiunea Collet et al

Figura 10Lex: Figura 10

Datele acumulate din patru trialuri clinice multicentrice, randomizate privind pacienți cu ACS, totalizând 26452 pacienți, au arătat o creștere în trepte a riscului de deces la 30 de zile și la 6 luni, corespunzător severității sângerării. La o lună, ratele aleatorii (HR) pentru deces au fost 1,6; 2,7 și 10,6 pentru sângerările ușoare, moderate și severe (definiția GUSTO) și, respectiv, la 6 luni au fost 1,4; 2,7 și 7,5. Același impact asupra prognosticului s-a dovedit a exista atât pentru sângerările legate de procedură cât și pentru cele care nu au fost legate de procedură, precum și în situații ca ICP. În trialul OASIS-5, la 30 de zile, riscul evenimentelor ischemice a fost puternic influențat de apariția sângerărilor majore. Rata de deces a fost 12,9% vs. 2,8%, riscul de IM a fost de 13,9% vs. 3,6% și riscul de stroke a fost 3,6% vs. 0,8%, pentru pacienții care au

suferit o sângerare majoră vs. fără sângerare, respectiv. Aceiași constatare este valabilă și pentru sângerări minore, deși creșterea riscului este de o amploare mai mică. După 30 de zile, riscul este mai scăzut, dar prezent, întrucât tratamentul modern al NSTE-ACS include terapia duală antiplachetară pentru 12 luni, care s-a dovedit a determina un risc crescut de sângerare pe termen lung. Câțiva factori contribuie la prognosticul prost asociat sângerării. Insuficiența renală, consecințele hemodinamice ale sângerării precum și efectele nefavorabile ale transfuziilor, pot contribui la riscul crescut. În plus, sângerarea constituie un trigger pro-trombotic și pro-inflamator. Componenta principală a riscului este, probabil, necesitatea întreruperii terapiei antiplachetare și antitrombotice, care poate duce la un risc crescut de evenimente prin fenomenul de rebound. Totuși, cum factorii pentru sângerare și evenimente ischemice sunt în mare aceiași, pacienții cu risc mai mare sunt expuși la ambele riscuri și supuși celei mai agresive terapii și strategii procedurale. În consecință, apariția sângerării poate fi un simplu factor precipitant pentru un prognostic negativ într-o populație fragilă.

7.1.3 Tratamentul complicațiilor hemoragice

Prevenția sângerării a devenit un obiectiv la fel de important ca și prevenția evenimentelor ischemice. În trialul OASIS-5, diferența privind mortalitatea între cele două grupe a fost aproape integral asociată cu reducerea sângerărilor în grupul cu fondaparină, de aceea, evaluarea riscului la pacienții cu NSTE-ACS trebuie adresat și riscului trombotic și celui hemoragie. Prevenirea sângerării cuprinde alegerea medicamentului mai sigur, doza adecvată (ținând cont de vârstă, sex și CICr), reducerea duratei de tratament antitrombotic, utilizarea unei combinații de antitrombotic și antiplachetar conform cu indicațiile dovedite, ca și abordarea radială de preferat celei femurale, dacă angiografia și ICP sunt prevăzute. În plus, dacă este planificată o procedură invazivă, sunt de evitat întârzierile inutile, deoarece acestea prelungesc perioada de risc de sângerare.

Sângerările minore, dacă nu sunt persistente, nu impun întreruperea tratamentului activ. Sângerările majore, cum ar fi cele gastro-intestinale, retroperitoneale, hemoragie intracraniană sau pierdere majoră de sânge, impun întreruperea și neutralizarea atât a terapiei antiplachetare cât și antitrombotice, dacă sângerarea nu poate fi controlată de intervenții adecvate. Este posibil ca întreruperea tratamentului antitrombotic/antiplachetar să nu fie necesară, dacă controlul hemoragiei poate fi obținut prin tratament local. În practica clinică, riscul întreruperii agenților antitrombotici și antiplachetari trebuie cântărit cu riscul apariției unui eveniment trombotic, în mod particular dacă pacientul a fost supus revascularizației și implantării de stent. Riscul evenimentelor acute trombotice după întreruperea tratamentului antitrombotic/antiplachetar este maxim la 4 - 5 zile, dar persistă până la 30 de zile.

HNF poate fi inhibată de o concentrație echimolară de sulfat de protamină, care neutralizează activitatea factorului IIa activat. Totuși, sulfatul de protamină are un impact scăzut sau absent asupra neutralizării activității factorului X, determinată de HGMM sau fondaparinux. În această situație este recomandat factorul VII recombinat. Totuși, nu există dovezi ferme că acesta poate controla sângerarea și date recente arată că utilizarea factorului VIIa recombinant este asociată cu un risc crescut de complicații trombotice.

Activitatea antiplachetară este, de asemenea, dificil de anihilat. Aspirina și clopidogrelul sunt inhibitori ireversibili ai trombocitelor. Acțiunea lor este lent reversibilă prin continua generare de noi plachete (circa 10 - 20% pe zi), astfel încât efectele antiplachetare persistă încă 5 - 10 zile de la întreruperea tratamentului. Nu s-a descoperit niciun compus care să se opună semnificativ activității farmacologice a clopidogrelului. Dacă este necesară corecția promptă a timpului de sângerare, singura posibilitate de a se opune efectelor clopidogrelului/aspirinei este transfuzia plachetară.

Doza minim recomandată la adulți este de 0,5 - 0,7 x 10¹¹ plachete/7 kg de greutate corporală. Aceasta nu se bazează pe dovezi ferme ci pe consensul experților.

Inhibitorii GP IIb/IIIa au proprietăți farmacologice diferite, aspect important de luat în considerare în evaluarea modalităților de contracarare. Deoarece în plasmă circulă puțin abciximab liber, perfuzia trombocitară completează numărul de receptori GP IIb/IIIa viabili, permițând astfel întoarcerea la o hemostază normală. Totuși, deși administrarea plachetelor poate fi benefică la pacienții cu sângerări majore după abciximab, nu există recomandări privind cantitatea necesară pentru a inhiba efectul antiplachetar. Situația este diferită cu tirofiban și eptifibatid. Cum aceste medicamente sunt supuse eliminării renale semnificative, funcția bazală a plachetelor la pacienții cu funcție renală normală poate reveni la normal la 4 - 8 ore de la întreruperea perfuziei. Dacă este necesară blocarea imediată a inhibiției plachetare, transfuzia plachetară izolată poate să nu fie suficientă din cauza unei cantități mari de molecule circulante libere. Suplimentarea cu plasmă cu fibrinogen poate ajuta la refacerea agregării plachetare.

Agenții antitrombotici sau/și antiplachetari nu pot fi reintroduși decât după ce s-a obținut controlul strict al hemoragiei pentru cel puțin 24 de ore. În cazul ulcerului peptic, reintroducerea terapiei antiplachetare, oricare ar fi combinația de medicamente utilizată, trebuie asociată inhibitorilor pompei de protoni.

7.1.4 Impactul transfuziei de sânge

Transfuzia de sânge poate fi necesară pentru a controla anemia și compromiterea hemodinamică. Totuși, există în continuare o controversă privind eficacitatea reală și siguranța în NSTEMI-ACS. Transfuzia de sânge s-a dovedit a îmbunătăți prognosticul la pacienții vârstnici cu IM acut cu nivel al hematocritului < 30% și poate fi utilă pentru un hematocrit cuprins între 30 și 33%. Utilitatea transfuziei de sânge pentru un hematocrit mai mare nu a fost dovedită. Într-o altă raportare, transfuzia de sânge a îmbunătățit prognosticul la o lună la pacienții cu STEMI, dacă hemoglobina bazală era < 12 g/dL. Totuși, în același raport, transfuzia a fost asociată cu creșterea riscului de deces, IM, și ischemie refractară în NSTEMI-ACS. Similar, transfuzia de sânge a fost asociată cu un prognostic mai prost, chiar și după ajustarea pentru caracteristicile de bază și procedurile intraspitalicești, într-o meta-analiză implicând mai mult de 24000 pacienți cu ACS. Într-o meta-analiză mai recentă, o creștere cu 20% a mortalității a fost raportată la cei care au primit transfuzii.

Unele trialuri mici, randomizate au testat eficiența transfuziilor la pacienții în stare critică, cu chirurgie vasculară sau cu traume recente și au arătat că transfuzia de sânge poate să nu aibă efect asupra mortalității, sau chiar să fie asociată cu o supraviețuire mai redusă. În două trialuri clinice, o strategie restrictivă a transfuziei de sânge a dus la rezultate mai bune decât o strategie liberală în termeni de mortalitate și insuficiență de organ la 30 de zile, la pacienții în stare critică suferind de condiții acute (inclusiv cardiace) și tratați în unități de terapie intensivă. Totuși, nu s-a constatat o diferență semnificativă a prognosticului la 30 zile, la pacienții cardiaci. În aceste trialuri, transfuzia de sânge a fost efectuată la un nivel al hemoglobinei < 7 g/dL, ținând un nivel al hemoglobinei între 7 și 9 g/dL în strategia restrictivă și între 10 și 12 g/dL în strategia liberală. Totuși, în ciuda a câteva studii, hematocritul corect sau nivelul de hemoglobina care trebuie atinse după transfuzia de sânge la pacienții cu anemie (cu sau fără boală cardiovasculară) nu au fost adecvat definite.

Nu este clar înțeles de ce transfuzia poate fi asociată cu un prognostic prost. Alterările eritrocitare, biologia oxidului nitric în sângele stocat, și afinitatea înaltă a hemoglobinei pentru oxigen datorată unei rate scăzute a acidului 2,3 difosfoglicerat, conducând la o scădere a eliberării oxigenului în țesuturi, pot fi incriminate, ca și creșterea mediatorilor inflamatori.

În concluzie, informațiile privind eficacitatea și indicațiile transfuziei de sânge trebuie considerate critic. În anemia ușoară spre moderată (hematocrit > 25% sau

hemoglobina > 8 g/dL) transfuzia de sânge poate fi asociată cu un risc crescut de deces la 30 de zile și trebuie evitată dacă anemia este tolerată hemodinamic bine. La un nivel mai scăzut decât cel menționat al hematocritului/hemoglobinei transfuzia de sânge trebuie administrată.

Recomandări privind complicațiile hemoragice

- Evaluarea riscului de sângerare este o componentă importantă a procesului de luare a deciziilor. Riscul de sângerare este crescut de dozele înalte sau excesive de agenți antitrombotici, de durata tratamentului, de combinațiile diferitelor terapii antitrombotice, înlocuirea între diferite terapii anticoagulante, ca și de vârsta înaintată, funcția renală redusă, greutatea corporală mică, genul feminin, hemoglobina bazală și procedurile invazive (I-B).

- Riscul de sângerare trebuie luat în considerare când se decide strategia terapeutică. Medicamentele, combinațiile terapeutice și procedurile non-farmacologice (accesul vascular) cunoscute pentru un risc scăzut de sângerare trebuie preferate la pacienții cu risc înalt de sângerare (I-B).

- Este de preferat ca sângerările minore să fie tratate fără întreruperea tratamentului activ (I-C).

- Sângerările majore necesită întreruperea și/sau neutralizarea atât a tratamentului anticoagulant cât și antiplachetar, dacă hemoragia nu poate fi controlată prin intervenții specifice hemostatice (I-C).

- Transfuzia de sânge poate avea efecte nefavorabile asupra prognosticului și trebuie considerate individual și nu este recomandată la pacienții stabili hemodinamic cu hematocrit > 25% sau hemoglobina > 8g/dL (I-C).

7.2 Trombocitopenia

Trombocitopenia este definită ca o scădere a numărului de trombocite sub 100000 u/L sau o scădere cu > 50% din numărul de trombocite bazal. Trombocitopenia este considerată moderată dacă numărul de trombocite este între 20000 și 50000 u/L și severă dacă este mai mică de 10000 u/L.

7.2.1 Trombocitopenia indusă de heparină

Trombocitopenia se poate produce în timpul tratamentului cu HNF sau HGMM, dar are semnificație și potențial diferit ce poate determina complicații depinzând de mecanismul imun mediat.

Declinul ușor și tranzitoriu în numărul trombocitelor ce apare la 1 - 4 zile de la inițierea terapiei este obișnuit și apare la 15% din pacienții tratați cu HNF. Nu este imun mediat și duce rar la o reducere severă a nivelului plachetar. Se rezolvă spontan, în ciuda continuării terapiei cu HNF. Pseudo-trombocitopenia este un artefact de laborator datorat aglutinării plachetare în eprubetele cu EDTA și poate fi evitat prin utilizarea citratului în loc de EDTA.

Forma imun-mediată a trombocitopeniei induse de heparină (TIH) este o complicație serioasă care duce frecvent la evenimente tromboembolice severe. Nu este dependent de doză, de obicei determină o scădere severă a numărului de trombocite (cu cel puțin 50%) și tipic apare la 5 - 14 zile de la debutul tratamentului cu HNF, dar mult mai repede la pacienții cu expunere la HNF recentă (în interval de 3 luni). A fost descrisă și instalarea întârziată a TIH, ce are loc la câteva zile sau săptămâni de la oprirea HNF. Este în afara scopului acestui document de a discuta mecanismele și cauzele TIH. Când este suspiciată TIH, confirmarea de laborator poate fi obținută prin teste variate, dar tratamentul TIH trebuie aplicat cât mai devreme posibil, când există suspiciunea diagnostică, fără a aștepta confirmarea de laborator.

TIH trebuie suspiciat când există o scădere a numărului de plachete > 50% sau o scădere a trombocitelor < 100000 micrograme/dL. Întreruperea imediată a HNF sau a HGMM este obligatorie. Terapia alternativă antitrombotică trebuie introdusă, chiar și în absența complicațiilor antitrombotice. Heparinoizi cum ar fi danaparoid sodic (Orgaran)

poate fi utilizat, deși reacții încrucișate cu HNF sau HGMM au fost observate in vitro, aparent fără a determina tromboze. Alternativa este de a utiliza DTIs, cum ar fi argatroban, sau hirudin sau derivate, care nu au risc de trombocitopenie și fac posibilă o activitate antitrombotică susținută și controlabilă, ușor de monitorizat prin aPTT. Fondaparinux (pentazaharid) are, de asemenea, potențialul de a fi utilizat într-o astfel de situație, pentru că are un efect antitrombotic potent, fără a reacționa încrucișat cu plachetele, dar nu este aprobat cu această indicație.

7.2.2 Trombocitopenia indusă de inhibitorii GP IIb/IIIa

În trialuri clinice privind administrarea parenterală a inhibitorilor GP IIb/IIIa s-a raportat trombocitopenia cu o frecvență de la 0,5 la 5,6%, o rată comparabilă cu cea observată la administrarea HNF singure. În comparație cu placebo, abciximab prezintă o incidență dublă a trombocitopeniei severe. Riscul este mai scăzut cu eptifibatid (0,2% trombocitopenie în PURSUIT) sau tirofiban. În studiul Target, trombocitopenia s-a dezvoltat la 2,4% din pacienții tratați cu abciximab și 0,5% la cei tratați cu tirofiban ($P < 0,001$). Este în afara scopului acestui document discutarea mecanismului și a cauzelor trombocitopeniei induse de inhibitorii GP IIb/IIIa.

Trombocitopenia severă și profundă indusă de inhibitorii GP IIb/IIIa poate rămâne asimptomatică exprimându-se doar prin mici sângerări la locul puncției sau cu alte localizări. Sângerările majore sunt rare, dar au risc vital. Este recomandat ca la toți pacienții tratați cu inhibitori GP IIb/IIIa să se realizeze o numărătoare plachetară la 8 ore de la inițierea perfuziei sau în caz de sângerare. În cazul trombocitopeniei acute profunde (< 10000 micrograme/dL), este recomandată întreruperea inhibitorilor GP IIb/IIIa, ca și a HNF sau a HGMM. Transfuziile plachetare sunt indicate în caz de sângerare. A fost recomandată suplimentarea cu fibrinogen, prin administrare de plasmă proaspătă sau crioprecipitat, singure sau în combinație cu transfuzie plachetară.

După întreruperea terapiei, trombocitopenia indusă de tirofiban se rezolvă după o perioadă medie de 2,1 zile (1 - 6 zile), în timp ce trombocitopenia indusă de abciximab se rezolvă după o medie de 4,5 zile (1 - 24 zile). Trombocitopenia indusă de inhibitorii GP IIb/IIIa este asociată cu cel mai rău prognostic, incluzând rată crescută de sângerare la 30 de zile, ischemie recurentă, revascularizație de urgență și deces.

Recomandări privind trombocitopenia

- Trombocitopenia semnificativă (< 100000 fig/dL sau scăderea cu $> 50\%$ a numărului de plachete) ce are loc în timpul tratamentului cu inhibitorii GP IIb/IIIa și/sau heparină (HNF sau HGMM) necesită întreruperea imediată a acestor medicații (I-C).

- Trombocitopenia severă (< 10000 fig/dL) indusă de inhibitorii GP IIb/IIIa necesită transfuzie plachetară cu sau fără suplimentare cu fibrinogen prin plasmă proaspătă sau crioprecipitat în cazul sângerării (I-C).

- Întreruperea heparinei (HNF sau HGMM) este obligatorie în cazul TIH suspectat sau documentat. În cazul complicațiilor trombotice, anticoagularea poate fi realizată prin DTI (I-C).

- Prevenția HIT poate fi realizată prin utilizarea anticoagulantelor fără risc de TIH, cum ar fi fondaparinux sau bivalirudina, sau prin prescrierea de scurtă durată a heparinei (HNF sau HGMM) în cazul în care acestea sunt alese ca anticoagulant (I-B).

8. POPULAȚII ȘI CONDIȚII SPECIALE

Anumite populații speciale necesită considerații suplimentare privind tratamentul NSTEMI-ACS. Următoarele grupuri de pacienți sunt la risc substanțial de evenimente cardiace adverse sau necesită strategii terapeutice alternative. Deși, discutate separat, prezintă o mare suprapunere în cadrul subgrupurilor, i.e. mulți pacienți vârstnici sunt femei și/sau au disfuncție renală, diabet sau anemie. În acest capitol, vor fi prezentate

câteva considerații privind aceste populații. Informații cuprinzătoare pot fi consultate în alte materiale.

8.1 Vârstnicii

În lume există o creștere substanțială a populației vârstnice cu BCI. Deși nu există o definiție comună în ceea ce privește vârstnicul, fie vârsta > 65 de ani, fie > 75 de ani reprezintă două dintre cele mai comune definiții. Deși aceste separări nete sunt în general folositoare, trebuie recunoscut că riscul mortalității crește într-o manieră continuă, curbiliniu cu fiecare decadă după 50 de ani. De aceea, riscul evenimentelor cardiace cum ar fi deces, stroke, DVI și insuficiența cardiacă este substanțial printre pacienții peste 75 de ani cu BCI. În SUA, persoanele cu vârsta peste 75 de ani reprezintă doar 6% din populație, dar determină 37% din totalul internărilor pentru IM acut și 60% din mortalitatea totală determinată de IM.

În Europa, rata pacienților > 75 de ani, în registrele cu NSTE-ACS variază de la 27 la 34,1%. La pacienții > 75 de ani, rata decesului este de cel puțin două ori mai mare decât la cei < 75 ani. În ciuda proporției mari a vârstnicilor în registre, populația vârstnică (> 75 de ani) reprezintă mai puțin de 10% din pacienții trialurilor recente. Mai mult, s-a arătat recent că vârstnicii înrolați în trialuri NSTE-ACS au substanțial mai puține co-morbidități, în mod particular insuficiența renală și cardiacă, comparativ cu populația generală a vârstnicilor din aceleași instituții. Deci, aplicarea datelor din trialuri care înrolează predominant pacienți mai tineri la o populație mai vârstnică și mai bolnavă este îndoielnică. Pe baza acestor observații, raportul risc/beneficiu cu oricare dintre strategiile terapeutice trebuie determinat la vârstnici, cu o atenție specială asupra speranței de viață, dorințele pacientului și co-morbidități, înaintea aplicării strategiei invazive și a terapiei care crește riscul de sângerare și/sau riscul de insuficiență renală.

8.1.1 Evaluarea diagnostică precoce la vârstnic

Prezentarea clinică a NSTE-ACS la vârstnic poate fi uneori înșelătoare. Vârstnicul poate avea mai frecvent simptome minore și frecvent au simptome atipice sau nu prezintă durere toracică. Simptomele comune la vârstnic sunt dispneea (49%), diaforesis (26%), greață - vărsături (24%), sincopă (19%). ECG la vârstnicii cu IM este mai degrabă non-diagnostic, fără supra- sau sub-denivelare de ST în 43% din cazuri. Prezentarea cu insuficiență cardiacă este frecvent comună, cu până la 41% din pacienți având simptome de insuficiență cardiacă la internare. Deci, printre pacienții vârstnici ce prezintă simptome nespecifice, suspiciunea de NSTE-ACS trebuie menținută la un nivel înalt chiar la pacienții cu semne ECG nespecifice.

8.1.2 Considerații terapeutice

Riscul de sângerare legat de HGMM este mai mare la pacienții vârstnici. Deși s-a sugerat un efect terapeutic mai bun al HGMM comparativ cu HNF, acesta nu a fost susținut după modelarea multivariabilelor, ajustându-le după caracteristicile bazale importante la vârstnici vs. pacienți mai tineri. În OASIS-5, pacienții peste 65 de ani au prezentat o rată mai mare a complicațiilor hemoragice față de cei mai tineri, dar cu un risc semnificativ mai mic de sângerare la fonoparină față de enoxaparină. Meta-analiza trialurilor cu inhibitorii GP IIb/IIIa au arătat că beneficiul terapeutic este mai scăzut pentru pacienții mai vârstnici (OR 0,86 la < 60 de ani vs. 0,96 la > 70 ani, valoarea P de interacțiune 0,10), în timp ce sângerările majore au fost în jur de sau mai mari de 60%. Totuși, trialul CURE a documentat un beneficiu mai consistent: reducere absolută a mortalității, IM și stroke aproximativ 2% la pacienții vârstnici (> 65 de ani) care primesc clopidogrel și aspirină vs. aspirină singură. Atenția asupra raportului risc/beneficiu a acestor terapii trebuie individualizată la pacienții vârstnici, dependent de tratamentul și co-morbiditățile existente. Trebuie acordată atenție dozelor de tratament antitrombotic, ținând cont că în registrul CRUSADE, s-a arătat că dozele excesive sunt frecvent observate la vârstnici și duc la o rată semnificativ mai mare a sângerărilor.

Pacienții vârstnici sunt mai puțin probabil supuși strategiei invazive după NSTEMI-ACS și analize observaționale ajustate au eșuat în a demonstra un beneficiu precoce privind supraviețuirea, comparativ cu pacienții mai tineri. Totuși, o analiză de subgrup a unuia din cele mai mari trialuri randomizate privind strategiile invazive vs. cele conservatoare, utilizând strategii intervenționale curente (stenturi și inhibitori GP IIb/IIIa), a arătat un substanțial efect terapeutic în favoarea strategiei invazive (figura 11). Printre pacienții > 75 ani s-a constatat o reducere relativă a riscului de 56% privind mortalitatea și IM non-fatal. Acesta a fost contrabalansată de o creștere de trei ori a riscului hemoragic major intraspitalicesc. Deși trialul FRISC - 2 nu a înrolat pacienți peste vârsta de 75 de ani, cea mai mare reducere a mortalității și a IM non-fatal a fost observată la pacienții peste 65 de ani pe perioada de 5 ani de supraveghere (24,4 vs. 31,5%, OR 0,77, CI 0,64 - 0,93; strategie invazivă vs. non-invazivă). Luate împreună, aceste date sugerează că strategia invazivă este asociată cu un prognostic general pe termen lung mai bun. Totuși, raportul risc - beneficiu trebuie evaluat cu grijă la pacienții vârstnici considerați pentru strategia invazivă de rutină. Devine din ce în ce mai important, cu creșterea vârstei, evaluarea pacientului în vederea selecționării strategiei și/sau a medicației pentru a minimaliza riscul sângerării și a prognosticului prost. CICr trebuie calculat întotdeauna la pacienții vârstnici pentru a adapta dozele terapeutice a medicamentelor cu eliminare exclusivă sau substanțial renală (vezi capitolul 8.4 Boala renală cronică).

Recomandări privind vârstnicii

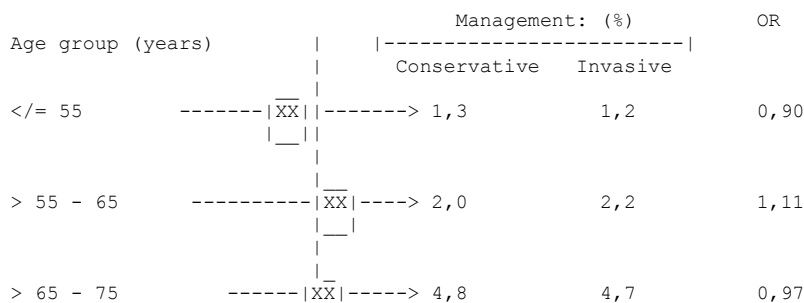
- Pacienții vârstnici (> 75 ani) au frecvent simptome atipice. Screeningul activ pentru NSTEMI-ACS trebuie inițiat la un nivel mai mic de suspiciune decât la pacienții mai tineri (< 75 ani) (I-C).

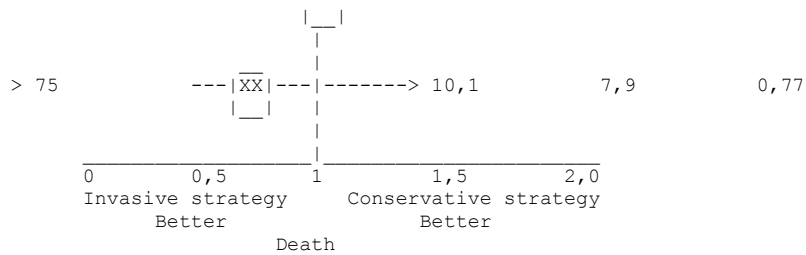
- Deciziile terapeutice la vârstnici trebuie ajustate corespunzător cu speranța de viață estimată, dorințele pacientului și co-morbiditățile pentru a minimaliza riscul și a îmbunătăți prognosticul legat de morbiditate și mortalitate la această populație fragilă și cu risc înalt (I-C).

- Pacienții vârstnici trebuie considerați pentru strategia invazivă de rutină precoce, după evaluarea atentă a riscului inerent de complicații legate de procedură, în special în timpul BPAC (I-B).

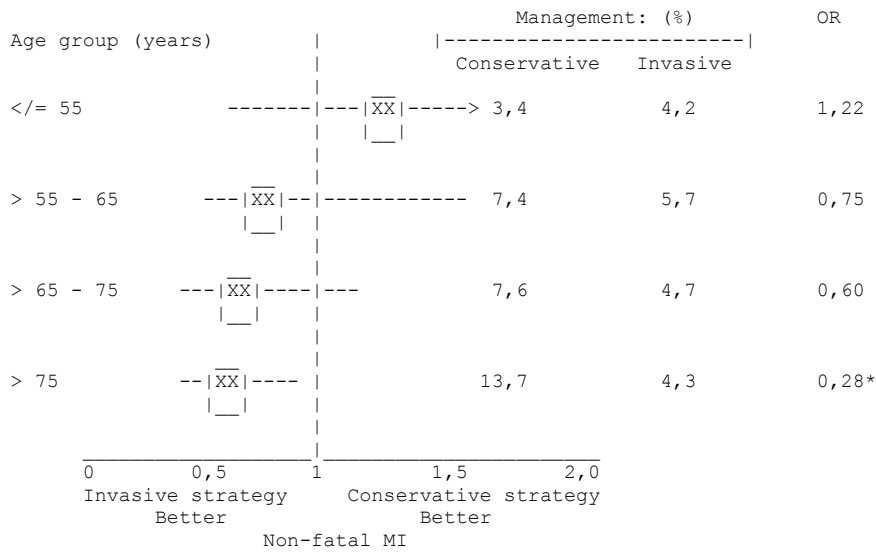
8.2 Sex

În general, femeile au primul lor eveniment cardiovascular în medie cu 10 ani mai târziu decât bărbații. De aceea, în NSTEMI-ACS, sunt mai vârstnice și au co-morbidități, inclusiv insuficiență renală și insuficiență cardiacă. În registrele din Europa, vârsta medie a femeilor cu NSTEMI-ACS a fost cu 6 ani mai mare decât a bărbaților (71 vs. 65 ani). În medie, 45% din femei și 20,5% din bărbați au avut > 75 ani. Diabetul a fost mai frecvent la femei decât la bărbați (26 vs. 22%). Totuși, alți factori de risc au fost distribuiți în mod egal la femei și la bărbați. Într-un registru de 201114 pacienți la primul IM, analiza multivariată a arătat că femeile mai tinere au avut o mortalitate cu 25% mai mare la 30 de zile comparativ cu a bărbaților. Totuși, sexul nu a fost un predictor independent al supraviețuirii la un an. Interacțiuni între vârstă și sex observate în mortalitatea/caz pe termen scurt poate fi explicată de creșterea mortalității prespitalicești la bărbați.

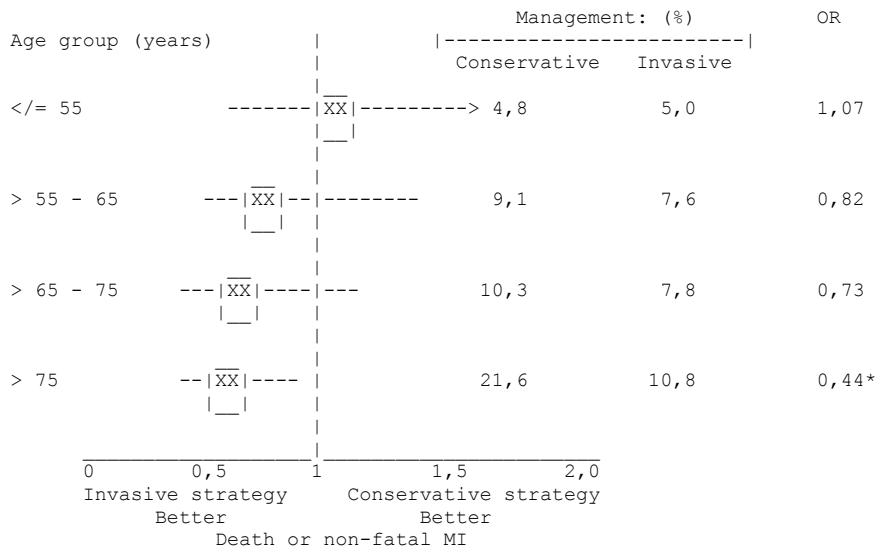




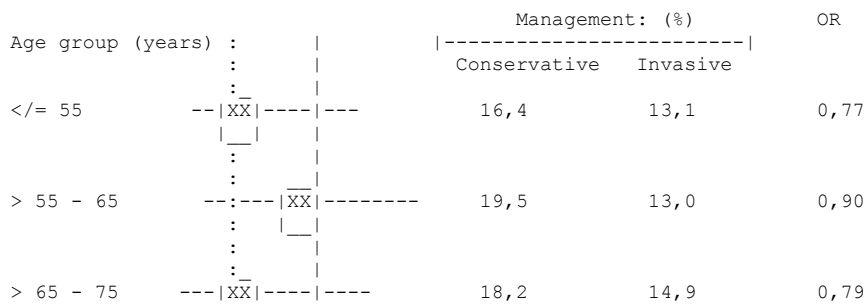
- continuare -



- continuare -



- continuare -



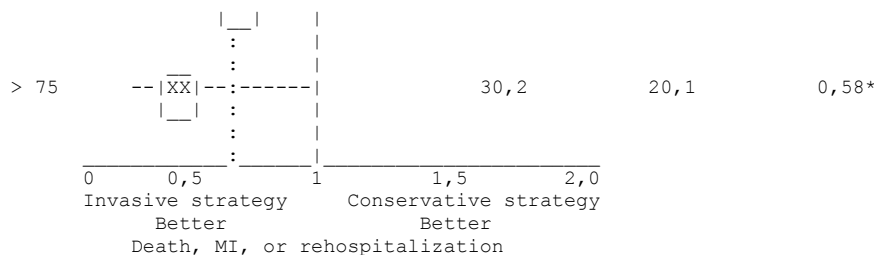


Figura 11. Prognosticul clinic al pacienților stratificați pe vârste (strategii invazive vs. non-invazive) din trialul TACTICS-TIMI-18420 Reprodus cu permisia.

Figura 11Lex: Figura 11

OR pentru Deces; Infarct miocardic; Deces sau infarct miocardic non-fatal; deces infarct miocardic sau reinternare pentru sindrom coronarian acut la 6 luni la pacienții cu angină instabilă și infarct miocardic fără supradenivelare de ST. Datele sunt stratificate pe grupe de vârstă < 55 ani (n = 716), > 55 - 65 ani (n = 614), > 65 - 75 ani (n = 612) și > 75 ani (n = 278). Linia întreruptă indică punctul estimat pentru endpointul primar printre toți pacienții * P = 0,010, t P = 0,05

Totuși, între bărbații și femeile de vârstă înaintată rata mortalității a fost similară după ajustarea pentru co-morbidități. Conform analizei trialului GUSTO-2B femeile cu NSTEMI-ACS au avut o mortalitate semnificativ mai mare la 30 de zile decât bărbații și rate similare de reinfarctare. Într-un subgrup cu angină instabilă, sexul feminin a fost asociat cu un efect protector independent.

Este mai puțin probabil ca femeile cu NSTEMI-ACS să primească terapie bazată pe dovezi, incluzând proceduri diagnostice. În registrele europene, femeile au fost insuficient tratate comparativ cu bărbații, în special în termeni de ICP (24,4% pentru bărbați vs. 22,9% pentru femei), prescriere de clopidogrel (49% pentru bărbați vs. 39% pentru femei) și prescrierea inhibitorilor de GP IIb/IIIa (24,8% pentru bărbați vs. 23,8% pentru femei). Recomandarea revascularizației, percutane sau chirurgicale, a fost semnificativ mai scăzută pentru femei. Pentru majoritatea terapiilor, nici pentru cele moderne, nu a existat nici un efect terapeutic diferit în funcție de sex. Totuși, în ceea ce privește inhibitorii de GP IIb/IIIa și revascularizația precoce (fie ICP, fie BPAC), câteva trialuri au raportat mai multe evenimente adverse la femei, în special cele cu risc mai scăzut. Datele din registre nu sugerează că genul ar fi un factor independent de risc nefavorabil pentru prognostic. De aceea este recomandat ca femeile să fie evaluate și tratate similar cu bărbații, cu o atenție specială asupra factorilor de risc co-morbizi în NSTEMI-ACS.

8.2.1 Inhibitorii de GP IIb/IIIa la femei

O meta-analiză a trialurilor majore privind inhibitorii de GP IIb/IIIa în NSTEMI-ACS a arătat o lipsă a efectului terapeutic la femei, cu o interacțiune semnificativă între sex și tratamentul aplicat, cu un beneficiu terapeutic la bărbați. De asemenea, a existat o semnificativă interacțiune terapeutică în favoarea pacienților troponin-pozitivi. Într-o analiză centralizată a trialurilor cu abciximab, nu s-a demonstrat nici o diferență legată de sex, în ceea ce privește riscul nefavorabil major. Femeile au avut o rată mai mare de sângerare. S-a sugerat că femeile au mai frecvent BCI non-obstructivă, în care avantajul terapeutic al agenților care acționează asupra procesului aterotrombotic poate fi minim. Este recomandat ca utilizarea inhibitorilor de GP IIb/IIIa în NSTEMI-ACS la femei să se adreseze celor troponin pozitive și cu probabilitate mare de BCI.

8.2.2 Revascularizarea și strategia precoce invazivă la femei

În practica contemporană a ICP cu stent și inhibitori de GP IIb/IIIa, o meta-analiză a trialurilor randomizate privind abordarea invazivă (cu revascularizare prin ICP sau BPAC) a arătat o reducere a riscului de mortalitate de 23% la 2 ani (RR 0,77, 95% CI

0,60 - 0,99). Totuși, atunci când a fost examinat prognosticul femeilor și al bărbaților, beneficiul terapeutic a fost prezent la bărbați (RR 0,68, 95% CI 0,57 - 0,81), în timp ce la femei nu ar apare nici un beneficiu de la 6 luni la 1 an de supraveghere (RR 1,07, 95% CI 0,82 - 1,41). Atât trialul RITA-3 cât și FRISC-2 au arătat o rată mai mare de deces și IM non-fatal la femei. În trialul TACTICS-TIMI-18, nu s-a observat nici o diferență legată de sex, în ceea ce privește strategia invazivă. Revascularizația comparată cu strategia conservatoare a îmbunătățit prognosticul la femei (OR 0,72, 95% CI 0,47 - 1,11) în aceeași măsură ca și la bărbați (OR 0,64, 95% CI 0,47 - 0,88; P = 0,60 pentru interacțiunea privind sexul). Beneficiul terapiei invazive a fost mai mare la femei cu nivel crescut al troponinei T (OR 0,47, 95% CI 0,26 - 0,83). Un prognostic mai bun pe termen lung s-a demonstrat la femei neselectate cu strategie invazivă precoce, comparativ cu bărbații. Totuși, pe o perioadă de supraveghere de 5 ani, a trialului FRISC-2, strategia invazivă nu a îmbunătățit prognosticul la femei (21,9 vs. 19,6% rata decesului sau a IM, invaziv vs. conservator (RR 1,12, 95% CI 0,83 - 1,50) în timp ce la bărbați a determinat o îmbunătățire semnificativă (19,0 vs. 26,8%) rata decesului sau a IM, invaziv vs. conservator (RR 0,70, 95% CI 0,59 - 0,86), cu o interacțiune semnificativă între bărbați și femei (P = 0,01). În final, într-o meta-analiză mai recentă prin colaborarea Cochrane, femeile au dovedit un prognostic pe termen lung semnificativ mai bun decât bărbații în termeni de deces și IM (RR 0,73, 95% CI 0,59 - 0,91) pentru strategia invazivă vs. conservatoare, dar cu un hazard precoce. Aceste rezultate conflictuale sugerează că sunt necesare trialuri randomizate adresate femeilor pentru a stabili dacă strategia invazivă de rutină este benefică. Între timp, este recomandat ca strategia invazivă precoce de rutină să fie considerată în primul rând la femeile cu criterii de risc înalt cum ar fi persistența ischemiei și nivelul ridicat al troponinelor, ținând cont și de co-morbiditățile existente.

Recomandări pentru femei

- Femeile trebuie evaluate și tratate la fel ca și bărbații, cu o atenție deosebită adresată co-morbidităților (I-B).

8.3 Diabetul zaharat

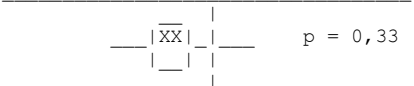


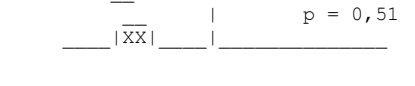

Prezența diabetului zaharat este un predictor independent a mortalității înalte la pacienții cu NSTEMI-ACS și este asociat cu un risc de deces de două ori mai mare comparativ cu populația non-diabetică, plasând pacienții diabetici în categoria cu risc înalt. Pacienții diabetici prezintă mai multe co-morbidități, inclusiv funcție renală modificată, insuficiență cardiacă, stroke și boală vasculară generală. În total, aproximativ 20 - 30% dintre pacienții cu NSTEMI-ACS au diabet și marea majoritate au tipul 2 insulino-rezistent. Datele din registre recente realizate în SUA și Europa au arătat că rata diabetului zaharat este în creștere la pacienții cu NSTEMI-ACS și variază între 29 și 35% în Europa. Diabetul este mai frecvent observat la femei decât la bărbați (41,6 vs. 30,7%). Pacienții diabetici sunt mai frecvent hipertensivi (81 vs. 66% la non-diabetici) și obezi (BMI > 30 este mai frecvent la pacienții diabetici decât cei non-diabetici, 28,5 vs. 18,6%) și au mai frecvent insuficiență renală (7,2 vs. 2,4% la non-diabetici). Când este considerat diagnosticul de diabet zaharat, glicemia bazală modificată sau toleranța alterată la glucoză, două treimi din pacienții cu BCI cronică sau acută au una din anomaliile de glicoreglare prezentate.

Pacienții cu glicemie bazală modificată sau toleranță alterată la glucoză au de asemenea un prognostic mai prost decât pacienții fără anomalii de glicoreglare, dar ușor mai bun decât cei cu diabet zaharat confirmat.

Deoarece pacienții cu diabet au un risc mai mare de evenimente nefavorabile, este recomandată o abordare cuprinzătoare privind prevenția primară și secundară. Controlul strâns al glicemiei prin administrare de insulină IV și glucoză a redus mortalitatea la un an cu 30% în studiul DIGAMI, la pacienții cu STEMI. Acest beneficiu s-a extins până la 39 de luni. Aceste observații nu s-au confirmat în DIGAMI-2, care,

totuși a arătat că glicemia este un predictor puternic, independent al mortalității pe termen lung după IM la pacienții cu diabet zaharat tip 2, cu o creștere cu 20% a mortalității pe termen lung la o creștere cu 3 mmol/L a glicemiei plasmatiche. Cunoștințele curente indică faptul că administrarea IV a insulinei este necesară la pacienții diabetici cu un nivel crescut al glicemiei la internare, pentru a atinge nivelul normoglicemic cât mai devreme posibil. Creșteri moderate sau minore ale nivelului glicemic la internare pot fi controlate cu agenți hipoglicemianți orali. Ulterior, controlul strict al glicemiei este benefic. Dieta adecvată, modificarea stilului de viață, agenții orali și insulina pot fi necesari pentru a atinge acest scop. Informații mai detaliate asupra acestui aspect sunt prezentate în ghiduri specifice privind managementul diabetului și boala cardiovasculară.

În cazul angiografiei și/sau a angioplastiei, utilizarea substanței de contrast crește riscul nefropatiei induse de substanța de contrast (NIC). Ideal, metforminul trebuie întrerupt cu 24 de ore înaintea examinării sau cel puțin în ziua procedurii. Riscul de acidoză lactică este foarte scăzut, dar crește în cazul insuficienței renale. Metforminul poate fi reintrodus la 48 de ore de la utilizarea substanței de contrast, dacă nu s-a dezvoltat insuficiența renală. Similar, strategia terapeutică invazivă și antitrombotică potentă este recomandată. Atât trialul FRISC-2 și TACTICS-TIMI-18 a arătat o reducere cu 22 - 27% a mortalității și a IM non-fatal la pacienții diabetici randomizați pentru strategia invazivă precoce comparativ cu strategia conservatoare. Deci, strategia invazivă precoce este recomandată pacienților diabetici cu NSTEMI-ACS. Cum mulți diabetici au boală multivasculară, BPAC este mai frecvent recomandat conform trialului BARI. Așteptăm trialurile curente care examinează cea mai adecvată strategie invazivă pentru diabetici, evaluând DES precum și BPAC. În trialul BARI (care nu a fost destinat specific NSTEMI-ACS) a existat un avantaj privind supraviețuirea pentru pacienții cu BCI și boală multivasculară randomizați BPAC față de cei randomizați pentru ICP. Trebuie accentuat că în trialul BARI a fost folosită tehnologie învechită și a fost mai degrabă o comparație între ICP fără stent și chirurgie. Utilizarea tehnologiei moderne în brațul cu ICP poate determina rezultate diferite. Totuși, aceasta nu s-a observat în cel mai recent trial privind BPAC vs. ICP în populația diabetică cu angină instabilă refractară medicamentos, unde supraviețuirea la 3 ani nu a fost statistic diferită între BPAC (72%) și ICP (8,1%). Acest trial diferă de cele anterioare privind ICP vs. BPAC pentru că a înrolat doar pacienți refractari la terapia medicamentoasă. Terapiile contemporane cu stenturi intracoronariene și inhibitorii GP IIb/IIIa au fost aplicate extensiv, dar nu s-a înregistrat o diferență semnificativ statistică. Datele din registre au arătat că o abordare invazivă precoce cu terapie farmacologică contemporană și utilizarea extensivă a stenturilor reduce semnificativ mortalitatea intraspitalicească, comparativ cu abordarea conservatoare. Tratamentul medical cu inhibitorii GP IIb/IIIa la pacienții diabetici a fost evaluat, de asemenea într-o meta-analiză. La 6458 pacienți diabetici înrolați în 6 trialuri cu inhibitori ai GP IIb/IIIa, s-a constatat o reducere a mortalității cu 26% la 30 de zile (6,2 vs. 4,6%, OR 0,74, 95% CI 0,59 - 0,92; P = 0,007), cum este prezentat în Figura 12.

Trial	n	Odds ratio and 95% CI	Placebo (%)	IIb/IIa (%)
PURSUIT	2163	 p = 0,33	6,1	5,1
PRISM	687	 p = 0,07	4,2	1,8
PRISM-PLUS	362	 p = 0,17	6,7	3,6
GUSTO IV	1677	 p = 0,022	7,8	5,0
PARAGON A	412	 p = 0,51	6,2	4,6

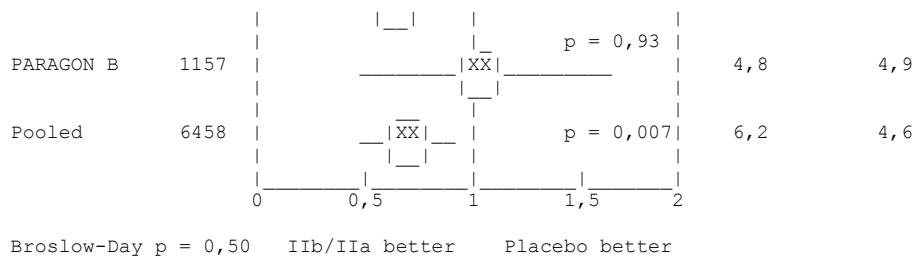


Figura 12. Efectul tratamentului asupra mortalității la 30 de zile printre pacienții diabetici cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de ST din 6 trialuri randomizate. Reprodus cu permisia.

Figura 12Lex: Figura 12

OR cu 95% interval de confidență și valorile corespunzătoare P pentru efectul tratamentului asupra mortalității la 30 de zile printre pacienții diabetici cu sindroame coronariene acute. Valorile la stânga de 1,0 indică un beneficiu al supraviețuirii pentru inhibitorii GP IIb/IIIa

Deci, pacienții diabetici cu NSTEMI-ACS trebuie să primească intravenos inhibitori GP IIb/IIIa ca parte a tratamentului medical inițial, care trebuie continuat până la finalizarea prin ICP. Merită menționat că date mai recente obținute în cadrul ICP nu confirmă datele meta-analizelor, pentru că în ICP selectivă, ca și la pacienții cu NSTEMI-ACS cu risc înalt, abciximab nu a dus la un beneficiu mai mare la pacienții diabetici.

În ciuda dovezilor, rezultă că pacienții diabetici încă rămân insuficient tratați comparativ cu cei non-diabetici. În registrele Europene, revascularizația (în orice formă), thienopiridinele și inhibitorii GP IIb/IIIa au fost mai puțin prescrise la diabetici decât la pacienții non-diabetici, cu un impact clar asupra mortalității intra-spitalicești și pe termen lung (5,9 vs. 3,2% mortalitate la o lună și 15,2 vs. 7,6% la un an). În plus, datele din registre au arătat că prezența diabetului nu a influențat alegerea strategiei de revascularizație. Pentru o revizuire completă a managementului diabetului în boala cardiovasculară, cititorii sunt îndrumați către ghidul care abordează acest subiect.

Recomandări privind diabetul

- Este recomandată obținerea normoglicemiei cât mai rapid printr-un control glicemic strâns la toți pacienții diabetici în faza acută NSTEMI-ACS (I-C).
- Pentru a obține normoglicemia, insulina în perfuzie poate fi necesară la pacienți selecționați cu NSTEMI-ACS și cu un nivel înalt al glicemiei la internare (IIa-C).
- Este recomandată strategia invazivă precoce la pacienții diabetici cu NSTEMI-ACS (I-A).
- Pacienții diabetici cu NSTEMI-ACS trebuie să primească inhibitori ai GP IIb/IIIa ca parte a terapiei medicamentoase inițiate, care trebuie continuată până la finalizarea prin ICP (IIa-B).

8.4 Boala renală cronică

Boala renală cronică (BRC) este clasificată în cinci stadii diferite (tabel 9). Funcția renală este cel mai bine evaluată prin RFG corespunzător ecuației MDRD, care include în calcul etnicitatea și sexul. Aceasta trebuie evaluată la toți pacienții cu sau la risc crescut de BCI. Totuși, în practica zilnică, este utilizat ClCr în locul RFG. Un bun marker surrogat pentru disfuncția renală s-a dovedit a fi cystatin C.

8.4.1 Boala renală cronică, marker al riscului de boală coronariană

Conform unui larg registru din SUA, disfuncția renală s-a dovedit a fi destul de frecventă în populația generală și este asociată cu un risc mai mare de mortalitate cardiovasculară și de orice cauză, care crește exponențial cu scăderea progresivă a RFG, cu o creștere rapidă a evenimentelor la o RFG < 60 mL/min/1,73 mp. Riscul de

deces de orice cauză, inclusiv prin boală cardiovasculară, crește pentru un HR ajustat 1,2 - 5,1 de la cea mai mică alterare la cea mai severă alterare a funcției renale, luând ca referință o RFG > 60 mL/min/1,73 mp. HR ajustate pentru apariția oricărei suferințe cardiovasculare au fost de 1,4 și, respectiv, 3,4. Observații similare au fost notate și în alte rapoarte, unele din ele confirmând că prevalența BCI este înaltă în fiecare stadiu al bolii renale, inclusiv în stadiul I și determină o rată înaltă a complicațiilor și o creștere de două ori mai mare a mortalității comparativ cu pacienții fără disfuncție renală. Prevalența înaltă a BCI în BRC este determinată incidenței înalte a factorilor de risc tradiționali și non-tradiționali, cum ar fi statusul intens pro-inflamator, hiperhomocisteinemia și statusul pro-trombotic. Diabetul zaharat, care este responsabil de circa 50% din cauzele disfuncției renale în stadiu final, este un factor agravant.

Disfuncția renală este frecvent observată în NSTEMI-ACS ca și în alte forme de BCI. Este asociată cu un prognostic mai prost la pacienții cu manifestări clinice ale aterosclerozei, incluzând NSTEMI-ACS, STE-ACS și ICP, ca și la pacienții diabetici. În plus, disfuncția renală este un predictor potent independent al riscului de sângerare la pacienții cu SCA; cu cât este mai severă disfuncția renală, cu atât este mai mare riscul de sângerare (figura 13) (vezi capitolul 7.1 Complicații hemoragice).

Tabelul 9. Stadiile bolii renale cronice, corespunzător National Kidney Foundation

Stadiu	Descriere	GFR (mL/min/1.73 mp)
	Afectare renală cu RFG normală sau crescută	>= 90
	Afectare renală cu scădere ușoară a RFG	60 - 89
	Scădere moderată a RFG	30 - 59
	Scădere severă RFG	15 - 29
	Insuficiență renală	< 15 (sau dializă)

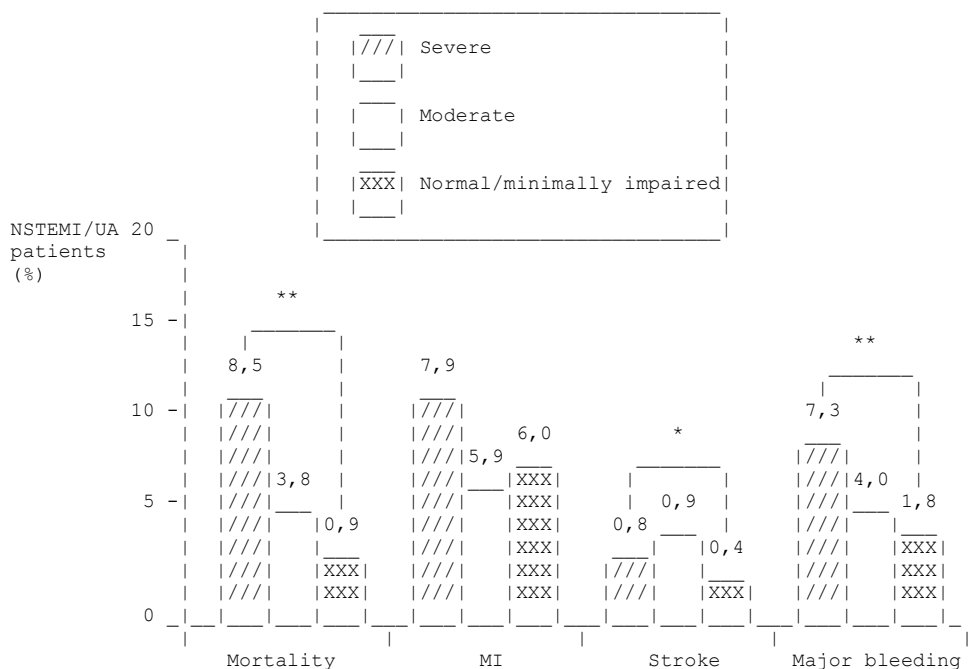


Figura 13. Prognosticul intraspitalicesc corespunzător gradului de disfuncție renală pentru subgrupe de pacienți cu infarct miocardic fără supradenivelare de ST/angină instabilă din registrul GRACE. Heart 2003; 89:1003-1008, reprodus cu permisiunea BMJ Publishing Group.

* P < 0,05 pentru toate categoriile funcției renale în subgrupul cu infarct miocardic fără supradenivelare ST/angină instabilă.

** P < 0,0001 pentru toate categoriile funcției renale în subgrupul cu infarct miocardic fără supradenivelare ST/angină instabilă.

Figura 13Lex: Figura 13

Prezența disfuncției renale complică managementul pacienților cu NSTE-ACS. În cazul insuficienței renale severe (CrCl < 30 mL/min) multe medicamente cu eliminare exclusivă sau substanțială renală trebuie reduse ca doză, sau sunt contraindicate, în mod particular HGMM, fondaparinux, bivalirudina și inhibitorii GP IIb/IIIa. În această situație, HNF nu protejează împotriva complicațiilor hemoragice, în registrul GRACE constatându-se o creștere graduală a riscului de sângerare la administrarea HNF, pe măsura scăderii funcției renale, similar cu cea observată la administrarea HGMM. Deoarece un risc mult mai scăzut de complicații hemoragice a fost observat în OASIS-5 cu fondaparină comparativ cu enoxaparina, chiar și la pacienții cu insuficiență renală severă, fondaparină are potențialul de a fi utilizată în această situație. Date recente confirmă că reducerea dozei de eptifibatidă poate reduce riscul de sângerare (tabel 10).

Tabelul 10. Recomandări privind utilizarea medicamentelor în boala renală cronică

Medicament	Recomandări în BRC
Simvastatin	Eliminare renală scăzută. La pacienții cu insuficiență renală severă (CrCl < 30 mL/min), atenție cu doze > 10 mg
Ramipril*a)	Adaptarea dozei este necesară dacă CrCl < 30 mL/min (doza inițială 1.25 mg zilnic). Doza nu trebuie să depășească 5 mg/zi
Losartan*a)	Recomandat pentru tratamentul hipertensiunii sau a insuficienței renale în diabetul de tip 2 cu microalbuminurie 50 - 100 mg/zi. Monitorizarea regulată a balanței electrolitice și a creatininei serice este recomandată.
Clopidogrel	Nu sunt informații la pacienții cu insuficiență renală
Enoxaparuf	În cazul insuficienței renale severe (CrCl < 30 mL/min), fie contraindicată fie ajustarea dozelor corespunzător indicațiilor specifice țării.
Fondaparinux	Contraindicat în insuficiența renală severă (CrCl < 30 mL/min). Totuși, cum un risc de sângerare mult mai scăzut a fost observat în OASIS-5 cu fondaparinux în comparație cu enoxaparin, chiar și la pacienți cu insuficiență renală severă, acest medicament poate fi anticoagulantul de elecție pentru această situație.
Bivaliradin	Dacă CrCl < 30 mL/min, reducerea ratei de perfuzie la 1.0 mg/kg/h trebuie considerată. Dacă pacientul este în hemodializă, perfuzia trebuie redusă la 0.25 mg/kg/h. Nu este necesară reducerea dozei bolus.
Tirofiban	Adaptarea dozei este necesară la pacienții cu insuficiență renală. Cincizeci la sută din doză dacă CrCl < 30 mL/min
Eptifibatide	Cum 50% din eptifibatide este eliminat prin rinichi la pacienții cu insuficiență renală, trebuie luate precauții la pacienții cu insuficiență renală (CrCl < 50 mL/min). Perfuzia trebuie redusă la 1 micrograme/kg/min la acești pacienți. Doza bolus rămâne neschimbată la 180 micrograme/kg. Eptifibatide este contraindicată la pacienții cu CrCl < 30 mL/min.
Abciximab	Nu există recomandări specifice privind utilizarea abciximab sau ajustarea dozei în insuficiența renală. Evaluarea atentă a riscului hemoragic este necesară înaintea utilizării în insuficiența renală.
Atenolol	Este recomandată înjumătățirea dozei la pacienții cu CrCl între 15 și 35 mL/min (50 mg/zi). Un sfert din doză (25 mg/zi) recomandată dacă CrCl < 15 mL/min

*a) Recomandările sunt indicate acolo unde pot fi respectate. Se presupune că aceleași recomandări sunt valabile pentru alte medicamente din aceeași clasă farmacologică, dar aceasta trebuie evaluată specific (altă HGMM, altă statină, IECA și inhibitor al receptorului angiotensinei.), deoarece în cadrul aceleiași clase farmacologice, calea de eliminare poate varia. Recomandările privind utilizarea medicamentelor listate în acest tabel pot varia dependent de prospectul fiecărui

medicament din țara în care este utilizat. Anumite diferențe în prospect pot apare între diferite țări.

8.4.2 Nefropatia indusă de substanța de contrast

Disfuncția bazală renală poate crește riscul NIC în cazul angiografiei/angioplastiei. Riscul NIC este în mod particular crescut la pacienții mai vârstnici, diabetici, cu deshidratare, la injecția unui volum mare a mediului de contrast și la utilizarea substanțelor înalt-osmolare, opus utilizării substanțelor non-ionice cu osmolaritate scăzută. Hidratarea înainte și după angiografie și/sau coronarografie este strategia care s-a dovedit a avea cel mai mare impact în reducerea riscului de NIC. Pacienții care necesită angiografie și/sau angioplastie trebuie să primească îngrijiri speciale pentru a reduce sau evita NIC. Protocoalele curente recomandă hidratarea cu 250 - 500 ml de Clorură de sodiu 0,9% înainte și după procedură, cu atenție la pacienții cu istoric de insuficiență cardiacă. Cantitatea de mediu de contrast trebuie limitată la 50 ml pentru procedura diagnostică. Pentru detectarea NIC evaluarea nivelului creatininei este necesar timp de trei zile de la injectare.

La pacienții cu disfuncție renală severă, angiografia și/sau revascularizarea poate fi amânată, mai puțin în cazul în care clinic este indicată, pentru a reduce riscul de insuficiență acută post-intervenție. Dacă PCI este necesară, aceasta ar trebui amânată câteva zile după angiografie, dacă simptomatologia clinică permite. În cazul PCI pentru leziunile multivasculare se consideră această intervenție a fi oportună. CABG este asociat cu un risc crescut de disfuncție renală și de aceea raportul risc/beneficiu trebuie bine cântărit.

8.4.3 Managementul bolii renale cronice la pacienții cu boală coronariană

IEC și sartanii, ambele clase de medicamente au dovedit că reduc microalbuminuria și progresia spre stadiul renal final. IEC trebuie administrate sub strictă monitorizare a creatininei serice, care poate inițial să crească la introducerea IEC și ulterior să revină la valoarea de bază a pacienților. Acestea sunt contraindicate la pacienții cu stenoză de arteră renală. Sartanii pot fi folosiți ca alternativă la IEC. Doar IEC și statinele au dovedit că reduc riscul cardiovascular la pacienții cu disfuncție renală și ar trebui folosite la pacienții cu SCA fără supradenivelare de segment ST. Date privind impactul asupra revascularizării la pacienții cu boală renală cronică sunt puține, deoarece în cele mai multe trialuri, disfuncția renală a fost un criteriu de excludere așa încât pacienții cu boală renală cronică sunt subreprezențați. Revascularizarea, în multe registre ca și în substudii ale unor trialuri a demonstrat că îmbunătățește rezultatele la pacienții cu boală renală cronică, nu doar la cei în stadiile finale, cât și în stadiile moderate ale disfuncției renale. În câteva registre, a fost arătat că pacienții cu disfuncție renală sunt adesea tratați suboptimal și nu primesc terapia recomandată de ghiduri.

8.4.4 Biomarkerii în boala renală cronică

Creșterea troponinei este uneori descoperită la pacienții asimptomatici cu disfuncție renală, în special la cei hemodializați, fără a avea o dovadă a dezvoltării unui SCA fără supradenivelare de segment ST. Această creștere a troponinei poate face dificil diagnosticul de SCA fără supradenivelare de segment ST în aceste condiții. Oricum, prognosticul pacienților cu boală renală cronică este mai prost în cazul creșterii troponinei independent de clasa anginei.

Recomandări pentru pacienții cu boală renală cronică

- Cl.cr și/sau RFG ar trebui calculate pentru fiecare pacient spitalizat pentru SCA fără supradenivelare de segment ST (I-B). Vârstnicii, femeile și pacienții cu indice de masă corporal scăzut, merită atenție sporită căci valori normale ale creatininei serice pot fi asociate cu un ClCr și o RFG mai scăzute (I-B).

- Pacienții cu boală renală cronică ar trebui să primească același tratament de primă linie ca orice alt pacient, în absența contraindicațiilor (I-B).

- La pacienții cu $\text{ClCr} < 30 \text{ mL/min}$ sau $\text{RFG} < 30 \text{ mL/min/1.73 mp}$, este recomandată o atenție sporită la administrarea anticoagulantelor, până când doza ajustată este cea necesară, în timp ce la unii este contraindicată (I-C).

- HNF ajustată în funcție de APTT este recomandată când $\text{ClCr} < 30 \text{ mL/min}$ sau $\text{RFG} < 30 \text{ mL/min/1.73 mp}$ (I-C).

- Inhibitorii de GP IIb/IIIa pot fi utilizați în cazul insuficienței renale. Adaptarea dozei este necesară la eptifibatide și tirofiban. Este recomandată evaluarea riscului de sângerare pentru abciximab (I-B).

- Pacienții cu boală renală cronică cu $\text{ClCr} < 60 \text{ mL/min}$ au risc înalt de evenimente ischemice și ar trebui evaluați invaziv și revascularizați când este posibil (IIa-B).

- Măsurile corecte sunt recomandate în scopul reducerii riscului de nefropatie de contrast (I-B).

8.5 Anemia

Anemia s-a demonstrat a fi asociată cu prognostic prost și în special cu o mortalitate crescută în unele condiții care includ: insuficiența cardiacă, insuficiența renală, diverse tipuri de intervenții chirurgicale, neoplazii, dar și în cadrul unui spectru de boli cardiace ischemice, incluzând IMA cu supradenivelare de ST, SCA fără supradenivelare de ST, PCI și CABG.

În acord cu criteriile World Health Organization (hematocrit 39% sau hemoglobina 13 g/dL la bărbați și 12 g/dL la femei), anemia poate fi prezentă la 5 - 10% din pacienții cu SCA fără supradenivelare de segment ST. Statistici cu valori înalte de 43% au fost observate în rândul vârstnicilor cu IMA, dar numai 4,2% au avut valori ale hematocritului 30%. Într-un raport recent, anemia a fost observată în 30,6% din cazurile de SCA, dar numai 5,4% au avut hemoglobina, 10 g/dL.

Anemia în SCA fără supradenivelare de ST este asociată cu prognostic prost. O meta-analiză recentă care a inclus aproape 40.000 de pacienți cu SCA fără supradenivelare de ST și SCA cu supradenivelare de ST a arătat că prognosticul la 30 zile este puternic influențat de nivelul hemoglobinei la admisie. Probabilitatea de moarte cardiovasculară, IM, sau ischemie recurentă este crescută la scăderea hemoglobinei sub 11 g/dL cu un Odds ratio de 1.45 per 1 g/dL, luând grup de referință nivelul hemoglobinei de 15 - 16 g/dL. Rata de evenimente cardiovasculare este de asemenea crescută la niveluri ale hemoglobinei mai mari de 16 g/dL. Aceeași relație între mortalitate și nivelul hemoglobinei a fost observat în cadrul unui studiu cohortă ce a inclus 5888 pacienți vârstnici urmăriți 11 ani în Cardiovascular Health Study. Alte condiții cum ar fi SCA cu supradenivelare de segment ST, PCI și CABG au identificat anemia ca marker de prognostic negativ. Anemia este asociată cu alte co-morbidități cum ar fi: vârsta înaintată, diabetul zaharat și insuficiența renală dar și cu alte condiții non-cardiovasculare (diateza hemoragică sau neoplaziile) care pot contribui la un prognostic nefavorabil. Oricum, după ajustarea caracteristicilor de bază, o relație între răspunsul la doză și spectrul SCA a fost observat; cea mai caracteristică fiind hemoglobina indicând un prognostic mai prost. Se pare că există o strânsă relație între anemie și riscul de moarte cardiovasculară. Anemia crește frecvența cardiacă și debitul cardiac, ducând la dezvoltarea hipertrofiei VS și un dezechilibru între consumul și cererea de oxigen miocardic. Aceste mecanisme în adiție cu dezechilibrul între consumul și cererea de oxigen care apare în cadrul miocardului infarctizat sau ischemic pot duce la creșterea dimensiunii infarctului, apariția aritmiilor, pot agrava hipotensiunea și eventual înrăutăți prognosticul. Valoarea de bază a hemoglobinei este de asemenea un predictor independent al riscului de sângerare, o valoare scăzută a hemoglobinei având un risc mai mare atât în cadrul procedurilor care presupun sau nu risc de sângerare. Astfel, tratamentul modern al SCA fără supradenivelare de segment ST poate duce la agravarea anemiei datorită creșterii riscului de sângerare, o atenție

deosebită trebuie acordată nivelului de bază al hemoglobinei când se ia o hotărâre asupra deciziei terapeutice, (vezi secțiunea 7.1 Complicațiile sângerării)

Recomandări pentru anemie

- Nivelul de bază al hemoglobinei este un predictor independent al riscului ischemic și de sângerare la 30 de zile. Ar trebui luat în considerare la evaluarea inițială (I-B).

- Toate măsurile necesare ar trebui luate în timpul evaluării inițiale pentru a preveni înrăutățirea anemiei prin sângerare (I-B) (vezi secțiunea 7.1 Complicațiile sângerării).

- Anemia bine tolerată la pacienții cu SCA fără supradenivelare de segment ST nu indică transfuzia de sânge sistematică, ar putea fi considerată doar în cazul în care este compromis statusul hemodinamic (I-C) (vezi secțiunea 7.1 Complicațiile sângerării).

8.6 Arterele coronare normale

O mare parte dintre pacienții cu SCA fără supradenivelare de segment ST au artere coronare normale sau minime anomalii. Fiziopatologia SCA fără supradenivelare de segment ST nu este omogenă și include mai multe mecanisme: (i) spasm coronarian (angina Prinzmetal), (ii) placă intramurală complicate cu tromboză acută și ulterior recanalizare, (iii) emboli coronarieni și (iv) sindromul X.

La pacienții admiși cu suspiciune de SCA fără supradenivelare de segment ST, demonstrarea angiografică a arterelor coronare normale sau aproape normale schimbă diagnosticul. Oricum, modificările de segment ST și prezența biomarkerilor la pacienții cu durere retrosternală tipică și cu artere coronare patente fără leziuni stenotice semnificative pot fi datorate necrozei miocardice mai mult decât rezultatelor fals- pozitive. Aproape 15% dintre pacienții cu SCA fără supradenivelare de segment ST au artere coronare normale sau minime anomalii. Pare mai frecvent la femei. Plăcile aterosclerotice pot fi prezente chiar și în absența stenozelor semnificative angiografic și se pot datora remodelării peretelui arterial. Prognosticul acestor pacienți este similar cu cel al pacienților SCA fără supradenivelare de segment ST și ateroscleroză coronariană semnificativă și aceștia merită tratament antitrombotic optim și prevenție secundară cu agenți antiplachetari și statine. Angina variantă Prinzmetal se referă la un sindrom atipic de durere cardiacă secundar ischemiei miocardice care nu e precipitat de efortul fizic sau stresul emoțional și este asociat cu supradenivelare tranzitorie de segment ST. Ipoteza originală care ar susține vasospasmul coronarian a fost demonstrată angiografic. Vasospasmul duce la o scădere marcată a diametrului arterelor epicardice coronare, producând ischemie miocardică severă. Vasospasmul poate apărea în cadrul stenozelor focale severe, dar cel mai adesea la pacienții cu vase aparent normale angiografic. Pacienții cu angină variantă tind să fie mai tineri decât cei SCA fără supradenivelare de segment ST convențional și de cele mai multe ori sunt mari fumători. Simptomele sunt adesea severe și pot fi însoțite de sincopă. Atacurile de angină Prinzmetal tind să apară între miezul nopții și ora opt dimineața. Spasmul arterelor epicardice coronare, datorat ischemiei transmurale este marca diagnostică a anginei Prinzmetal. Spasmul poate fi spontan sau provocat de acetilcolină sau ergonovină sau testul de hiperventilație. Tratamentul anginei Prinzmetal presupune administrarea de blocante de calciu, demonstrate a fi eficiente în prevenirea spasmului coronarian, singuri sau în asocieri cu nitrații. Aceștia ar trebui prescriși la doza maximă tolerată și pe termen lung. În cazuri rare, SCA fără supradenivelare de segment ST cu artere coronare normale sau minime anomalii angiografic poate fi datorat embolismului coronarian secundar fibrilației atriale sau flutterului atrial. Cum fibrilația atrială este deseori nedagnosticată clinic, frecvența mecanismului SCA fără supradenivelare de segment ST poate fi subestimat.

Termenul de "Sindrom X" se folosește la descrierea pacienților cu angină precipitată de efortul fizic, subdenivelare de segment ST la testul de efort și artere coronare non-obstructive angiografic. Durerea toracică poate crește în frecvență sau intensitate, sau

poate apărea în repaus. Pacienții pot prezenta caracteristici tipice ale anginei instabile. Prognosticul este de obicei excelent. Cauza acestui sindrom nu este bine definită, dar cel mai frecvent este asociată cu disfuncție endotelială dependentă de vasodilatație arterială, scăderea producției de oxid nitric și scăderea sensibilității la stimularea simpatică. Sunt tot mai multe evidențe care arată că acești pacienți au un răspuns exagerat la durere. Datorită faptului că prognosticul este excelent, cea mai importantă terapie este tratamentul simptomatic cu nitrați, beta-blocante și blocante de calciu care s-a arătat a fi eficient.

Balonizarea apicală, recent descrisă, se poate prezenta ca un SCA fără supradenivelare de segment ST și se caracterizează prin artere coronare permeabile angiografic însoțite de akinezie apicală și uneori medioventriculară fără legătură cu distribuția arterelor coronare. Tipic este reversibilă în câteva săptămâni. Mecanismul exact al acestui sindrom este necunoscut.

9. STRATEGII DE TRATAMENT

SCA fără supradenivelare de segment ST îmbracă un spectru heterogen de pacienți cu diverse nivele de risc: mortalitate, IM, sau recurența DVI. În următoarele paragrafe, o strategie în etape este bazată pe analiza detaliată a datelor științifice existente și care ar putea fi aplicate la majoritatea pacienților cu SCA fără supradenivelare de segment ST suspectat. Este de apreciat că etapele specifice fiecărui pacient poate deriva din strategia propusă. Pentru fiecare pacient, medicul trebuie să ia o decizie individuală, ținând cont de anamneză pacientului (co-morbidități, vârsta etc.), condiția clinică, rezultatele evaluării inițiale și opțiunile de tratament farmacologic și non-farmacologic.

9.1 Prima etapă: evaluarea inițială

Durerea toracică sau disconfortul va fi simptomul care îndrumă pacientul spre consultație medicală sau spitalizare. Pacientul cu SCA fără supradenivelare de segment ST suspectat trebuie evaluat în spital și examinat imediat de un medic calificat. Durerea toracică comportă o atenție sporită.

Primul pas este evaluarea pacientului fără întârzierea diagnosticului pe care se va baza strategia de tratament. Criteriile sunt următoarele:

- caracteristicile durerii toracice și simptomele orientate în funcție de examinarea clinică;
- evaluarea probabilității bolii cardiace ischemice (ex. vârsta, factorii de risc, IM anterior, CAGB, PCI);
- ECG (segmentul ST sau alte anomalii).

Pe baza acestor criterii care ar trebui realizate în mai puțin de 10 minute de la primul contact medical, pacientul trebuie încadrat în unul din cele 3 diagnostice majore:

- SCA cu supradenivelare de segment ST care necesită reperfuzie imediată
- SCA fără supradenivelare de segment ST
- SCA improbabil

Tratamentul pacienților cu SCA fără supradenivelare de segment ST este acoperit în respectivul ghid. Evaluarea SCA improbabil trebuie făcută cu precauție și numai când o altă explicație este evidentă (ex. traumatism). Derivațiile ECG adiționale (V3R și V4R, V7 - V9) ar trebui efectuate, în special la pacienții cu durere toracică persistentă. Recoltarea analizelor la sosirea pacientului și rezultatele acestora în mai puțin de 60 minute ar fi a doua etapă în strategia de evaluare. Acestea includ: troponina I, CK (-MB), creatinina, hemoglobina și formula leucocitară. După încadrarea în categoria de SCA fără supradenivelare de segment ST se va trece la a doua etapă.

9.2 A doua etapă: confirmarea diagnosticului și evaluarea riscului

9.2.1 Confirmarea diagnosticului

După ce pacientul este inclus în grupul SCA fără supradenivelare de segment ST se va începe tratamentul intravenos și oral conform tabelului 11.

Prima linie de tratament este constituită de nitrați, beta-blocante, aspirină, clopidogrel și anticoagulante, în funcție de strategia de tratament, terapia invazivă de urgență sau conservatoare (vezi a treia etapă).

Conduita va fi bazată pe următoarele informații/date:

- analize de rutină, în special troponina (la prezentare și după 6 - 12 ore) și ceilalți markeri în acord cu diagnosticul (ex. D-dimeri, BNP, NT-proBNP)
- monitorizarea, de preferat continuu, a segmentului ST (când este posibil)
- Ecocardiografia, MRI, CT, sau imagistica nucleară pentru diagnosticul diferențial (ex. Disecție de aortă, embolism pulmonar)
- Răspunsul la tratamentul antianginos
- Evaluarea scorului de risc
- Evaluarea riscului de sângerare

Pe parcursul acestei etape, alte diagnostice pot fi confirmate sau excluse, cum ar fi anemia, embolismul pulmonar și aneurismul de aortă (vezi tabelul 4, secțiunea 5.3 Diagnosticul diferențial).

9.2.2 Evaluarea riscului

Tratamentul individualizat este ajustat în funcție de riscul evaluat în cadrul examinării inițiale și se poate modifica în cazul simptomatologiei continue sau a informațiilor suplimentare rezultate din biochimie sau din examinările imagistice.

Evaluarea riscului reprezintă o componentă importantă în luarea deciziilor și este un subiect de continuă reevaluare. Se evaluează atât riscul de ischemie cât și de sângerare. Factorii de risc pentru sângerare și evenimentele ischemice se suprapun considerabil, astfel încât pacienții cu risc crescut pentru evenimentele ischemice au de asemenea risc crescut pentru sângerare. Astfel, alegerea terapiei farmacologice (dublă sau triplă antiagregare, anticoagulante) poate deveni periculoasă, în funcție de doza de medicament. În cazul în care este necesară terapia invazivă, abordul vascular este foarte important din moment ce abordul radial a arătat că reduce riscul de sângerare comparativ cu abordul femural. În acest context, o atenție deosebită trebuie acordată disfuncției renale, prezentă în rândul pacienților vârstnici și a pacienților diabetici.

În timpul acestei etape se ia decizia dacă pacientul ar trebui să efectueze cateterism cardiac sau nu.

Tabelul 11 Măsuri terapeutice primare	
Oxygen	4 - 8 L/min dacă saturația de oxigen este 90%
Nitrați	Sublingual sau intravenos (atenție dacă TA sistolică, 90 mmHg)
Aspirina	Doza inițială de 160 - 325 mg formula gastrorezistentă urmată de 75 - 100 mg/zi (administrarea intravenoasă este acceptată)
Clopidogrel	Doza de încărcare 300 mg (sau 600 mg pentru instalare rapidă a acțiunii) urmată de 75 mg zilnic
Anticoagulante	Diferite opțiuni dependente de strategie: - HNF bolus intravenos 60 - 70 IU/kg (maxim 5000 IU) urmată de infuzie 12 - 15 IU/kg/h (maxim 1000 IU/h) titrare în funcție de aPTT 1.5 - 2.5 - Fondaparinux 2.5 mg/zi subcutanat - Enoxaparina 1 mg/kg de 2 ori/zi subcutanat - Dalteparina 120 IU/kg de 2 ori/zi subcutanat - Nadroparin 86 IU/kg de 2 ori/zi subcutanat - Bivalirudin 0.1 mg/kg bolus urmată de 0.25 mg/kg/h
Morfina	3 - 5 mg intravenos sau subcutanat, depinzând de

troponinei (la	
venire și 6 - 12	
ore)	

Figura 14. Algoritm de management al pacienților cu SCA fără supradenivelare de segment ST

9.3.1 Strategia conservatoare

Pacienții încadrați în această categorie pot fi priviți ca pacienți cu risc scăzut și nu trebuie îndrumați spre evaluarea invazivă precoce:

- fără recurența durerii toracice
- fără semne de insuficiență cardiacă
- fără modificări la ECG inițial sau ECG ulterior (6 - 12 h)
- fără creșterea troponinei (la admitere și la 6 - 12 h)

Riscul scăzut este asociat cu un score-risc (vezi secțiunea 5.4 Stratificarea riscului) care suportă o terapie conservatoare. Managementul acestor pacienți se suprapune cu evaluarea bolii cardiace stabile. După externare, un test de stres pentru inducerea ischemiei este util în luarea deciziilor ulterioare. Pacienții care nu îndeplinesc criteriile mai sus menționate ar trebui să efectueze cateterism cardiac.

9.3.2 Strategia invazivă de urgență

Strategia invazivă de urgență ar trebui aplicată pacienților cu risc de dezvoltare de necroză miocardică importantă care ar putea scăpa ECG-ului (ex. ocluzia arterei circumflexe) sau care au risc crescut de progresie a ocluziei vasului. Acești pacienți sunt caracterizați de:

- angină refractară (presupunând IM fără supradenivelare de ST)
- angina recurentă în ciuda tratamentului antianginos asociată cu subdenivelări de segment ST (> 2 mm) sau unde T ample negative
- semne clinice de insuficiență cardiacă sau instabilitate hemodinamică ("șoc")
- aritmii amenințătoare de viață (fibrilație ventriculară sau tahicardie ventriculară).

În completarea medicației prezentate în tabelul 11, inhibitorii de glicoproteina IIb/IIIa (tirofiban, eptifibatide) ar trebui adăugați pacienților simptomatici în timpul cateterismului.

9.3.3 Strategia invazivă precoce

Mulți pacienți răspund inițial la tratamentul antianginos, dar prezintă risc crescut și necesită angiografie precoce. Timpul depinde de circumstanțele locale, dar ar trebui efectuată în mai puțin de 72 ore. Următoarele caracteristici indică pacienții care ar trebui să efectueze angiografie precoce de rutină:

- niveluri crescute ale troponinei
- modificări în dinamică ale segmentului ST sau a undei T (simptomatice sau silențioase)
- Diabet zaharat
- Reducerea funcției renale (RFG, 60 mL/min/1.73 mp)
- FEVS scăzută, 40%
- Angina precoce postinfarct
- PCI în ultimele 6 luni
- CAGB anterior
- Risc-score intermediar-înalt (tabelul 5)

Inhibitorii de glicoproteina IIb/IIIa (tirofiban, eptifibatide) ar trebui adăugați tratamentului standard anterior cateterismului în cazul nivelurilor crescute ale troponinei, modificărilor în dinamică ST/T, în cazul pacienților cu diabet zaharat excluzând un risc crescut de sângerare. Decizia privind timpul de efectuare a cateterismului trebuie continuu reevaluată și modificată în funcție de evoluția clinică.

9.4 A patra etapă: modalități de revascularizare

Dacă angiografia nu arată stenoze coronariene critice pacientul va primi terapie medicamentoasă. Diagnosticul de SCA fără supradenivelare de segment ST poate fi reconsiderat și acordată o atenție deosebită altor cauze ale simptomelor de la prezentare înainte ca pacientul să fie externat. Oricum, absența leziunilor critice nu e o regulă dacă prezentarea clinică sugerează durere toracică de origine ischemică și biomarkerii sunt pozitivi. În această situație pacienții ar trebui să primească tratament corespunzător recomandărilor SCA fără supradenivelare de segment ST.

Recomandările pentru revascularizare în SCA fără supradenivelare de segment ST sunt similare cu cele pentru procedurile de revascularizare elective. La pacienții cu boală univasculară, PCI cu stent pe vasul incriminat este prima opțiune. La pacienții cu boală multivasculară, decizia de PCI sau CAGB trebuie individualizată. Abordarea PCI cu stent pe vasul incriminat urmată de CAGB elective poate fi avantajoasă la unii pacienți. Tratamentul anticoagulant nu ar trebui schimbat pentru PCI. La pacienții tratați anterior cu fondaparinux, HNF ar trebui adăugată înaintea PCI. La pacienții tratați anterior cu tirofiban sau eptifibatide, perfuzia trebuie menținută pe tot parcursul intervenției. Pacienții netratați cu inhibitori de GP IIb/IIIa ar fi de preferat să primească abciximab înaintea PCI. Sunt mai puține evidențe privind utilizarea de eptifibatide sau tirofiban în acest caz.

Dacă este planificat CAGB, clopidogrelul ar trebui întrerupt cu 5 zile înainte, dacă condiția clinică și leziunile angiografice permit. Dacă leziunile angiografice nu permit opțiuni de revascularizare, ar trebui intensificat tratamentul medical și măsuri de prevenție secundară ar trebui instituite.

9.5 A cincea etapă: externarea și managementul postexternare

Deși în SCA fără supradenivelare de segment ST cele mai multe evenimente adverse apar în perioada precoce, riscul de IM sau mortalitate rămâne ridicat încă câteva luni. Pacienții revascularizați precoce au un risc mic (aproximativ 2.5%) de a dezvolta aritmii amenințătoare de viață, 80% apărând în primele 12 ore de la instalarea simptomelor. Astfel, monitorizarea pacienților mai mult de 24 - 48 ore nu este justificată.

Externarea depinde de starea clinică și de leziunile angiografice prezente. Pacienții cu SCA fără supradenivelare de segment ST ar trebui spitalizați cel puțin 72 ore după stentarea cu succes pe vasul incriminat. Modificarea agresivă a factorilor de risc ar trebui realizată la toți pacienții diagnosticați cu SCA fără supradenivelare de segment ST (vezi secțiunea 6.5 Managementul pe termen lung).

10. MĂSURI DE ÎNDEPLINIT

În ciuda prezenței ghidurilor europene și naționale, există diferențe mari în ceea ce privește aderența la aceste ghiduri atât în cadrul aceleiași țări cât și între țări. Există variații mari privind procedurile de diagnostic și de stratificare a riscului. De asemenea, există variații mari în aplicarea tratamentului medical și intervențional și în selecția pacienților pentru strategiile terapeutice specifice. Aceste variații în aplicarea strategiilor bazate pe evidențe atât în cadrul aceleiași țări cât și între țări sunt asociate cu diferențe în ceea ce privește rezultatele.

Registrele unor studii au examinat relația între strategiile de tratament bazate pe dovezi și rata evenimentelor și au considerat că îmbunătățind aderența la ghiduri vor îmbunătăți rezultatele pacienților. Astfel, prioritatea o are îmbunătățirea ghidurilor bazate pe evidențe. Publicarea ghidurilor poate avea un impact limitat asupra calității de îngrijire dacă revizuitorii locali și naționali nu adoptă măsurile de îndeplinit. Un abord sistematic, multidisciplinar combină educația și identificarea problemelor logistice. Un tratament bine structural asociat cu un proces de monitorizare continuă pot îmbunătăți rezultatele.

Calitatea este un concept relativ care cere compararea performanțelor între diverse standarde. Standardul de îngrijire este o consecință a unui număr larg de decizii și acțiuni individuale pentru fiecare pacient. Estimarea calității se bazează pe indicatori măsurabili și relevanți pentru starea de sănătate și pentru pacient. Pentru a permite comparații între centre, indicatorii de performanță trebuie bine definiți și standardizați. Măsurătorile trebuie efectuate în cadrul populațiilor similare, cu ajustarea riscului. Acestea cer caracteristicile individuale ale riscului pacientului, un model adecvat și comparații statistice. În general estimarea calității de îngrijire a pacientului cere evaluarea procesului de îngrijire (de ex. rata de utilizare a medicamentelor și a intervențiilor cu Clasa I-A de recomandare) mai mult decât apariția ocazională a evenimentelor mortalitate sau DVI. Estimarea ratelor de mortalitate și IM cere un număr mare de pacienți și lungi perioade de observație. Estimarea calității poate fi aplicată individual, la nivel de spitale, regiuni sau națiuni. Oricum, pentru ca indicatorii de performanță să schimbe procesul de îngrijire, ei trebuie să fie aplicați constant, ferm și să fie bazați pe date actuale decât pe performanțe istorice. Astfel, este necesară repetarea continuă a măsurilor și răspunsul individual al centrelor de îngrijire. Pentru pacienții cu SCA, datele CARDS (disponibile pe <http://www.escardio.org>) sunt standardizate ESC și UE recomandate pentru calitatea dezvoltării. Datele CARDS sau datele naționale similare cu monitorizare continuă pentru tratamentul pacienților cu SCA au fost implementate într-un număr mare de țări europene. Aceste date prezintă variații în cadrul aceleiași țări sau între țări diferite. Aceste programe continue au contribuit la îmbunătățirea standardelor de îngrijire și a rezultatelor. În prezent, cei mai folositori indicatori de performanță din centrele individuale pentru monitorizarea și îmbunătățirea standardelor de îngrijire a SCA fără supradenivelare de segment ST includ următoarele:

- Clasa I - recomandă antiagregarea și anticoagularea, folosirea aspirinei, clopidogrelului și HNF/HGMM (enoxaparina)/fondaparinux/bivalirudina; folosirea inhibitorilor de GP IIb/IIIa înainte și/sau în timpul PCI precoce.

- Clasa I - recomandă terapia intervențională: procedurile invazive precoce pentru pacienții cu risc intermediar mare

- Stratificarea riscului: de utilizat măsurile de tratament la populația țintă în funcție de stratificarea riscului (folosind scorurile de risc), în absența contraindicațiilor.

- Clasa I - recomandă terapia de prevenție secundară: statine, beta-blocante la pacienți cu reducerea funcției VS, IEC, încetarea fumatului, controlul glicemiei, schimbarea stilului de viață.

Programele regionale, naționale și internaționale care includ mii de pacienți pot evalua rezultatele unor evenimente (de ex. IM recurent și mortalitatea) și pot fi folosite în evaluarea impactului asupra aderenței ghidurilor în practica clinică. În fiecare spital, monitorizarea continuă a indicatorilor de performanță cresc calitatea tratamentului și minimizează variațiile în îngrijirea bazată pe dovezi. Aplicarea terapiei bazate pe dovezi (de ex. Clasa I de recomandare) poate avea efecte asupra sănătății cardiovasculare ca și în trialurile selectate, în special în combinație cu implementarea unor modalități efective de tratament. Astfel de programe au fost implementate cu succes în câteva țări incluzând Suedia (Registrul RIKS-HIA), Marea Britanie (Registrul MINAP), Germania, Italia și Israel pe date regionale, sau programe intermitente în multe alte țări. Aceste programe sunt de asemenea propuse și dezvoltate de ESC prin Registrul SCA din cadrul Programului Euro Heart Survey.

Recomandări pentru indicatorii de performanță

- Dezvoltarea sistematică a programelor regionale și/sau naționale pentru indicatorii de performanță și oferirea feedbackului de la nivelul spitalelor este puternic încurajată (I-C).

11. ABREVIERI

- ACC (American College of Cardiology)
- ACE inhibitors (Angiotensin-converting enzyme inhibitors)
- ACS (Acute coronary syndrome)
- ACT (Activated clotting time)
- ADP (Adenosine diphosphate)
- AHA (American Heart Association)
- aPTT (Activated partial thromboplastin time)
- ARB (Angiotensin receptor blocker)
- A-V (Atrioventricular)
- BMS Bare metal stent
- BNP (Brain natriuretic peptide)
- CABG (Coronary bypass graft surgery)
- CAD (Coronary artery disease)
- CARDS (Cardiology Audit and Registration Data Standards)
- CCS (Canadian Cardiovascular Society)
- CI (Confidence interval)
- CIN (Contrast-induced nephropathy)
- CK (Creatinine kinase)
- CKD (Chronic kidney disease)
- CK-MB (Creatinine kinase myocardial band)
- COX (Cyclo-oxygenase)
- CPG (Committee for Practice Guidelines)
- CrCl (Creatinine clearance)
- CT (Computed tomography)
- cTnT or cTnI (Cardiac troponin T or cardiac troponin I)
- DES (Drug-eluting stent)
- dL (decilitre)
- DPG (Diphosphoglyceric)
- DTI (Direct thrombin inhibitor)
- DVT (Deep vein thrombosis)
- e.g. (for example)
- ECG (Electrocardiogram)
- EDTA (Ethylenediamine triacetic acid)
- EF (Ejection fraction)
- ESC (European Society of Cardiology)
- EU (European Union)
- Factor-Xa (Activated factor-X)
- GFR (Glomerular filtration rate)
- GP IIb/IIIa inhibitors (Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors)
- Hct (Haematocrit)
- HDL (High-density lipoprotein)
- HIT (Heparin-induced thrombocytopenia)
- HR (Hazard ratio)
- hsCRP (High-sensitive C-reactive protein)
- i.e. (that is)
- INR (International normalized ratio)
- IU (International units)
- kg (kilogram)
- LBBB (Left-bundle branch block)
- LDL (Low-density lipoprotein)
- LMWH (Low molecular weight heparin)
- LV (Left ventricular)

- LVEF (Left ventricular ejection fraction)
- MB (Myocardial band)
- MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)
- METS (Metabolic equivalents)
- mg (milligram)
- MI (Myocardial infarction)
- mL (millilitre)
- mm (millimetre)
- MPO (Myeloperoxidase)
- MRI (Magnetic resonance imaging)
- mV (millivolt)
- NNT (Numbers needed to treat)
- NSAID (Non-steroidal anti-inflammatory drug)
- NSTEMI (Non-ST-elevation acute coronary syndromes)
- NSTEMI (Non-ST elevation myocardial infarction)
- NT-proBNP (N-terminal pro-hormone brain natriuretic peptide)
- OR (Odds ratio)
- PCI (Percutaneous coronary intervention)
- PDA (Personal digital assistant)
- PF4 (Platelet factor 4)
- RR (Risk ratio)
- STE-ACS (ST-elevation-acute coronary syndrome)
- STEMI (ST-elevation myocardial infarction)
- t-PA (Tissue plasminogen activator)
- TVR (Target vessel revascularization)
- UFH (Unfractionated heparin)
- ULN (Upper limits of normal)
- VKA (Vitamin K antagonist)
- VF (Ventricular fibrillation)
- VT (Ventricular tachycardia)
- VTE (Venous thrombo-embolism)

12. ACRONIME DE TRIALURI

- ACUITY (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 Revascularisation Investigation)
- CAPRIE (Clopidogrel vs. Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic 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 Recur-rent 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 Non-Q-Wave Coronary Events)

FRISC (Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease)

FRISC-2 (Fragmin and Fast Revascularisation 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 Utilization of Strategies To open Occluded coronary arteries IV)

GUSTO-4-ACS (Global Utilization of Strategies To open Occluded coronary arteries trial IV in Acute Coronary Syndromes)

HINT (Holland Interuniversity Nifedipine/metopropol 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 Ischaemic Syndromes pilot study)

OASIS-5 (Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes 5)

OASIS-6 (Organization for the Assessment of Strategies for Ischemic Syndromes 6)

PRISM (Platelet Receptor Inhibition in Ischaemic Syndrome Management)

PRISM-PLUS (Platelet Receptor Inhibition in Ischaemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms)

PROVE-IT (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation 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 International 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 Ischaemia Phase III)
VANQWISH (Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital)
