

Ghidul ESC de management al sindroamelor coronariene acute la pacienții care se prezintă fără supradenivelare de segment ST

Grupul de lucru pentru managementul sindroamelor coronariene acute (ACS) la pacienții care se prezintă fără supradenivelare persistentă de segment ST al Societății Europene de Cardiologie

Autori/Membrii Grupului de Lucru: Christian W. Hamm (Chairperson) (Germania), Jean-Pierre Bassand (Co-Chairperson) (Franța), Stefan Agewall (Norvegia), Jeoren Bax (Olanda), Eric Boersma (Olanda), Hector Bueno (Spania), Pio Caso (Italia), Dariusz Dudek (Polonia), Stephan Gielen (Germania), Kurt Huber (Austria), Magnus Ohman (USA), Mark C. Petrie (UK), Frank Sonntag (Germania), Miguel Sousa Uva (Portugalia), Robert F. Storey (UK), William Wijns (Belgia), Doron Zahger (Israel)

Traducere efectuată de către Ștefan Bogdan, Vlad Bătăiță, Adrian Linte, Oana Năstase, Cornelia Călinescu, sub coordonarea Grupului de Lucru de Cardiopatie Ischemică, Președinte: Conf. Dr. Șerban Bălănescu, Secretar: Dr. Mihaela Sălăgean

CUPRINS

Prescurtări și acronime.....	348
1. Preambul.....	349
2. Introducere.....	351
2.1 Epidemiologie și istorie naturală	351
2.2 Fiziopatologie	352
3. Diagnostic	352
3.1 Prezentarea clinică	353
3.2 Metode de diagnostic	353
3.2.1 Examinarea fizică.....	353
3.2.2 Electrocardiograma.....	353
3.2.3 Biomarkeri.....	354
3.2.4 Imagistică.....	355
3.3 Diagnostic diferențial	356
4. Evaluarea prognosticului.....	357
4.1 Evaluarea clinică a riscului	357
4.2 Indicatori electrocardiografici.....	357
4.3 Biomarkeri	358
4.4 Scoruri de risc.....	359
4.5 Riscul pe termen lung.....	360
5. Tratament	360
5.1 Agenți antiischemici	360
5.2 Agenți antiplachetari	362
5.2.1 Aspirina.....	363
5.2.2 Inhibitorii de receptori P2Y12	363
5.2.2.1 Clopidogrel.....	363
5.2.2.2 Prasugrel	366
5.2.2.3 Ticagrelor	367
5.2.2.4 Suspendarea inhibitorilor de receptori P2Y12 în vederea intervențiilor chirurgicale.....	368
5.2.2.5 Suspendarea terapiei antiplachetare duale cronice	369
5.2.3 Inhibitorii de glicoproteină IIb/IIIa	370
5.3 Anticoagulantele	373
5.3.1 Inhibitori indirecti ai cascadei coagulării.....	373
5.3.1.1 Fondaparinux	373
5.3.1.2 Heparine cu greutate moleculară mică..	375
5.3.1.3 Heparina nefracționată	377
5.3.2 Inhibitori direcți de trombină (Bivalirudina)	377
5.3.3 Anticoagulante aflate sub investigare clinică	378
5.3.4 Asocierea tratamentului anticoagulant și antiplachetar.....	379
5.4 Revascularizarea coronariană.....	379
5.4.1 Abordarea conservatoare versus abordarea invazivă	380
5.4.2 Momentul efectuării angiografiei și al intervenției coronariene	380
5.4.3 Intervenția coronariană percutană versus chirurgia de by-pass coronarian	381
5.4.4 Chirurgia de by-pass coronarian	382
5.4.5 Tehnica de intervenție coronariană percutană	383
5.5 Populații și condiții speciale	383

5.5.1 Vârșnicii.....	383
5.5.2 Probleme legate de sex.....	384
5.5.3 Diabet zaharat.....	385
5.5.4 Boala renală cronică.....	386
5.5.5 Disfuncția sistolică ventriculară stângă și insuficiența cardiacă.....	388
5.5.6 Greutatea corporală extremă.....	388
5.5.7 Boala arterială coronariană non-obstructivă.....	388
5.5.8 Anemia.....	389
5.5.9 Sângerarea și transfuzia.....	390
5.5.10 Trombocitopenia.....	392
5.6 Managementul pe termen lung.....	393
6. Măsurile de performanță.....	394
7. Managementul strategiilor.....	394
8. Mulțumiri.....	398
9. Referințe.....	398

ABREVIERI ȘI ACRONIME

ABOARD	Angioplasty to Blunt the Rise of Troponin in Acute Coronary Syndromes Randomized for an Immediate or Delayed Intervention
ACC	American College of Cardiology
ACE	enzima de conversie a angiotensinei
ACS	sindroame coronariene acute
ACT	timpul de activare a cheagului
ACUTY	Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy
FA	fibrilație atrială
AHA	American Heart Association
APPRAISE	Apixaban for Prevention of Acute Ischemic Events
aPTT	timpul parțial de tromboplastină activată
ARB	blocant de receptor de angiotensină
ARC	Academic Research Consortium
ATLAS	Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Aspirin With or Without Thienopyridine Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome
BARI-2D	Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes
BMS	bare-metal stent, stent metalic simplu
BNP	peptidul natriuretic
CABG	bypass coronarian
CAD	boală arterială coronariană
CI	interval de confidență
CK	creatin kinaza
CKD	boala renală cronică
CK-MB	izoenzima miocardică a creatin kinazei

COX	ciclo-oxigenaza
COMMIT	Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial
CPG	Committee for Practice Guidelines
CrCl	Clearance de creatinină
CRP	proteina C reactivă
CRUSADE	Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines
CT	Tomografia computerizată
CURE	Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events
CURRENT	Clopidogrel Optimal Loading Dose Usage to Reduce Recurrent Events
CYP	citocromul P450
DAPT	dublă terapie anti-plachetară orală
DAVIT	Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction Trial
DES	drug-eluting stent
DTI	direct thrombin inhibitor
DIGAMI	Diabetes, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction
EARLY-ACS	Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome
ECG	electrocardiogramă
eGFR	rată de filtrare glomerulară estimată
ELISA	Early or Late Intervention in unStable Angina
ESC	Societatea Europeană de Cardiologie
Factor Xa	Factor Xa activat
FFR	rezervă de flux fracționată
FRISC	Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease
GP IIb/IIIa	Glicoproteină IIb/IIIa
GRACE	Global Registry of Acute Coronary Events
HINT	Holland Interuniversity Nifedipine/ Metoprolol Trial
HIT	Trombocitopenie indusă de heparină
HORIZONS	Harmonizing Outcomes with RevascularizatiON and Stents in Acute Myocardial Infarction
HR	Hazard Ratio
hsCRP	Proteină C reactivă ultra-sensibilă
ICTUS	Invasive vs. Conservative Treatment in Unstable coronary Syndromes
INR	International Normalized Ratio

INTERACT	Integrilin and Enoxaparin Randomized Assessment of Acute Coronary Syndrome Treatment		Risk Factors For Cardiovascular Complications Also Receiving Aspirin And Clopidogrel
ISAR-COOL	Intracoronary Stenting With Antithrombotic Regimen Cooling Off	REPLACE-2	Randomized Evaluation of PCI Linking Angiomax to reduced Clinical Events
ISARREACT	Intracoronary stenting and Antithrombotic Regimen - Rapid Early Action for Coronary Treatment	RIKS-HIA	Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive care Admissions
i.v.	intravenos		
LDL-C	LDL-Colesterol	RITA	Research Group in Instability in Coronary Artery Disease trial
LMWH	Heparină cu greutate moleculară mică	RR	risc relativ
VS	Ventricul stâng	RRR	reducerea riscului relativ
FEVS	Fracție de ejeție a ventriculului stâng	STE-ACS	Sindrom coronarian acut cu supradenivelare de segment ST
MB	banda miocardică	STEMI	Infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST
MDRD	Modificarea dietei în boala renală	SYNERGY	Superior Yield of the New Strategy of Enoxaparin, Revascularization and Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors trial
MERLIN	Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes		
IM	Infarct miocardic	SYNTAX	SYNergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery
MINAP	Myocardial Infarction National Audit Project		
MRI	rezonanță magnetică	TACTICS	Treat angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy
NNT	numărul minim de pacienți necesar de a fi tratați	TARGET	Do Tirofiban and ReoPro Give Similar Efficacy Outcomes Trial
NSAID	Anti-inflamatorii non-steroidiene	TIMACS	Timing of Intervention in Patients with Acute Coronary Syndromes
NSTE-ACS	Sindroame coronariene acute fără suprafenivelare persistentă de segment ST	TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction
NSTEMI	Infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST	TRITON	TRial to Assess Improvement in Therapeutic Out- comes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel – Thrombolysis In Myocardial Infarction
NT-proBNP	Peptidul natriuretic cerebral – prohormon N terminal		
OASIS	Organization to Assess Strategies for Ischaemic Syndromes	UFH	heparină nefracționată
OPTIMA	Optimal Timing of PCI in Unstable Angina	VKA	antagonist de vitamină K
OR	Odds Ratio	VTE	tromb-embolism venos
PCI	Intervenție coronariană percutană		
PENTUA	Pentasaccharide in Unstable Angina		
PLATO	PLATelet inhibition and patient Outcomes		
PURSUIT	Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy studiu randomizat		
RCT			
RE-DEEM	Randomized Dabigatran Etxilate Dose Finding Study In Patients With Acute Coronary Syndromes (ACS) Post Index Event With Additional		

1. PREAMBUL

Ghidurile fac un sumar și evaluează toate datele disponibile la momentul redactării, despre o temă dată cu scopul de a sprijini medicul în selectarea celei mai bune strategii de management pentru un pacient dat cu o anumită boală, luând în considerare impactul asupra rezultatului, precum și raportul risc-beneficiu pentru un diagnostic particular sau pentru un mijloc terapeutic. Ghidurile nu reprezintă un înlocuitor ci sunt complementare tratatelor și acoperă toate subiectele din

Core Curriculum al Societății Europene de Cardiologie (ESC). Ghidurile și recomandările ar trebui să ajute medicul să ia deciziile în practica de zi cu zi. Totuși, decizia finală cu privire la un anumit pacient trebuie luată de medicul (medicii) său/săi.

ESC precum și alte societăți sau organizații au elaborat un număr mare de ghiduri în ultimii ani. Datorită impactului asupra practicii medicale s-au stabilit criterii de calitate privind elaborarea acestor ghiduri, cu scopul de a face toate deciziile transparente pentru utilizator. Recomandările pentru formularea și elaborarea Ghidurilor ESC pot fi găsite pe website-ul ESC (<http://www.escardio.org/guidelines-survey/esc-guidelines/about/Pages/rules-writing.aspx>). Ghidurile ESC reprezintă poziția oficială a ESC asupra unei anumite teme și sunt înnoite în mod regulat.

Membrii acestei Comisii au fost selectați de către ESC să reprezinte specialiștii implicați în îngrijirea medicală a pacienților cu această patologie. Experții selectați în acest domeniu au efectuat o analiză integrată a dovezilor publicate cu privire la diagnosticul, managementul, și/sau prevenția unei anumite boli, în concordanță cu politica ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). S-a efectuat o evaluare critică a procedurilor de diagnostic și de tratament ce a inclus și stabilirea raportului risc-beneficiu. Au fost incluse și evaluările asupra rezultatelor așteptate cu privire la populațiile mari, acolo unde au existat date. Nivelul de evidență și puterea recomandărilor cu privire la opțiunile existente asupra unui anumit tratament au fost cântărite și gradate potrivit unor scale predefinite, așa cum este subliniat în **Tabelul 1** și **2**.

Experții care au scris sau au evaluat Ghidul au completat declarații cu privire la formele de interes decurgând din orice relație ce ar putea fi percepută ca reală sau potențială sursă a unui conflict de interese. Aceste declarații au fost reunite într-un fișier ce poate fi găsit pe website-ul ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Pentru orice modificare a declarațiilor de interes ce apare în timpul procesului de scriere trebuie notificat ESC și înnoite informațiile de pe situl internet. Comitetul a primit întregul suport financiar din partea ESC fără implicarea industriei farmaceutice.

CPG al ESC supraveghează și coordonează pregătirea noilor ghiduri produse de Comitete, grupuri de experți sau lideri de opinie. Comitetul este de asemenea responsabil de procesul de aprobare al acestor ghiduri. Ghidurile ESC sunt supuse unei evaluări extensive de către CPG și experți externi. După efectuarea revizuirilor necesare este aprobat de toți experții ce fac parte din

Comitet. Documentul final este aprobat de CPG pentru publicare în *European Heart Journal*.

Tabelul 1. Clasele de recomandare

Clasele de recomandare	Definiție	Termenii sugerați a fi utilizați
Clasa I	Dovadă și/sau acord general potrivit căruia un anumit tratament sau procedură este benefică, utilă, efecă	Este recomandat/este indicat
Clasa II	Dovezi contradictorii sau divergențe de opinie asupra utilității/efecăității unui anumit tratament sau procedură	
Clasa IIa	Greutatea dovezilor/opiniilor este în favoarea utilității/efecăității	Trebuie luat în considerare
Clasa IIb	Utilitatea/efecăitatea este mai puțin stabilită de dovezi/opinii	Ar putea fi luat în considerare
Clasa III	Dovezi sau acord general potrivit căruia un anumit tratament sau procedură nu este utilă/efecă, și în anumite situații pot fi dăunătoare	Nu este recomandat

Tabelul 2. Nivel de evidență

Nivel de evidență A	Date obținute din multiple trialuri clinice randomizate
Nivel de evidență B	Date obținute dintr-un singur trial clinic randomizat sau studii marii nerandomizate
Nivel de evidență C	Consens de opinie al experților și/sau studii mici, studii retrospective, registre

Sarcina dezvoltării Ghidurilor ESC acoperă nu doar integrarea celor mai recente cercetări, ci și crearea unor instrumente de educație și a unor programe de implementare. Pentru implementarea ghidurilor vor fi elaborate versiuni prescurtate ale ghidurilor (versiunea de buzunar), slide-uri de sinteză, broșuri cu mesajele esențiale și versiuni electronice pentru aplicațiile digitale (smartphones etc.). Aceste versiuni sunt prescurtate astfel încât, dacă este necesar, ar trebui întotdeauna să ne raportăm la versiunea completă, care este accesibilă gratuit pe website-ul ESC. Societățile profesionale naționale care sunt membre ESC sunt încurajate să susțină, traducă și să implementeze Ghidurile ESC. Influențarea favorabilă a evoluției bolii prin aplicarea riguroasă a recomandărilor clinice justifică necesitatea implementării acestor programe de promovare a ghidurilor.

Urmărirea clinică și registrele sunt necesare pentru a verifica dacă în realitate recomandările din ghiduri sunt aplicate în practica de zi cu zi, completând astfel spațiul dintre cercetarea clinică, elaborarea ghidurilor și implementarea lor în practică.

Totuși ghidurile nu substituie responsabilitatea individuală a specialiștilor de a lua măsura cea mai potrivită pentru un pacient dat, în colaborare cu acesta sau atunci când este potrivit și necesar cu acordul tutorelui sau aparținătorului. De asemenea, cade în responsabilitatea medicului verificarea regulilor și reglementărilor aplicabile medicamentelor și device-urilor la momentul prescrierii sau utilizării.

2. INTRODUCERE

Bolile cardiovasculare reprezintă în mod curent principala cauză de deces în țările industrializate și se preconizează să devină cauza principală de deces și în țările în curs de dezvoltare până în 2020¹. Printre acestea, cea mai prevalentă manifestare este boala arterială coronariană (CAD) care este asociată cu o rată crescută de mortalitate și de morbiditate. Prezentarea clinică a CAD include ischemia silențioasă, angina pectorală stabilă, angina instabilă, infarctul de miocard (IM), insuficiența cardiacă și moartea subită. Pacienții cu durere toracică reprezintă o proporție importantă din totalitatea internărilor acute în Europa. Identificarea pacienților cu sindrom coronarian acut (ACS) în marea populație de pacienți cu suspiciune de durere de cauză cardiacă reprezintă o provocare diagnostică, mai ales la indivizii fără caracteristici clinice și electrocardiografice specifice. În ciuda tratamentului modern, rata de deces, infarct miocardic, și reinternare la pacienții cu ACS se menține ridicată.

Este bine stabilit faptul că ACS în diversele sale forme de prezentare prezintă un substrat fiziopatologic comun. Observațiile patologice, imagistice și biologice au demonstrat faptul că eroziunea și ruptura plăcii aterosclerotice, cu grade diferite de tromboză suprapusă și embolizare distală, ce duc la hipoperfuzie miocardică, reprezintă principalele mecanisme fiziopatologice în majoritatea cazurilor de ACS.

Cum în evoluția bolii aterosclerotice acestea pot fi situații amenințătoare de viață au fost dezvoltate criterii de stratificare a riscului pentru a permite clinicianului să ia deciziile optime la momentul oportun privind managementul farmacologic și strategiile de revascularizare, adaptate unui anumit pacient. Simptomul principal care inițiază diagnosticul și cascada terapeutică este durerea toracică, dar clasificarea pacienților se bazează pe electrocardiogramă (ECG). Se pot întâlni două categorii de pacienți:

Pacienți cu durere toracică acută și supradenivelare persistentă de segment ST (>20 min). Această situație este numită ACS cu supradenivelare de segment ST (STE-ACS) și reflectă în general ocluzia coronariană completă acută.

Pacienți cu durere toracică acută dar fără supradenivelare persistentă de segment ST. Acești pacienți prezintă mai degrabă subdenivelare persistentă sau tranzitorie de segment ST sau inversiune de undă T, undă T aplatizată, sau nu prezintă modificări ECG la prezentare. Strategia inițială aplicată acestor pacienți este cea de ameliorare a ischemiei și a simptomelor, de moni-

torizare a pacientului prin ECG-uri seriate, și măsurarea repetată a markerilor de necroză miocardică. După prezentarea inițială, diagnosticul prezumptiv de ACS fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI-ACS), în funcție de dinamica enzimelor de necroză miocardică (troponină), va fi ulterior redefinit ca IM fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI) sau angină instabilă (**Figura 1**). La un anumit număr de pacienți boala coronariană va putea fi eliminată ca și cauză a simptomatologiei.

Recomandările privind gestionarea pacienților cu STEMI se regăsesc în ghidurile ESC pentru managementul STE-ACS². Prezentul document se adresează exclusiv pacienților care se prezintă pentru NSTEMI-ACS, înlocuind astfel documentul publicat pentru prima oară în 2000 și înnoit în 2002 și 2007³. Include toate dovezile științifice publicate în totalitate înainte de mai 2011.

Nivelul de evidență de clasă A din acest document se bazează în principal pe studii randomizate, dublu-orb, de mărime adecvată ce utilizează tratamente adjuvante contemporane și endpoint-uri ce nu prezintă urmă de îndoială, cum ar fi decesul și IM. Aceste studii au fost considerate a reprezenta nivelul cel mai înalt de evidență. Studiile randomizate care însă nu au fost dublu-orb, și/sau studiile ce au utilizat endpoint-uri mai puțin robuste (ischemie refractară sau necesitatea revascularizării) au fost considerate a conferi o putere mai scăzută de evidență. Dacă au fost disponibile doar studii mici, s-au utilizat meta-analize. Totuși, chiar și cele mai mari trialuri controlate nu pot acoperi toate aspectele vieții reale. Astfel, unele recomandări sunt derivate dintr-un subset de analize ale trialurilor mai mari, în absența unor studii cu putere independentă suficientă.

2.1 Epidemiologie și istorie naturală

Datele din registre arată în mod consistent că NSTEMI-ACS este mai frecvent decât STE-ACS⁴. Incidența anuală este ~ 3 la 1000 de locuitori, dar variază de la o țară la alta⁵. Mortalitatea în spital este mai mare la pacienții cu STEMI față de cei cu NSTEMI-ACS (7% vs. 3-5%), dar la 6 luni ratele de mortalitate sunt similare pentru cele două boli (12% și 13%)^{4,6,7}. Urmărirea pe termen lung a arătat faptul că ratele de deces au fost mai înalte la pacienții cu NSTEMI-ACS față de cei cu STE-ACS, cu 2 procente diferență la 4 ani⁸. Această diferență în evoluția pe termen mediu și lung se poate datora unui profil diferit al pacienților, pacienții cu NSTEMI-ACS tinzând să fie mai vârstnici, cu mai multe comorbidități, în special diabet și insuficiență renală.

Învățămintele ce derivă din observațiile epidemiologice indică faptul că strategiile de tratament pentru

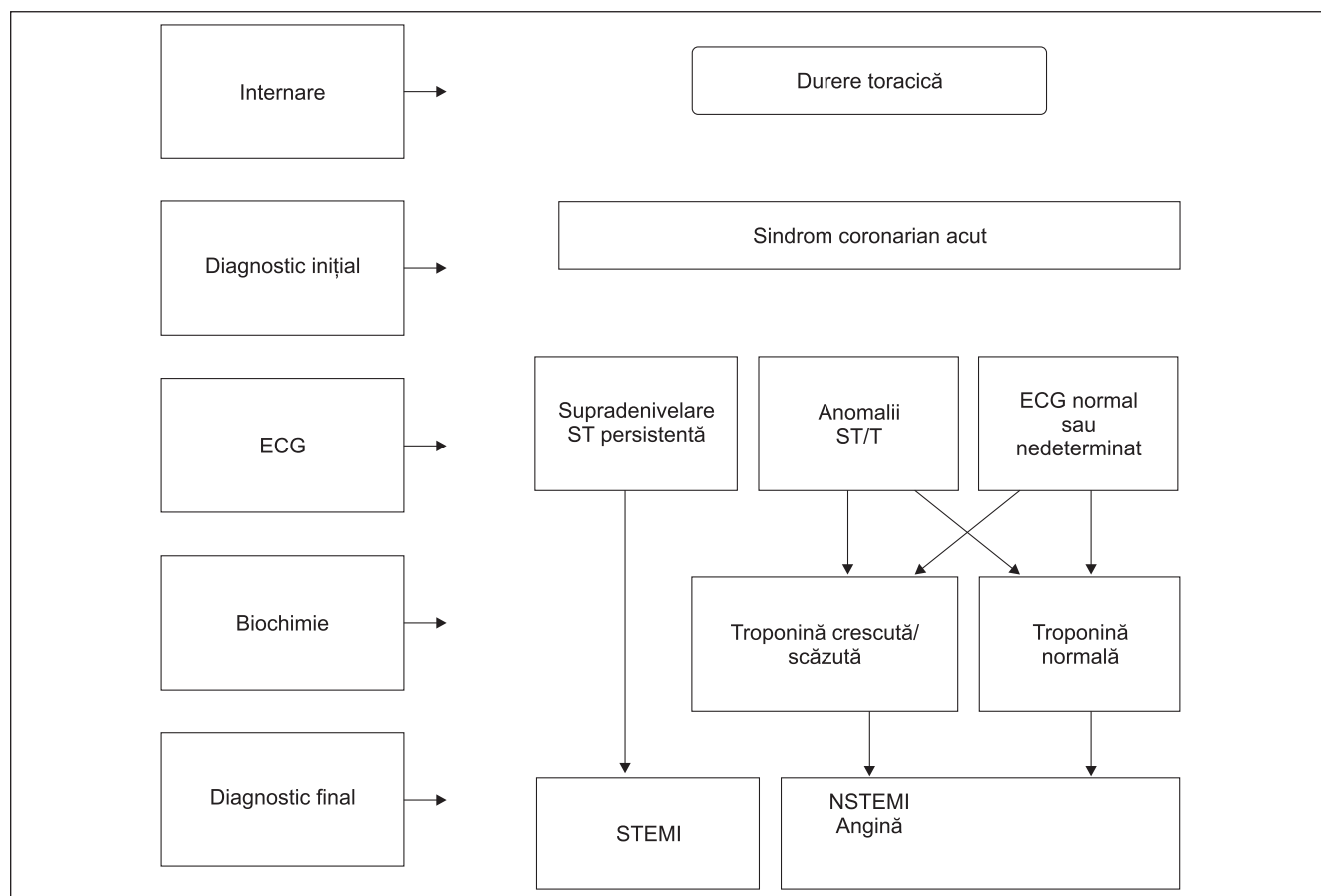


Figura 1. Spectrul ACS. ECG=electrocardiogramă; NSTEMI=infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST; STEMI=infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST.

NSTE-ACS nu trebuie adresate exclusiv fazei acute ci și managementului pe termen lung. Date suplimentare privind epidemiologia și istoria naturală a NSTE-ACS au fost prezentate în ghidurile precedente³ și sunt de asemenea discutate în *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*⁹.

2.2 Fiziopatologie

ACS reprezintă o manifestare amenințătoare de viață a aterosclerozei. Este precipitat de obicei de tromboza acută indusă de ruptura sau erodarea plăcii coronariene aterosclerotice, cu sau fără vasoconstricție concomitentă, determinând o reducere bruscă și critică a fluxului sanguin. În procesul complex de rupere a plăcii, inflamația s-a dovedit a fi un element fiziopatologic cheie. În cazuri rare, ACS poate avea o etiologie non-aterosclerotică, cum ar fi arterita, trauma, disecția, tromboembolismul, anomaliile congenitale, abuzul de cocaină, sau complicații ale cateterismului cardiac. Conceptele fiziopatologice cheie, ca placa vulnerabilă, tromboza coronariană, pacientul vulnerabil, disfuncția endoteli-

ală, aterotromboza accelerată, mecanismele secundare ale NSTE-ACS și injuria miocardică trebuie înțelese pentru o utilizare corectă a strategiilor terapeutice disponibile. Leziunile ce prezic ACS sunt de obicei nesemnificative din punct de vedere angiografic, caracterizate printr-o capsulă fibroasă subțire, cu un miez lipidic bogat, sau o suprafață luminală redusă, sau o combinație a acestor caracteristici¹⁰. Acestea sunt descrise în detaliu în ghidurile anterioare³ și în *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*⁹.

3. DIAGNOSTICUL

Simptomul cheie al ACS este în mod tipic durerea toracică. Diagnosticul de lucru al NSTE-ACS este un diagnostic de excludere bazat pe ECG, cu lipsa unei supradenivelări persistente de segment ST. Biomarkerii (troponinele) vor face ulterior distincția între NSTEMI și angina instabilă. Investigațiile imagistice se vor utiliza pentru a confirma sau infirma diagnosticele diferențiale. Certitudinea diagnostică și stratificarea riscului sunt strâns legate între ele (vezi Secțiunea 4)

3.1. Prezentarea clinică

Prezentarea clinică a NSTEMI-ACS cuprinde o varietate largă de simptome. În mod tradițional, se disting câteva forme de prezentare clinică:

- Durere anginoasă prelungită de repaus (>20 min)
- Angină nou instalată (*de novo*) (Clasă II sau III a Societății Cardiovasculare Canadiene¹¹)
- Recentă destabilizare a unei angine anterior stabile ce prezintă cel puțin caracterele Clasei III a Societății Cardiovasculare Canadiene (angină crescendo); sau
- Angina post- IM

Durerea prelungită se observă la 80% dintre pacienți, în timp ce angina de novo sau accelerată se observă la restul de 20% din pacienți¹².

Prezentarea clinică tipică a NSTEMI-ACS este reprezentată de greutate sau presiune retrosternală (angina) ce iradiază la nivelul membrului superior stâng, gât, sau mandibulă, ce poate fi intermitentă (frecvent pe parcursul a mai multor minute) sau persistentă. Aceste manifestări pot fi însoțite de alte simptome cum ar fi diaforeză, greață, durere abdominală, dispnee și sincope. Totuși, prezentările atipice nu sunt neobișnuite¹³. Acestea includ durere epigastrică, indigestie, durere toracică sub formă de junghi, durere toracică cu caracter pleuritic, dispnee progresivă. Acuzele atipice sunt mai frecvent observate la pacienții vârstnici (>75 ani), la femei, la pacienții cu diabet, insuficiență renală cronică, sau demență^{13,14}. Absența durerii toracice duce la recunoașterea deficitară și sub-tratarea bolii¹⁵. Provoacă diagnostice și de tratament apar mai ales atunci când ECG-ul este normal sau aproape normal, sau din contra când ECG-ul de bază este anormal datorită unor boli asociate cum ar fi tulburările de conducere intraventriculare sau hipertrofia de ventricul stâng (VS)¹⁶.

Anumite caracteristici în ceea ce privește simptomele pot susține diagnosticul de ACS și ghidează managementul pacientului. Exacerbarea simptomelor prin exercițiu fizic și ameliorarea în repaus sau după administrarea de nitrați susțin diagnosticul de ischemie. Este importantă identificarea circumstanțelor clinice care duc la exacerbarea sau precipitarea NSTEMI-ACS, cum ar fi anemia, infecția, inflamația, febra, și tulburările metabolice și endocrine (în particular distiroidiile).

În fața unui pacient simptomatic prezența câtorva semne clinice crește probabilitatea de CAD și a NSTEMI-ACS. Acestea includ vârsta avansată, sexul masculin, istoric familial pozitiv, afectare aterosclerotică cunoscută într-un teritoriu non-coronarian, cum ar fi boala arterială periferică sau carotidiană. Prezența factorilor

de risc în special a diabetului zaharat și a insuficienței renale, precum și o manifestare anterioară a CAD (antecedente de: IM, intervenție percutană (PCI), bypass coronarian (CABG)) crește de asemenea probabilitatea NSTEMI-ACS.

3.2 Metode de diagnostic

3.2.1 Examinarea fizică

Examinarea fizică este frecvent normală. Prezența semnelor de insuficiență cardiacă sau de instabilitate hemodinamică trebuie să determine medicul să accelereze procedurile diagnostice și tratamentul. Un scop important al examinării fizice îl constituie excluderea cauzelor non-cardiace de durere toracică – cum ar fi bolile pulmonare acute (pneumotorax, pneumonia, pleurezia) și a cauzelor non-ischemice de boală cardiacă (embolie pulmonară, disecție de aortă, pericardită, boală cardiacă valvulară). În această direcție diferențe de tensiune între membrele superioare și inferioare, pulsul neregulat, suflurile cardiace, prezența frecăturii, durere la palpare, și depistarea de mase abdominale reprezintă elemente ale examinării fizice care dacă sunt prezente pot sugera un alt diagnostic decât NSTEMI-ACS. Alte elemente ale examinării fizice ca paloarea, transpirația abundentă, tremorul, pot indica factori precipitanți ca anemia sau tireotxicoza.

3.2.2 Electrocardiograma

ECGul de repaus cu 12 derivații reprezintă metoda de diagnostic de primă linie în evaluarea pacienților cu NSTEMI-ACS. Ar trebui obținut în primele 10 minute de la primul contact medical (fie la sosirea pacientului în camera de gardă sau la primul contact cu serviciul medical de urgență în evaluarea prespital) și imediat interpretat de un medic calificat¹⁷. Tulburările tipice ECG ale NSTEMI-ACS sunt subdenivelarea de segment ST sau supradenivelarea tranzitorie și/sau modificări ale undei T^{6,18}. Prezența unei supradenivelări persistente de segment ST (>20 min) sugerează STEMI, ceea ce determină un tratament diferit². Dacă ECGul inițial este normal sau neconcludent trebuie efectuate înregistrări suplimentare, în special în perioadele simptomatice, iar acestea vor fi comparate cu înregistrările obținute în perioada asimptomatică¹⁸. Compararea cu un ECG mai vechi, dacă este disponibil, este extrem de utilă, în special la pacienții cu boli cardiace coexistente cum ar fi hipertrofia de VS sau IM în antecedente. Înregistrările ECG ar trebui repetate cel puțin la (3h) 6-9h și 24 h după prima prezentare și imediat în caz de recurență a durerii toracice sau a simptomelor. Se recomandă efectuarea unui ECG înainte de externare.

Ar trebui luat în considerare faptul că un ECG complet normal nu exclude posibilitatea NSTEMI-ACS. În mod particular, ischemia în teritoriul arterei circumflexe sau ischemia izolată de ventricul drept scapă frecvent nedepistate de ECGul standard cu 12 derivații, dar pot fi detectate în derivațiile V7-V9 și respectiv în V3R și V4R¹⁸. În timpul ischemiei în mod ocazional pot să apară episoade trecătoare de bloc de ramură.

ECGul standard de repaus nu reflectă în mod adecvat natura dinamică a trombozei coronariene și a ischemiei miocardice. Aproape două treimi din totalitatea episoadelor ischemice în faza de instabilitate sunt clinic silențioase, fiind astfel puțin probabil să fie detectate printr-un ECG obișnuit. În consecință, monitorizarea online continuă computer-asistată în 12 derivații reprezintă un instrument de diagnostic valoros.

3.2.3 Biomarkeri

Troponinele cardiace joacă un rol central în stabilirea diagnosticului și stratificarea riscului, și fac posibilă distincția între NSTEMI și angina instabilă. Troponinele sunt mai specifice și mai sensibile decât enzimele cardiace tradiționale ca și creatin kinaza (CK) cu izoenzima sa MB (CK-MB) și mioglobina. Creșterea troponinelor cardiace reflectă afectarea celulei miocardice, care în cazul NSTEMI-ACS poate fi rezultatul embolizării distale a trombilor bogați în plachete de la locul plăcii erodate sau rupte. În consecință, troponinele pot fi un marker surrogat al formării active a trombului¹⁹. În timpul constituirii ischemiei miocardice (durere toracică, modificări ECG, sau tulburări de contracție ale pereților miocardici), troponina crescută indică IM¹⁸.

La pacienții cu IM, o creștere inițială a troponinelor survine în primele ~ 4 ore de la instalarea simptomelor. Troponinele pot rămâne crescute până la 2 săptămâni datorită proteolizei aparatului contractil. În NSTEMI-ACS o creștere minoră a troponinei se remite cel mai frecvent în 48-72 h. Diferențele între diversele rezultate ale studiilor se explică prin criteriile de includere variate, variațiilor ale modelelor patternului și utilizarea testelor cu limite de diagnostic diferite.

În cadrul clinic, un test cu capacitate crescută de eliminare a diagnosticului (valoare predictivă negativă) și de diagnostic corect al ACS (valoare predictivă pozitivă) prezintă un interes maximal. Valoarea limită de diagnostic pentru infarctul de miocard este definită ca o valoare a troponinei cardiace ce depășește percentila 99 pentru o populație de referință normală (limita maxima de referință) utilizând un test cu o imprecizie (coeficient de variație) $\leq 10\%$ pentru limita maximă de referință¹⁸. Nivelul acestei valori limită a fost validat în mai

multe studii^{20,21}. Multe dintre testele de ultimă generație ale troponinelor T și I nu îndeplinesc criteriul de precizie. Recent, au fost introduse teste de sensibilitate înaltă sau ultrasensibile ce prezintă o limită inferioară de detecție de 10 până la 100% mai scăzută și îndeplinesc criteriile de precizie analitică. Astfel, IM poate fi acum detectat mai frecvent și mai timpuriu la pacienții ce se prezintă cu durere toracică^{20,21}. Superioritatea acestor noi teste, în special în faza precoce de instalare a durerii, a fost demonstrată prospectiv^{20,21}. Valoarea predictivă negativă pentru IM cu o singură testare la internare este $>95\%$ și este astfel cel puțin la fel de înaltă ca cea atinsă prin măsurători repetate. Doar pacienții care se prezintă foarte timpuriu pot scăpa detecției. Prin includerea unei noi măsurători la 3 h de la prezentare sensibilitatea pentru IM se apropie de 100% ^{1,22}.

Datorită îmbunătățirii sensibilității analitice, niveluri de troponină scăzute pot fi acum detectate la mulți pacienți cu angină stabilă^{2,3} cât și la indivizi sănătoși⁴. Mecanismele ce stau la baza acestei eliberări de troponină nu sunt suficient explicate, dar orice detecție a troponinei se asociază cu un prognostic nefavorabil²⁴. Pentru a menține specificitatea pentru IM, este necesar să se facă cât mai rapid distincția între creșterile cronice față de creșterile acute ale troponinei. Astfel, mărimea schimbărilor față de valorile inițiale câștigă importanță în procesul de distingere între injuria miocardică acută și cronică. Există încă dezbatere privind schimbările relevante ale nivelului de troponină față de nivelul bazal. Mai ales la nivelul valorilor limită, schimbarea trebuie să depășească variația biologică naturală și trebuie să fie definite pentru fiecare test în parte²³.

Există și alte boli amenințătoare de viață care se prezintă cu durere toracică, cum ar fi disecția de aortă sau embolismul pulmonar, ce pot de asemenea prezenta creșteri de troponină și trebuie întotdeauna luate în considerare ca diagnostic diferențial. Creșterea troponinelor cardiace survine de asemenea în leziunea miocardică non-coronariană (**Tabelul 3**). Aceasta reflectă sensibilitatea pe care o are markerul față de leziunea celulelor miocardice și nu ar trebui etichetată ca un fals pozitiv. Rezultatele fals pozitive au fost documentate în prezența miopatiilor scheletale și a insuficienței renale. Creșterea troponinei este frecvent întâlnită atunci când nivelul creatininei serice este $>2,5$ mg/dl ($221 \mu\text{mol/L}$) în absența ACS dovedit și se asociază de asemenea cu un prognostic prost^{24,25}.

Testarea biomarkerului la patul bolnavului

Cel mai important este stabilirea rapidă a diagnosticului de NSTEMI-ACS și instituirea tratamentului adec-

vat. Testarea la patul bolnavului permite măsurarea rapidă a biomarkerului²⁶. Testele la patul bolnavului pentru troponină ar trebui implementate atunci când un laborator central nu poate în mod curent să elibereze rezultatele în interval de 60 de minute²⁷. Pentru citirea testelor nu este necesară nicio aptitudine deosebită sau un antrenament special. Aceste teste pot fi efectuate de către diverși membri ai echipei de îngrijire după un antrenament adecvat. Totuși interpretarea acestor teste mai degrabă calitative se face vizual și deci este dependentă de observator. Există însă disponibile aparate de citire optică pentru camera de gardă ce furnizează rezultate cantitative. Rezultatele sunt de obicei sigure atunci când sunt pozitive. Totuși, în prezența unei suspiciuni persistente de CAD instabilă, testele negative ar trebui repetate mai târziu și verificate de un laborator desemnat. Un protocol rapid de excludere (2h) prin utilizarea unei testări a biomarkerului la patul bolnavului, a unui scor de risc, și ECGul s-a dovedit recent a fi sigur în identificarea grupului cu risc scăzut²⁸.

Tabelul 3. Cauze posibile non-coronariene de creștere a troponinei (hold: diagnostic diferențial important)

• Disfuncție renală acută sau cronică
• Insuficiență cardiacă congestivă severă – acută sau cronică
• Criza hipertensivă
• Tahi-sau bradiaritmii
• Embolie pulmonară, hipertensiune pulmonară severă
• Boală inflamatorie, de ex. miocardită
• Boală neurologică acută, incluzând AVC sau hemoragie subarahnoidiană
• Disecție aortică, boală valvulară aortică sau cardiomiopatie hipertrofică
• Contuzie miocardică, ablație, pacing, cardioversie sau biopsie endomiocardică
• Hipotiroidism
• Sindromul de balonizare apicală (Cardiomiopatia Tako-Tsubo)
• Boli infiltrative, de ex. amiloidoză, hemocromatoză, sarcoidoză, sclerodermie
• Toxicitate medicamentoasă, de ex. Adriamicină, 5-Fluorouracil, Herceptin, venin de șarpe
• Arsuri, dacă afectează >30% din suprafața corporală
• Rabdomioliză
• Pacienți cu boli terminale, în special cu insuficiență respiratorie sau sepsis

3.2.4 Tehnici imagistice

Tehnici imagistice neinvazive

Între tehnicile neinvazive, ecocardiografia este cea mai importantă metodă de evaluare în faza acută deoarece este o metodă ubicuitară și rapidă. Funcția ventriculului stâng este un factor important în prognosticul pacienților cu boală coronariană și poate fi evaluată cu precizie prin ecocardiografie. Un medic cu experiență poate detecta hipokinezia tranzitorie sau akinezia din timpul ischemiei. De asemenea, pot fi descoperite afecțiuni care reprezintă diagnostic diferențial precum disecția de aortă, embolismul pulmonar, stenoza aortică,

cardiomiopatia hipertrofică sau revărsatul pericardic³³. Din acest motiv, ecocardiografia ar trebui să fie disponibilă în camerele de gardă sau în unitățile de durere toracică pentru a fi utilizată la toți pacienții.

La pacienții cu ECG de 12 derivații nediagnostica și biomarkeri cardiaci negativi, dar cu suspiciune de sindrom coronarian acut (ACS), se pot efectua metode imagistice de stres, dacă pacientul nu prezintă angină. Diferite studii au folosit ecocardiografia de stres, obținându-se valori predictive negative ridicate și/sau rezultate excelente în prezența unei ecocardiografii de stres normale³⁴.

Rezonanța magnetică cardiacă (IRM) poate integra atât evaluarea funcției și a perfuziei miocardice cât și detectarea țesutului cicatricial într-o singură ședință, însă această metodă imagistică nu este încă accesibilă pe scară largă. Mai multe studii au demonstrat utilitatea rezonanței magnetice în excluderea sau detecția ACS³⁵. În plus, IRM este utilă în evaluarea viabilității miocardice precum și în detecția miocarditei.

În mod similar, imagistica nucleară de perfuzie miocardică s-a dovedit a fi utilă, însă nu este o metodă disponibilă pe scară largă 24 ore din 24. Scintigrafia miocardică de repaus s-a dovedit utilă pentru trierea inițială a pacienților ce prezintă durere toracică fără a avea modificări ECG, dovada de ischemie prezentă sau infarct miocardic³⁶. Un test de stress de repaus are avantajul de a oferi informații despre ischemia inductibilă.

Tomografia computerizată (CT) cu multidetecție nu este folosită în mod curent pentru detectarea ischemiei, însă permite vizualizarea directă a arterelor coronare. Din acest motiv, această metodă are potențialul de a exclude prezența unei boli coronariene. Mai multe studii au raportat valori predictive negative ridicate și/sau rezultate excelente în prezența imaginilor normale³⁷⁻⁴¹. În consecință, angiografia CT, în condițiile unui nivel suficient de experiență, poate fi utilă în excluderea ACS sau a altor cauze de durere toracică.

Tehnici imagistice invazive

Angiografia coronariană (coronarografia) oferă informații unice despre prezența și severitatea bolii coronariene, rămânând standardul de aur. Se recomandă efectuarea injectărilor înainte și după administrarea intracoronariană de vasodilatatoare (nitrați) pentru a atenua vasoconstricția și a depăși componenta dinamică, prezente frecvent în ACS. La pacienții instabili hemodinamici (ex. cu edem pulmonar, hipertensiune sau aritmii severe amenințătoare de viață) efectuarea examinării poate fi oportună după amplasarea unui balon

de contrapulsatie intraaortic, limitarea numărului de injectări coronariene și renunțarea la efectuarea veniculografiei stângi. Angiografia ar trebui efectuată de urgență în scop diagnostic la pacienții cu risc crescut și la cei la care diagnosticul diferențial este neclar (vezi Secțiunea 5.4). Identificarea ocluziilor acute trombotice (ex. artera circumflexă) este deosebit de importantă la pacienții la care simptomele persistă sau la care există o creștere relevantă a troponinei, dar cu absența modificărilor ECG diagnostice.

Datele studiilor *Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI)-3B*⁴² și *Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease-2 (FRISC-2)*⁴³ au arătat că 30-38% dintre pacienții cu sindroame coronariene instabile au afectare monovasculară și 44-59% au afectare multivasculară (stenoză >50%). Incidența stenozei trunchiului comun al coronarei stângi variază de la 4% la 8%. Pacienții cu afectare multivasculară, precum și cei cu stenoza trunchiului comun au cel mai mare risc de a dezvolta evenimente cardiace majore. Coronarografia corelată cu ECG și cu tulburările segmentare de cinetică a pereților permit adesea identificarea leziunii responsabile. Elementele caracteristice la examenul coronarografic sunt excentricitatea, marginile neregulate, ulcerarea, neclaritatea și defectele de umplere sugestive pentru prezența trombului intracoronarian. În leziunile a căror severitate este greu de evaluat, ecografia intravasculară sau măsurarea rezervei de flux coronarian (FFR) efectuate la 5 zile după eveniment⁴⁴ sunt utile pentru a decide strategia terapeutică.

Alegerea abordului vascular depinde de experiența operatorului și de preferință, dar datorită impactului considerabil al complicațiilor hemoragice asupra evoluției clinice a pacienților cu risc hemoragic înalt, alegerea poate deveni importantă. Întrucât s-a demonstrat că abordul radial scade riscul de sângerare comparativ cu abordul femural, această cale de acces ar trebui să fie preferată la pacienții cu risc crescut de sângerare, cu condiția ca medicul operator să aibă suficientă experiență cu această tehnică. Abordul radial are un risc mai

săzut de a dezvolta hematoame mari, însă cu prețul unei iradii mai mari atât pentru pacient cât și pentru personalul medical⁴⁵. Abordul femural poate fi preferat la pacienții instabili hemodinamic astfel încât să fie facilitată folosirea balonului intraaortic de contrapulsatie.

3.3 Diagnostice diferențiale

O serie de afecțiuni cardiace și non-cardiace pot mima sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI-ACS) (Tabelul 4).

Boli cronice subiacente precum cardiomiopatia hipertrofică și bolile valvulare (ex. stenoza sau regurgitarea aortică) pot fi asociate cu simptome tipice de sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST, cu biomarkeri cardiaci crescuți și cu modificări ECG⁴⁶. Uneori fibrilația atrială paroxistică (FA) mimează ACS. Întrucât unii dintre acești pacienți asociază și boală coronariană ischemică, stabilirea diagnosticului poate fi dificilă.

Miocardita, pericardita sau miopericardita cu diferite etologii pot fi asociate cu durere toracică ce seamănă cu angina tipică din NSTEMI-ACS și pot fi asociate cu biomarkeri cardiaci crescuți, modificări ECG și anomalii de cinetică a peretelui. O stare pseudogripală, febrilă, atribuită unei infecții de tract respirator superior precede sau acompaniază adesea aceste condiții. Cu toate acestea, infecțiile, în special cele de tract respirator superior, preced sau acompaniază adesea NSTEMI-ACS. Diagnosticul final al miocarditei sau miopericarditei poate fi adesea stabilit doar pe parcursul spitalizării.

Afecțiunile noncardiace amenințătoare de viață trebuie să fie excluse. Dintre acestea, embolismul pulmonar poate fi asociat cu dispnee, durere toracică și cu modificări ECG, precum și cu biomarkeri cardiaci crescuți, asemenea NSTEMI-ACS. Nivelele D-dimerilor, ecocardiografia și CT-ul sunt examinările preferate pentru stabilirea diagnosticului. Dacă este accesibilă, angiografia RM a arterelor pulmonare poate fi folosită ca alternativă imagistică. Disecția de aortă este o altă afecțiune ce trebuie considerată a fi un diagnostic dife-

Tabelul 4. Afecțiuni cardiace și non-cardiace ce pot mima sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST

Cardiace	Pulmonare	Hematologice	Vasculare	Gastro-intestinale	Ortopedice/ infecțioase
Miocardită	Embolism pulmonar	Siclemie	Disecție aortică	Spasm esofagian	Discopatie cervicală
Pericardită	Infarct pulmonar	Anemie	Anevrism aortic	Esofagită	Fractură costală
Cardiomiopatie	Pneumonie		Boală cerebrovasculară	Ulcer peptic	Leziune/inflamație musculară
	Pleurită				
Boală valvulară	Pneumotorax			Pancreatită	
				Colecistită	

rențial important. NSTEMI-ACS poate fi o complicație a disecției de aortă atunci când disecția implică arterele coronare. De asemenea, accidentul vascular cerebral poate fi asociat cu modificări ECG, cu anomalii de cinetică a peretelui și cu biomarkeri cardiaci crescuți. Pe de altă parte, simptome atipice precum cefaleea și vertijul pot, în cazuri rare, să fie singurele forme de prezentare a ischemiei miocardice.

4. EVALUAREA PROGNOSTICULUI

NSTEMI-ACS este o afecțiune coronariană instabilă ce este predispusă la recurențe ischemice și la alte complicații ce pot duce la deces sau infarct miocardic atât pe termen scurt cât și lung. Management-ul său, care include terapia farmacologică antitrombotică și antiischemică, precum și diferite forme de revascularizare coronariană, este direcționat atât către prevenția cât și către reducerea complicațiilor și îmbunătățirea prognosticului. Sincronizarea și intensitatea acestor intervenții trebuie să fie modelate în funcție de riscul individual al pacientului. Întrucât multe opțiuni terapeutice cresc riscul hemoragic, acestea trebuie evaluate pentru fiecare pacient în parte. Având în vedere că riscul asociat NSTEMI-ACS este atât variat cât și ridicat în primele ore, acesta trebuie evaluat imediat după primul contact medical. Evaluarea riscului este un proces ce continuă până la externarea pacientului și care poate modifica strategia terapeutică în orice moment. Unitățile de terapie coronariană precum și cele dedicate „durerii toracice” pot îmbunătăți îngrijirea pacienților cu ACS⁴⁷. Chiar și după externare, pacientul cu NSTEMI-ACS rămâne cu un grad sporit de risc și necesită atenție specială.

4.1 Evaluarea clinică a riscului

Pe lângă factorii de risc generali, cum ar fi vârsta înaintată, diabetul, insuficiența renală și alte comorbidiități, prezentarea clinică a pacientului este înalt predictivă pentru riscul precoce. Simptomele în repaus traduc un prognostic mai sever decât cele apărute doar în timpul efortului fizic. La pacienții cu simptome intermitente, un număr crescut de episoade simptomatice ce preced evenimentul de la internare are de asemenea un impact asupra prognosticului. Existența tahicardiei, a hipotensiunii sau a insuficienței cardiace la prezentare conduce la un prognostic sever și necesită un diagnostic rapid și o strategie terapeutică aplicată precoce⁴⁸⁻⁵⁰. La pacienții tineri care se prezintă cu ACS, consumul de cocaină poate fi luat în calcul, acesta fiind asociat cu leziuni miocardice mai extinse și cu o rată mai mare a complicațiilor⁵¹.

4.2 Indicatori electrocardiografici

Traseul ECG de la prezentare este predictiv pentru riscul precoce. Pacienții cu ECG normal la internare au un prognostic mai bun decât cei cu unde T negative. Cei cu subdenivelare de segment ST au un prognostic și mai infaust, acesta fiind dependent de severitatea și extinderea modificărilor ECG. Numărul derivațiilor ce arată subdenivelarea segmentului ST precum și magnitudinea subdenivelării sunt indicatori ai întinderii și severității ischemiei și se corelează cu prognosticul⁵². Subdenivelarea segmentului ST $\geq 0,05$ mV în două sau mai multe derivații contigue, în contextul clinic potrivit, este sugestivă pentru NSTEMI-ACS și se corelează și ea cu prognosticul. Subdenivelarea redusă a segmentului ST (0,05 mV) poate fi dificil de măsurat în practica medicală. Mai relevantă este o subdenivelare ST de 0,1 mV, aceasta asociindu-se cu o rată de deces și IM la un an de 11%. Subdenivelarea de 0,2 mV presupune un risc de deces de 6 ori mai mare. Supradenivelarea tranzitorie însoțită de subdenivelare prezintă un risc și mai crescut.

Pacienții cu subdenivelare de segment ST au un risc mai crescut de evenimente cardiovasculare decât aceia cu unde T negative izolate (0,1 mV) în derivații cu unda R dominantă și la rândul lor aceștia au un risc mai scăzut decât cei cu ECG normal la internare. Unele studii au ridicat un semn de întrebare legat de importanța prognostică a undelor T izolate. Totuși, undele T adânci, simetrice, în derivațiile precordiale, deseori traduc stenoze severe la nivelul arterei interventriculare anterioare proximale sau al trunchiului comun.

Alte caracteristici, cum ar fi supradenivelarea (0,1 mV) în derivația aVR, au fost asociate cu o probabilitate înaltă de stenoză a trunchiului comun sau leziuni triconariene și cu un prognostic mai sever⁵³.

Teste de stres pentru obiectivarea ischemiei

Niciun test de stres nu trebuie efectuat la pacienții care continuă să prezinte durere anginoasă tipică de repaus. Totuși, testul de stress are valoare prognostică 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 contractilă cardiacă oferă cel puțin la fel de multe informații prognostice precum cei ce reflectă ischemia, în timp ce combinația acestora oferă cele mai bune informații prognostice^{54,55}.

Monitorizarea continuă a segmentului ST

Mai multe studii ce au utilizat monitorizarea continuă a segmentului ST au arătat că 15-30% din pacienți cu NSTEMI-ACS au prezentat modificări tranzitorii ale segmentului ST, predominant subdenivelări. Acești pacienți au un risc crescut de evenimente cardiovasculare ulterioare, incluzând decesul⁵⁶. Monitorizarea segmentului ST adaugă informații prognostice suplimentare, independent de cele oferite de ECG de repaus, troponine sau alte variabile clinice^{56,57}.

4.3 Biomarkeri

Biomarkerii reflectă diferitele aspecte fiziopatologice ale NSTEMI-ACS, cum ar fi leziunea celulară miocardică, inflamația, activarea plachetară și activarea neurohormonală. Troponina T sau I sunt biomarkerii preferați pentru predicția prognosticului pe termen scurt (30 zile) în ceea ce privește IM și decesul^{30,58}. Valoarea prognostică a determinării troponinei a fost de asemenea confirmată și pe termen lung (după un an). Pacienții cu NSTEMI cu niveluri ridicate ale troponinei însă fără o creștere a CK-MB (cca 28% din populația NSTEMI), deși tratați insuficient, au un profil de risc mai mare, însă au o mortalitate intraspitalicească mai mică decât cei cu ambii markeri crescuți⁵⁹. Riscul crescut asociat cu creșterea nivelului troponinei este un factor de prognostic independent și aditiv împreună cu alți factori cum ar fi modificări ECG în repaus sau în monitorizare continuă, sau markeri ai activității inflamatorii⁶⁰. Mai mult, identificarea pacienților cu un nivel crescut al troponinei este utilă în a selecta strategia terapeutică potrivită pentru cei cu NSTEMI. Totuși, troponina nu trebuie folosită ca unic criteriu de decizie, întrucât există subgrupuri cu troponina negativă și cu rata de deces intraspitalicească de 12,7%⁶¹.

Datorită sensibilității scăzute pentru IM a troponinei, un singur test negativ la primul contact cu pacientul nu este suficient pentru a exclude NSTEMI-ACS, deoarece deseori creșterea troponinei poate fi detectată doar în orele următoare. Astfel, s-a ridicat problema măsurătorilor repetate după 6-9 ore^{27,30}. Troponina înalt sensibilă a fost introdusă recent și identifică mai bine pacienții la risc, oferind informații prognostice rapid și fiabil și permițând apariția unui protocol de excludere rapid (3h). Pentru mai multe detalii *vedeți Capitolul 3.2.3 și Figura 5*.

În timp ce troponinele cardiace sunt biomarkerii cheie pentru stratificarea inițială a riscului, mulți alți biomarkeri au fost evaluați pentru informații suplimentare legate de prognostic. Dintre aceștia, proteina C-reactivă înalt sensibilă (hsCRP) și peptidul natriuretic ce-

rebral (BNP) au fost ambele validate extensiv și sunt disponibile de rutină.

Peptidele natriuretice ca BNP sau prohormonul său N-terminal (NT-proBNP) sunt înalt sensibile și relativ specifice pentru detectarea disfuncției VS. Date retrospective solide referitoare la NSTEMI-ACS arată că pacienții cu niveluri ridicate ale BNP sau NT-proBNP au o rată a mortalității de 3 până la 5 ori mai mare comparativ cu cei cu niveluri reduse, independent de titrurile troponinei și hsCRP⁶². Nivelul este puternic asociat cu riscul de deces chiar când este ajustat cu vârsta, clasa Killip și fracția de ejeție VS⁶⁰. Valorile înregistrate la câteva zile după debutul simptomelor par să aibă o valoare predictivă superioară când sunt comparate cu măsurătorile de la internare. Peptidele natriuretice sunt markeri utili în camera de gardă pentru evaluarea durerii toracice sau a dispneei și s-au dovedit utile în diferențierea cauzelor cardiace și non-cardiace ale dispneei. Totuși, ca markeri pentru prognosticul pe termen lung, au valoare limitată în stratificarea inițială a riscului și deci pentru selectarea strategiei terapeutice inițiale în NSTEMI-ACS⁶².

Dintre numeroșii markeri inflamatori cercetați în ultima decadă, CRP determinată prin teste de înaltă sensibilitate este cea mai larg studiată și este asociată efectelor adverse. Există dovezi solide că la pacienții cu NSTEMI-ACS și troponină negativă, un nivel crescut al hs-CRP (0,10 mg/L) este predictiv pentru mortalitate crescută pe termen lung (6 luni până la 4 ani)^{60,63,64}. Studiul FRISC a confirmat că nivelurile ridicate ale hs-CRP sunt asociate cu mortalitate crescută atât la momentul inițial cât și până la 4 ani⁶⁵. Acest lucru a fost observat și în cohorte mari de pacienți cărora urma să li se efectueze intervenții coronariene percutane electiv. Pacienții cu niveluri persistent crescute de hs-CRP au cel mai mare risc⁶⁶. Totuși hs-CRP nu are niciun rol în diagnosticul ACS.

Hiperglicemia la internare este un factor predictiv solid pentru insuficiența cardiacă și mortalitate chiar și la pacienții nediabetici^{67,68}. Mai recent s-a dovedit că glicemia à jeun obținută precoce pe parcursul internării poate fi un factor prognostic mai bun decât cea de la internare. Și mai mult fluctuația glicemiei a jeun în timpul internării este și ea un puternic factor predictiv, nivelurile persistent crescute fiind asociate cu un prognostic defavorabil.

Și alți parametri hematologici determinați de rutină sunt asociați cu prognosticul. S-a dovedit că pacienții anemici au un risc mai mare, de asemenea și cei cu leucocitoză sau cu trombocitopenie⁷⁰.

Insuficiența renală este un factor predictiv puternic și independent pentru mortalitatea pe termen lung la pacienții cu ACS^{60,71}. Creatinina serică este un indicator mai puțin fidel al funcției renale decât clearance-ul acesteia (ClCr) sau decât rata estimată a filtrării glomerulare (eRFG) întrucât este afectată de factori multipli cum ar fi vârsta, greutatea, masa musculară, rasa și diverse medicamente. Mai multe formule au fost elaborate pentru a îmbunătăți acuratețea nivelului creatininei ca surogat al eRFG, incluzând Cockcroft-Gault sau Modificarea Dietei în Boala Renală (MDRD). Mortalitatea pe termen lung crește exponențial odată cu scăderea eRFG/ClCr.

Biomarkeri noi

Un mare număr de biomarkeri au fost testați cu scopul de a îmbunătăți atât evaluarea riscului cât și excluderea precoce a ACS. Biomarkerii care reflectă specific inflamația la nivelul patului vascular sau stress-ul oxidativ au cel mai mare potențial datorită mecanismului subiacent pe care acestea îl reprezintă. Dintre aceștia mieloperoxidaza, factorul 15 de diferențiere a creșterii și fosfolipaza A-2 asociată lipoproteinelor sunt opțiunile cele mai promițătoare⁷²⁻⁷⁵. Diagnosticul precoce al ACS poate fi îmbunătățit măsurând proteina de legare a acizilor grași⁷⁶, albumina modificată de ischemie⁷⁷ precum și markeri ai stress-ului sistemic (copeptina)⁷⁸. Totuși, valoarea suplimentară – în mod special față de troponina înalt sensibilă – nu a fost evaluată, astfel că în prezent utilizarea lor de rutină nu se recomandă.

4.4 Scoruri de risc

Evaluarea cantitativă a riscului este utilă pentru luarea deciziilor clinice. Mai multe scoruri au fost dezvoltate pentru populații diferite, pentru a estima riscul ischemic și hemoragic, cu diferite prognosticuri și coordonate temporale. În practica medicală, scorurile simple sunt mai convenabile și preferate.

Scoruri de risc al prognosticului

Dintre numeroasele scoruri pentru aprecierea riscului evenimentelor ischemice pe termen scurt și mediu, Registrul Global pentru Evenimente Coronariene Acute (GRACE)⁵⁰ și TIMI⁴⁹ sunt cele mai răspândite. Există diferențe în ceea ce privește populația, prognosticul, cadrul temporal, precum și factori de predicție derivați din caracteristicile inițiale ale pacienților, istoric, prezentarea clinică sau hemodinamică, ECG, paraclinic și tratament.

În urma unor comparații directe^{79,80}, scorul GRACE oferă cea mai exactă stratificare a riscului atât la in-

ternare cât și la externare datorită unei bune capacități discriminatorii. Totuși, scorul GRACE necesită utilizarea unui computer sau a unui software PDA pentru calcularea riscului, aceasta putându-se efectua și online (<http://www.outcomes.org/grace>). Adăugarea unor biomarkeri (NT-proBNP) pot crește suplimentar capacitatea discriminatorie a scorului GRACE și îmbunătățesc valoarea prognostică pe termen lung.

Tabelul 5. Mortalitatea intraspitalicească și la 6 luni⁹⁰ la populațiile din registru aflate în categoriile de risc scăzut, mediu și crescut, conform scorului GRACE de risc

Categoria de risc (tertile)	Scorul GRACE	Deces intraspitalicesc (%)
Scăzut	≤ 108	<1
Intermediar	109-140	1-3
Crescut	>140	>3
Categoria de risc (tertile)	Scorul GRACE	Deces până la 6 luni după internare (%)
Scăzut	≤88	<3
Intermediar	89-118	3-8
Crescut	>118	>8

Scorul TIMI (utilizând doar 6 variabile într-un sistem aditiv) este mai simplu de folosit, însă este inferior scorului GRACE din punct de vedere al acurateții. Aceasta este consecința neincluserii unor factori de risc cum ar fi clasa Killip, alura ventriculară și presiunea arterială sistolică.

Scoruri de risc hemoragic

Hemoragia este asociată cu un prognostic rezervat la pacienții cu NSTEMI-ACS și ar trebui întreprinse toate eforturile pentru a reduce incidența acesteia. Există câteva variabile care pot ajuta la clasificarea pacienților în diferite clase de risc a hemoragiei majore pe parcursul spitalizării. Scorurile de risc hemoragic au fost dezvoltate în urma registrelor și cohortelor de studii ale angienei și intervențiilor percutane coronariene.

Scorul de risc hemoragic *The Can Rapid risk stratification of Unstable anginapatient Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines* (CRUSADE) a fost dezvoltat dintr-o cohortă de 71277 pacienți, a registrului CRUSADE (cohorta inițială) și validat într-o cohortă de 17857 (cohorta de validare) a aceluiași registru (**Tabelul 6**)⁸³. Rata hemoragiilor majore a crescut proporțional cu creșterea scorului de risc hemoragic. Statistica C a modelului hemoragiilor majore (derivația L' 0,72 și validare L' 0,71) și cea a scorului de risc (derivația L' 0,71 și validare L' 0,70) au fost similare. Acest scor are o acuratețe relativ mare în a estima riscul hemoragic datorită încorporării variabilelor de la internare și de tratament. În acest scor de risc hemoragic, vârsta nu apare între factorii de predicție, dar este inclusă în calcularea clearance-ului creatininei⁸³.

Tabelul 6. Scorul CRUSADE al riscului de sângerare⁸³

Algoritm folosit pentru a determina scorul de risc CRUSADE al hemoragiilor majore intraspitalicești	
Predictor	Scor
Hematocritul bazal, %	
<31	9
31-33,9	7
34-36,9	3
37-39,9	2
≥40	0
Clearance-ul creatininei, ml/min	
≤15	39
>15-30	35
>30-60	28
>60-90	17
>90-120	7
>120	0
Frecvența cardiacă (b.p.m.)	
≤70	0
71-80	1
81-90	3
91-100	6
101-110	8
111-120	10
>121	11
Sexul	
Masculin	0
Feminin	8
Semne de IC la prezentare	
Nu	0
Da	7
Afectare vasculară anterioară ^b	
Nu	0
Da	6
Diabet zaharat	
Nu	0
Da	6
Tensiunea arterială sistolică, mmHg	
≤90	10
91-100	8
101-120	5
121-180	1
181-200	3
≥201	5

Folosit cu permisiunea Circulation 2009

CRUSADE = Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines

Un alt studiu de risc hemoragic a fost obținut dintr-o cohortă de 17 421 pacienți cu ACS recrutați în studiile *Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy* (ACUITY) și *Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction* (HORIZONS)⁸⁴. Au fost identificați șase factori de predicție independenți inițiali (sexul feminin, vârsta avansată, creatinina serică, leucocitoza, anemia, STEMI sau NSTEMI) și un factor legat de tratament (utilizarea heparinei și a inhibitorului receptorului GP IIb-IIIa și nu doar a bivalirudinei). Acest scor a identificat pacienții aflați la risc hemoragic înalt de cauză non-CABG și ulterior al mortalității la 1 an, dar nu a fost validat într-o cohortă independentă.

Ambele scoruri au fost dezvoltate în urma unor cohorțe în care abordul vascular femural a fost folosit exclusiv sau predominant. Valoarea lor predictivă poate fi mai mică în cazul unui abord radial. Deși nici un scor nu poate înlocui evaluarea clinică, totuși oferă un instrument obiectiv pentru a aprecia riscul hemoragic atât individual cât și la nivel populațional.

4.5 Riscul pe termen lung

Pe lângă factori de risc precoce există alți factori asociați cu riscul pe termen lung, pe o perioadă de mai mulți ani. Aceștia sunt importanți pentru a rafina stratificarea inițială a riscului alături de factorii consacrați și ar putea conduce la intensificarea strategiei terapeutice și intervenționale inițiale. Acești factori includ o evoluție clinică complicată, funcția sistolică a VS, severitatea afectării coronariene, statusul revascularizării și ischemia reziduală dovedită în urma unor testări neinvazive.

5. TRATAMENT

5.1 Agenți anti-ischemici

Medicația anti-ischemică acționează fie scăzând consumul miocardic de oxigen (prin scăderea frecvenței cardiace, a tensiunii arteriale, a presarcinii și a contractilității miocardice), fie crescând aportul miocardic de oxigen (prin vasodilatație coronariană).

β Blocantele

β Blocantele inhibă competitiv efectele miocardice ale catecolaminelor circulante și reduc consumul de oxigen la nivelul miocardului prin scăderea frecvenței cardiace, a tensiunii arteriale și a contractilității. Datele cu privire la efectele benefice ale β blocantelor sunt obținute din studii anterioare la pacienții cu STEMI și angină stabilă^{85,86}. Două studii dublu-orb, randomizate, au comparat β blocantele cu placebo în angina instabilă^{87,88}. O meta-analiză a sugerat că tratamentul β blocant a fost asociat cu o reducere cu 13% a riscului relativ (RRR) de progresie către STEMI⁸⁹. Deși nu a fost demonstrat niciun efect semnificativ asupra mortalității în NSTEMI-ACS în aceste studii relativ mici, rezultatele ar putea fi extrapolate de la studii mai mari, randomizate, cu β blocante la pacienți cu IM neselectat⁹⁰. În registrul CRUSADE, care a monitorizat tratamentul pacienților cu NSTEMI/angină instabilă în 509 spitale din SUA din 2001 până în 2004, pacienții selectați să primească tratament acut β blocant la indicația medicului au avut o scădere cu 34% a mortalității intraspitalicești după ajustarea riscului (3,9% vs. 6,9%, $p < 0,001$)⁹¹.

Recomandări pentru stabilirea diagnosticului și stratificarea riscului

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref ^c
La pacienții cu suspiciune de NSTEMI-ACS, diagnosticul și stratificarea riscului pe termen scurt de ischemie/hemoragie ar trebui stabilite în baza istoricului, simptomelor, examenului clinic, ECG (monitorizare continuă) și a biomarkerilor.	I	A	16, 18, 27, 30, 58, 56, 57
Pacienții cu ACS ar trebui internați de preferință în unități special dedicate durerii toracice sau în unități de terapie intensivă coronarieni	I	C	47
Se recomandă folosirea scorurilor de evaluare a riscului pentru prognostic și sângerare (ex. GRACE, CRUSADE)	I	B	50, 83
Trebuie efectuat un ECG cu 12 derivații în primele 10 minute de la primul contact cu medicul și trebuie interpretat imediat de către un medic cu experiență. Traseul ECG ar trebui repetat după 6-9 și 24 de ore, în cazul recurenței simptomelor și înainte de externare.	I	B	17, 18
Atunci când rezultatul ECG cu derivațiile uzuale este neconcludent se recomandă efectuarea unui ECG cu derivații suplimentare (V3R, V4R, V7-V9)	I	C	18
Trebuie recoltat sânge pentru determinarea troponinei (T sau I). Rezultatul ar trebui să fie disponibil în 60 de minute. Analiza ar trebui repetată la 6-9 ore după prima determinare dacă aceasta este neconcludentă. Repetarea testării după 12-24h este recomandată dacă starea clinică persistă să fie sugestivă pentru ACS.	I	A	27, 30
Dacă sunt disponibile teste de cuantificare a troponinei cu sensibilitate înaltă se recomandă folosirea unui protocol rapid (0 și 3h) de excludere (Figura 5).	I	B	20, 21, 23
Se recomandă efectuarea unei ecocardiografii tuturor pacienților pentru evaluarea funcției segmentare și globale a VS și pentru a infirma sau confirma un diagnostic diferențial	I	C	-
Coronarografia este indicată la pacienții la care trebuie stabilite statusul afectării coronariene sau leziunea cauzatoare (vezi secțiune 5.4).	I	C	-
Angiografia coronariană CT trebuie luată în considerare ca alternativă a coronarografiei pentru a exclude SCA, când există o probabilitate scăzută sau intermediară de boală coronariană și troponina sau ECG sunt neconcludente.	Ila	B	37-41
La pacienții fără recurența durerii toracice, ECG normal, troponina negativă și un scor de risc scăzut, se recomandă a se efectua un test de stres neinvaziv pentru ischemie inducibilă înainte de a se decide asupra unei strategii invazive	I	A	35, 54, 55

^a Clasa de recomandare

^b Nivelul de evidență

^c Referințe

SCA = sindroame coronariene acute; CRUSADE = Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines; CT = tomografie computerizată; ECG = electrocardiogramă; GRACE = Global Registry of Acute Coronary Events; VS = ventriculul stâng; NSTEMI-ACS = sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST

O analiza sistematică nu a reușit să demonstreze un beneficiu convingător al β blocantelor în ceea ce privește mortalitatea intraspitalicească atunci când acestea sunt folosite la debutul unui infarct miocardic acut sau suspectat și a stabilit că datele disponibile nu susțin administrarea β blocantelor pacienților cu ACS în primele 8 ore de la prezentare⁹². Reținerea în administrarea β blocantelor a reieșit în urma studiului *Chinese Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial* (COMMIT) ce include pacienți în majoritate cu

STEMI, în care a rezultat un risc semnificativ mai mare de a dezvolta șoc cardiogen la metoprolol (5,0%) comparativ cu grupul control (3,9%; $p < 0,001$)⁹³. O analiză de sensibilitate, excluzând studiul COMMIT din meta-analiză, a schimbat riscul relativ total (RR) al mortalității intraspitalicești [RR 0,86; 95% interval de încredere (CI) 0,77–0,96] în favoarea administrării de β blocante⁹².

Nitrații

Utilizarea nitraților în tratamentul anginei instabile este în general bazată pe considerente fiziopatologice și pe experiența clinică. Beneficiile terapiei cu nitrați și a altor clase de medicamente cum ar fi sindonimimele sunt legate de efectele lor pe circulația coronariană și periferică. Beneficiul major este probabil reprezentat de efectul venodilatator care conduce la scăderea presarcinii și a volumului telediastolic VS, ducând la scăderea consumului miocardic de oxigen. În plus, nitrații produc vasodilatație atât la nivelul arterelor coronare normale cât și la cele aterosclerotice și cresc fluxul colateral coronarian. Studiile cu nitrați în angina instabilă au fost mici și observaționale. Nu există studii randomizate față de placebo care să confirme eficacitatea acestei clase de medicamente în a reduce riscul de evenimente majore adverse cardiace. Deși o analiză mai veche a studiului TIMI-7 nu a arătat niciun efect protector al

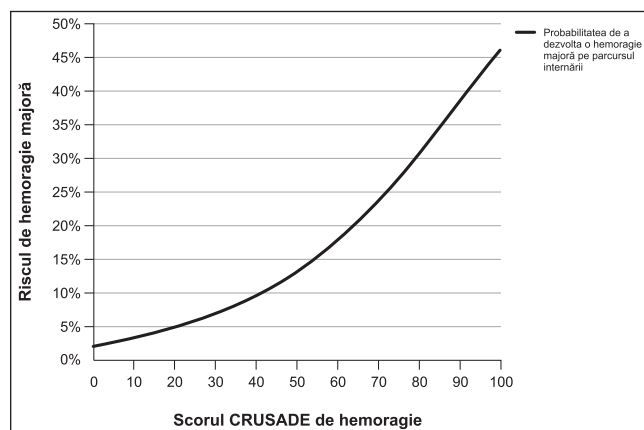


Figura 2. Riscul sângerărilor majore de-a lungul spectrului scorului CRUSADE de sângerare (www.crusadebleedingscore.org/) CRUSADE = Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines

tratamentului cronic cu nitrați oral împotriva anginei instabile sau a infarctului miocardic⁹⁴, registrul GRACE a arătat că utilizarea cronică a nitraților a fost asociată cu scăderea incidenței STEMI în favoarea NSTEMI-ACS precum și cu un titru mai scăzut al markerilor de necroză miocardică⁹⁵.

La pacienții cu NSTEMI-ACS care necesită internare, nitrații administrați intravenos (i.v.) sunt mai eficienți decât cei sublinguali în ceea ce privește reducerea simptomatologiei și a regresiei subdenivelării segmentului ST⁹⁶. Dozele ar trebui titrate crescător până când simptomele (angina și/sau dispneea) se remit, cu excepția apariției efectelor secundare (în special cefalee sau hipotensiune). O limitare a tratamentului cu nitrați este apariția fenomenului de toleranță, asociat atât cu doza administrată cât și cu durata tratamentului.

Nitrații nu trebuie administrați pacienților aflați sub tratament cu inhibitori de 5-fosfodiesterază (sildenafil, vardenafil sau tadalafil) datorită riscului de vasodilatație severă și scăderea critică a tensiunii arteriale.

Blocantele canalelor de calciu

Blocantele canalelor de calciu sunt substanțe vasodilatatoare. Suplimentar, unele au efect direct asupra conducerii atrioventriculare și a ritmului cardiac. Există trei clase de blocante de calciu, distincte chimic și cu efecte farmacologice diferite: dihidropiridine (ex. nifedipina), benzotiazepine (ex. diltiazem) și feniletamine (ex. verapamil). Substanțele din cele trei clase variază în funcție de gradul efectelor de vasodilatație, scăderea conducerii atrioventriculare sau scăderea contractilității miocardice. Cele mai multe non-dihidropiridine pot produce bloc atrioventricular. Nifedipina și amlodipina produc cea mai intensă vasodilatație periferică, în timp ce diltiazemul are efectul cel mai slab. Toate subclasele produc vasodilatație coronariană asemănătoare. Astfel, blocantele canalelor de calciu sunt medicamentele preferate în tratamentul anginei vasospastice. Diltiazemul și verapamilul prezintă eficacitate similară în remiterea simptomelor și par echivalente cu betablocantele^{97,98}.

Efectele blocantelor canalelor de calciu asupra prognosticului pacienților cu NSTEMI-ACS au fost investigate numai în studii mici randomizate. Cele mai multe date despre dihidropiridine provin din studii cu nifedipina. Niciun studiu nu a arătat un beneficiu semnificativ în tratamentul IM sau a prevenției secundare post IM, ba chiar o tendință nefavorabilă, studiul *Holland Interuniversity Nifedipine/Metoprolol Trial* (HINT), fiind oprit precoce datorită unui exces al reinfarctizării la cei ce primesc nifedipină în comparație cu metoprololul⁸⁸.

Dimpotrivă, studiile cu verapamil *Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction Trial*, (DAVIT) - I și DAVIT - II au arătat o scădere semnificativă a morții subite, reinfarctizării și a mortalității totale, cel mai mare beneficiu fiind observat la pacienții cu funcție VS păstrată⁹⁹. Tendințe similare au fost observate și în studiile cu diltiazem¹⁰⁰. Spre deosebire de betablocante, blocantele canalelor de calciu nu par a prezenta un efect de clasă.

Recomandări pentru tratamentul antiischemic

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Tratamentul oral sau intravenos cu nitrați este indicat în remiterea anginei; tratamentul intravenos cu nitrați este indicat pacienților cu angină recurentă și/sau semne de insuficiență cardiacă	I	C	-
Pacienții cu tratament cronic cu β blocante internați cu ACS ar trebui să continue tratamentul cu β blocante cu excepția celor cu clasă Killip ≥ III	I	B	91
Tratamentul oral cu β blocante este indicat tuturor pacienților fără contraindicații cu disfuncție de VS (vezi Secțiunea 5.5.5)	I	B	86, 90, 91
Blocantele de canale de calciu (din clasa dihidropiridinelor) sunt recomandate pentru reducerea simptomatologiei pacienților ce primesc deja nitrați și β blocante, iar cele din clasa benzotiazepinelor sau feniletaminelor pacienților ce au contraindicație pentru terapia cu β blocante	I	B	88
Blocantele de canale de calciu sunt recomandate pacienților cu angină vasospastică	I	C	-
Tratamentul intravenos cu β blocante la internare trebuie avut în vedere la pacienții stabili hemodinamici (clasă Killip < III) cu hipertensiune și/sau tahicardie	IIa	C	93
Nifedipina sau alte dihidropiridine nu sunt recomandate decât în combinație cu β blocante	III	B	88

^a Clasa de recomandare

^b Nivelul de evidență

^c Referințe

SCA = sindrom coronarian acut; VS = ventricul stâng

Alte substanțe antianginoase

Nicorandilul, un deschizător al canalelor de potasiu, a redus endpoint-ul principal compus la pacienții cu angină stabilă, însă nu a fost studiat la pacienții cu ACS¹⁰¹. Ivabradina inhibă selectiv curentul principal de pacemaker de la nivelul nodului sinusal și poate fi folosită la pacienți selectați cu contraindicație pentru betablocante¹⁰². Ranolazina exercită efecte anginoase prin inhibarea curentului tardiv de sodiu. Nu a fost dovedit eficace în reducerea numărului de evenimente majore cardiovasculare în studiul *Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes* (MERLIN) - TIMI 36, dar a redus rata recurențelor ischemice¹⁰³.

5.2 Agenții antiplachetari

Activarea plachetară și agregarea consecutivă au un rol dominant în propagarea trombozei arteriale, fiind în consecință ținte terapeutice în tratamentul ACS. Terapia antiagregantă ar trebui instituită cât mai precoce

odată ce diagnosticul de NSTEMI-ACS a fost stabilit, pentru a reduce riscul complicațiilor ischemice și al recurențelor aterotrombotice. Funcția plachetară poate fi inhibată de către 3 clase de substanțe, cu mecanisme diferite de acțiune.

Aspirina (acidul acetilsalicilic) inhibă ciclooxigenaza 1 (COX-1), împiedicând formarea tromboxanului A₂ și producând o inhibiție permanentă a funcției plachetare. Totuși, trebuie inhibate și căile complementare ale agregării plachetare pentru a asigura tratamentul eficient și prevenția trombozei la nivelul arterelor coronare. Legarea ADP la receptorul plachetar P2Y₁₂ are un rol foarte important în activarea și agregarea trombocitelor, amplificând răspunsul plachetar inițial la leziunea vasculară. Antagoniștii receptorilor P2Y₁₂ sunt instrumente importante în terapia ACS. Tienopiridinele prodrog cum ar fi clopidogrelul sau prasugrelul sunt biotransformate în mod activ în molecule ce inhibă ireversibil receptorul P2Y₁₂. O nouă clasă de medicamente include derivatul de pirimidina ticagrelor, care fără biotransformare se leagă de receptorul P2Y₁₂, antagonizând semnalul mediat de ADP și activarea plachetară. Antagoniștii de receptori ai GPIIb/IIIa administrați intravenos (abciximab, eptifibatide, și tirofiban) vizează calea finală comună a agregării plachetare.

5.2.1 Aspirina

În urma studiilor efectuate în urmă cu 30 de ani s-a demonstrat că aspirina reduce recurența infarctului miocardic și a decesului la pacienții cu angină instabilă [odds ratio (OR) 0,47; CI 0,37–0,61; P<0,001]¹⁰⁴⁻¹⁰⁶. Se recomandă o doză de încărcare cu aspirină mestecată de 150-300 mg¹⁰⁷. Aspirina administrată intravenos este o alternativă, însă nu a fost investigată în studii și nu este larg disponibilă. O doză zilnică de întreținere de 75-100 mg are aceeași eficacitate cu dozele mai mari, însă având un risc mai scăzut de intoleranță gastrointestinală,¹⁰⁸ complicație ce poate necesita oprirea medicației la până la 1% dintre pacienți. Reacțiile alergice la aspirină (șoc anafilactic, erupție cutanată și reacții astmatiforme) sunt rare (<0,5%). Desensibilizarea este o opțiune la pacienții selectați.

Întrucât aspirina este un inhibitor COX-1 eficient, nu este necesară monitorizarea efectelor sale, cu excepția cazului în care diagnosticul de noncompliance poate modifica strategia terapeutică. Antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS), precum ibuprofenul, pot inhiba reversibil COX-1, împiedicând inhibiția ireversibilă a aspirinei și chiar pot avea efecte protrombotice prin inhibarea COX-2. În consecință, AINS pot crește riscul de evenimente ischemice și ar trebui evitate¹⁰⁹.

5.2.2 Inhibitori ai receptorului P2Y₁₂

5.2.2.1 Clopidogrel

O analiză a inhibitorilor receptorului P2Y₁₂ se găsește în **Tabelul 7**. Ticlopidina a fost prima tienopiridină investigată în ACS, dar a fost înlocuită de către clopidogrel din cauza efectelor ei secundare. Astăzi ticlopidina mai poate fi încă folosită la pacienți care sunt alergici la clopidogrel, deși sunt posibile reacții încrucișate. În trialul *Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent recurrent Events* (CURE) o doză de încărcare de 300 mg de clopidogrel hidrogensulfat urmată de 75 mg doză zilnică de întreținere timp de 9-12 luni asociat tratamentului cu aspirină a redus incidența mortalității cardiovasculare și a IM non-fatal sau AVC prin comparație cu aspirina singură (9,3% vs. 11,4%, RR 0,80; 95% CI 0,72-0,90; P<0,001) la pacienții cu NSTEMI-ACS asociat cu creșterea markerilor de necroză miocardică sau subdenivelare de segment ST pe ECG sau vârsta >60 de ani cu istoric de BCI¹¹⁰. Reducerea riscului a fost semnificativă pentru IM și a existat o tendință către reducerea ratelor mortalității cardiovasculare și AVC. Beneficiul a fost uniform în toate grupurile de risc și în cadrul tuturor subseturilor de pacienți (vârstnici, cu modificări de segment ST, cu sau fără creșterea markerilor de necroză miocardică, cu sau fără PCI, diabetici). Beneficiul a fost consecvent în primele 30 de zile, precum și în următoarele 11 luni¹¹¹. Este posibil un recul al evenimentelor după oprirea clopidogrelului, în special la pacienții tratați conservator¹¹². Totuși nu există nicio dovadă solidă care să sprijine tratamentul peste 12 luni.

A fost observată o creștere a ratei sângerărilor majore 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 sângerărilor fatale sau amenințătoare de viață.¹¹⁰ Totuși, beneficiul tratamentului cu clopidogrel a depășit riscul de sângerare în întreaga cohortă, incluzând pacienții care au beneficiat de revascularizare fie prin PCI sau CABG. Tratamentul a 1000 de pacienți a avut ca rezultat 21 de decese, IM sau AVC în minus, cu prețul unui exces de 7 pacienți având nevoie de transfuzie și o tendință ca 4 pacienți să prezinte sângerare amenințătoare de viață¹¹³.

Doza de încărcare de 600 mg de clopidogrel are un debut al acțiunii mai rapid și un efect inhibitor mai potent de cât doza de 300 mg^{114,115}. O doză de întreținere zilnică de 150 mg clopidogrel atinge un efect inhibitor ușor mai mare și mai consecvent prin comparație cu doza de 75 mg¹¹⁶. În trialul *CURRENT/Optimal Antiplatelet Strategy for Interventions* (CURRENT-OASIS)¹¹⁷ clopidogrel, administrat ca doză de încărcare de 600

Tabelul 7. Prezentare generală a studiilor cu P2Y12

Trial	Populație	Comparație	Obiectiv primar	Mortalitate	IM	AVC	Tromboza intrastent ^a	Sângerare
CURE ¹¹⁰ (2001)	12 562 NSTEMI-ACS	Clopidogrel 75 mg (300 mg doză de încărcare) vs. placebo	Mortalitatea CV, IM, AVC Clopidogrel 9,3% Placebo 11,4% (P < 0,001) RRA 2,1%; RRR 20%; NNT 48	Cauze CV Clopidogrel 5,1% Placebo 5,5% (P=NS)	Clopidogrel 5,2% Placebo 6,7% (P neprecizat)	Clopidogrel 1,2% Placebo 1,4% (P neprecizat)	Neprecizat	Sângerare majoră ^b Clopidogrel 3,7% Placebo 2,7% (P = 0,001) NNH: 100
PCI Cure ¹⁴⁶ (2001)	2658 pacienți cu NSTEMI-ACS supuși PCI	Precum CURE (după PCI clopidogrel în ambele grupuri timp de o lună)	Mortalitatea CV, IM sau TVR urgent la 30 de zile Clopidogrel 4,5% Placebo 6,5% RRA 1,9%; RRR 30%; NNT 53	Clopidogrel ^c 2,4% Placebo 2,3% (P=NS)	Clopidogrel ^c 4,5% Placebo 6,4% (P neprecizat)	Neprecizat	Neprecizat	Sângerare majoră ^b Clopidogrel 2,7% Placebo 2,5% (P = 0,69)
TRITON ¹³⁰ (2007)	13 608 pacienți supuși PCI NSTEMI-ACS 74% STEMI 26%	Prasugrel 10 mg (60 mg doză de încărcare) vs. Clopidogrel 75 mg (300 doză de încărcare)	Mortalitatea CV, IM, AVC Prasugrel 9,9% Clopidogrel 12,1% (P < 0,001) RRA 2,2%; RRR 27%; NNT 45	Cauze CV Prasugrel 2,1% Clopidogrel 2,4% (P = 0,31) Orice cauză Prasugrel 3,0% Clopidogrel 3,2% (P = 0,64)	Prasugrel 7,3% Clopidogrel 9,5% (P < 0,001)	Prasugrel 1,0% Clopidogrel 1,0% (P = 0,93)	Prasugrel 1,1% Clopidogrel 2,4% (P < 0,001)	Sângerare majoră nelegată de CABG ^d : Prasugrel 2,4% Clopidogrel 1,8% (P = 0,03) NNH: 167 Sângerare majoră legată de CABG Prasugrel 13,4% Clopidogrel 3,2% (P < 0,001) NNH: 10 (CABG)
PLATO ¹³² (2009)	18 624 NSTEMI-ACS: 59% STEMI: 38% (invaziv și non- invaziv)	Ticagrelor 90 mg b.i.d. (180 mg doză de încărcare) vs. clopidogrel 75 mg (300–600 mg doză de încărcare)	Mortalitatea de cauze vasculare, IM, AVC Ticagrelor 9,8% Clopidogrel 11,7% (P < 0,001) RRA 1,9%; RRR 16%; NNT 53	Cauze vasculare Ticagrelor 4,0% Clopidogrel 5,1% (P = 0,001) Orice cauză Ticagrelor 4,5% Clopidogrel 5,9% (P < 0,001)	Ticagrelor 5,8% Clopidogrel 6,9% (P = 0,005)	Ticagrelor 1,5% Clopidogrel 1,3% (P = 0,22)	Vezi mai jos	Sângerare majoră ^e Ticagrelor 11,6% Clopidogrel 11,2% (P = 0,43) NNH: NA Sângerare nelegată de CABG Ticagrelor 4,5% Clopidogrel 3,8% (P = 0,03) NNH: 143 (neefectuând CABG)
PLATO strategie invazi- vă planificată ¹³³ (2010)	13 408 (strategie invazivă) NSTEMI-ACS 50,9% STEMI 49,1%	Precum PLATO	Mortalitate de cauză vasculară, IM, AVC Ticagrelor 9,0% Clopidogrel 10,7% (P = 0,0025) RRA 1,7%; RRR 16%; NNT 59	Mortalitate CV Ticagrelor 3,4% Clopidogrel 4,3% (P = 0,025) Orice cauză Ticagrelor 3,9% Clopidogrel 5,0% (P = 0,010)	Ticagrelor 5,3% Clopidogrel 6,6% (P = 0,0023)	Ticagrelor 1,2% Clopidogrel 1,1% (P = 0,65)	Ticagrelor 2,2% Clopidogrel 3,0% (P = 0,014)	Sângerare majoră ^e Ticagrelor 11,6% Clopidogrel 11,5% NNH: NA
CURRENT OASIS 7 ¹¹⁷ (2010)	25 086 (strategie invazivă) NSTEMI-ACS 63% STEMI 37%	Clopidogrel Doză dublă (600 mg doză de încărcare, 150 mg zilele 2-7, apoi 75 mg) vs. doza standard 75 mg (150 mg doză de încărcare)	Mortalitate CV, IM, AVC (la 30 zile) Dublă 4,2% Standard 4,4% (P = 0,30)	Mortalitatea CV Dublă 2,1% Standard 2,2% Mortalitatea de orice cauză Dublă 2,3% Standard 2,4%	Dublă 1,9% Standard 2,2% (P = 0,09)	Dublă 0,5% Standard 0,5% (P = 0,95)	Neprecizat	Sângerare majoră ^a Dublă 2,5% Standard 2,0% (P = 0,01) NNH: 200
CURRENT PCI ¹⁰⁸ (2010)	17 263 supuși PCI, 95% stenturi NSTEMI-ACS 63% STEMI 37%	Precum CURRENT	Mortalitatea CV, IM, AVC (la 30 zile) Dublă 3,9% Standard 4,5% (P = 0,039) RRA 0,6%; RRR 14%; NNT 167	Mortalitatea CV Dublă 1,9% Standard 1,9% Mortalitatea de orice cauză Double 1,9% Standard 2,1%	Dublă 2,0% Standard 2,6% (P = 0,018)	Dublă 0,4% Standard 0,4% (P = 0,56)	Valori absolute neprecizate (31% RRR cu doza dublă vs. doza standard)	Sângerare majoră ^a Dublă 1,6% Standard 1,1% (P = 0,009) NNH: 200

^a probabil sau cert conform ARC.

^b definiție CURE.

^c rezultate la finalul urmăririi (nu doar în ziua 30 ca obiectiv primar).

^d criterii TIMI.

^e criterii PLATO.

^f numai componenta dublu-orb a trialului inclusă (ex. doze crescute vs. scăzute de clopidogrel).

^g criterii CURRENT.

ARC = Academic Research Consortium; RRA = reducere de risc absolut; b.i.d. = de două ori pe zi; CABG = by-pass aorto-coronarian; CV = cardiovascular; AVC = accident vascular cerebral; IM = infarct miocardic; NA = nu se aplică; NNH = numbers needed to harm; NNT = numbers needed to treat; NS = nesemnificativ; NSTEMI-ACS = sindrom coronarian acut fără supradenivelare de ST; PCI = intervenție coronariană percutană; RRR = reducere de risc relativ; STEMI = infarct miocardic cu supradenivelare de ST; TVR = revascularizarea vasului țintă

mg urmată 150 mg zilnic timp de 7 zile și 75 mg zilnic ulterior, a fost comparat cu dozele convenționale la pacienții cu STEMI sau NSTEMI-ACS. Fie modificări ECG compatibile cu ischemia fie nivele ridicate ale markerilor de necroză miocardică au fost folosite drept criterii de eligibilitate. Angiografia coronariană, cu scopul de a efectua PCI, a trebuit să fie efectuată cât mai curând posibil, dar nu mai târziu de 72 de ore de la randomizare. Global, regimul cu doză mai mare nu a fost mai eficient decât regimul convențional, cu o rată similară la 30 de zile a indicelui compozit de mortalitate, IM sau AVC [4,2% vs. 4,4%, respectiv; hazard ratio (HR) 0,94; 0,83-1,06; $P = 0,30$], dar a fost asociat cu o creștere la 30 de zile a ratelor de sângerare majoră evaluate prin criteriile CURRENT (2,5% vs. 2,0%, HR 1,24; 1,05-1,46; $P = 0,01$) fie prin criteriile TIMI (1,7% vs. 1,3%, HR 1,26; 1,03-1,54; $P = 0,03$) și prin nevoia de transfuzii de sânge (2,2% vs. 1,7%, HR 1,28; 1,07-1,54; $P = 0,01$). O analiză prespecificată de sub-grup a 17 263 de pacienți (dintre care 63,1% au avut NSTEMI-ACS) care au beneficiat de PCI a demonstrat o reducere a obiectivului primar combinat de mortalitate cardiovasculară/IM/AVC cu 3,9% vs. 4,5% (HR 0,86; 95% CI 0,74-0,99; $P = 0,039$) datorată unei reduceri a ratei IM cu doză mai mare (2,0 % vs. 2,6%, HR 0,69; 95% CI 0,56-0,87; $P = 0,001$). Rata de tromboză intrastent [conform cu definiția *Academic Research Consortium* (ARC)] a fost redusă semnificativ, indiferent de tipul de stent, pentru tromboza intrastent probabilă sau certă (HR 0,69; 95% CI 0,56-0,87; $P = 0,001$) și pentru tromboza intrastent certă (HR 0,54; 95% CI 0,39-0,74; $P = 0,0001$). Sângerările majore conform definiției CURRENT au fost mai frecvente în grupul cu doză dublă de clopidogrel față de cel cu doză standard (1,6% vs. 1,1%, HR 1,41; 95% CI 1,09-1,83; $P = 0,009$). Totuși, ratele TIMI de sângerare majoră nu au diferit semnificativ între grupuri (1,0% vs. 0,7%, HR 1,36; 95% CI 0,97-1,90; $P = 0,074$). Nu a existat exces de risc semnificativ de sângerare intracraniană sau legat de CABG asociat cu doză crescută de clopidogrel. Nu a existat heterogenitate între rezultatele la pacienții cu STEMI sau NSTEMI-ACS. Obiectivul compozit primar a fost redus în aceeași măsură în ambele subgrupuri (STEMI, 4,2% vs. 5,0%, HR

0,83; 95% CI 0,66-1,05; $P = 0,117$; NSTEMI-ACS, 3,6% vs. 4,2%, HR 0,87; 95% CI 0,72-1,06; $P = 0,167$)¹⁰⁸.

Există o mare variabilitate în ceea ce privește răspunsul farmacodinamic, legată mai mulți factori, inclusiv polimorfisme ale genotipului. Clopidogrelul este convertit la metabolitul său activ prin intermediul a două etape care se desfășoară în ficat, care sunt dependente de izoenzimele citocromului P450 (CYP) incluzând CYP3A4 și CYP2C19. În plus, absorbția clopidogrelului (și a prasugrelului) este reglată de glicoproteina P (codată de ABCB1), care este o pompă de eflux ATP-dependentă care transportă diverse molecule prin membranele extracelulare și intracelulare. Este exprimată, printre alte locuri, pe celulele intestinale epiteliale, unde o expresie sau activitate crescute poate afecta biodisponibilitatea medicamentelor care sunt substrat. Drept urmare, eficiența formării metaboliților activi variază larg între indivizi și este influențată (printre alți factori ca vârstă, statusul diabetic, și funcția renală) de către variații genetice care afectează glicoproteina P și funcția CYP2C19¹¹⁸. S-a arătat că polimorfismele mononucleotidice ABCB1 și CYP2C19 cu pierdere parțială sau totală a funcției sunt asociate cu reducerea inhibării agregării plachetare și creșterea riscului de evenimente cardiovasculare, deși au fost publicate rezultate contradictorii pe această temă^{119,120}. În timp ce testarea genetică nu este de rutină în practica clinică, au fost depuse eforturi pentru a identifica pacienții cu răspuns slab cu ajutorul testelor ex vivo pentru funcția plachetară¹²¹. S-a arătat că nivelele ridicate ale reactivității plachetare după administrarea de clopidogrel sunt asociate cu risc crescut de tromboza intrastent și alte evenimente ischemice^{122,123}. Totuși, rolul clinic al testării funcției plachetare rămâne slab definit. În singurul trial randomizat care a testat adaptarea dozei de clopidogrel în funcție de activitatea reziduală plachetară, nu s-a obținut un avantaj clinic prin creșterea dozei de clopidogrel la pacienții cu un răspuns slab în pofida unei creșteri modeste a inhibiției plachetare¹²⁴. Este posibil ca mai multe trialuri în desfășurare să clarifice impactul adaptării terapiei pe baza rezultatelor testelor de reactivitate plachetară, dar, până acum, folosirea de rutină în clinică a testelor de funcție plachetară la pa-

cienții cu ACS tratați cu clopidogrel nu poate fi recomandată.

Inhibitorii de pompă de protoni care inhibă CYP2C19, îndeosebi omeprazolul, scad inhibiția plachetelor indusă de clopidogrel ex vivo, dar momentan nu există date clinice evidente conform cărora co-administrarea de clopidogrel și inhibitori de pompă de protoni crește riscul de evenimente ischemice^{125,126}. Un trial randomizat (întrerupt prematur datorită lipsei de fonduri) a studiat administrarea de rutină a omeprazolului combinat cu clopidogrel vs. clopidogrel singur la pacienții cu indicație de terapie antiplachetară duală (DAPT) timp de 12 luni, incluzând pacienții post-PCI, cei cu ACS sau cu alte indicații. Nu a fost observată o creștere a ratelor evenimentelor ischemice, ci o reducere a sângerărilor gastrointestinale cu administrarea de omeprazol¹²⁷. Totuși, rata evenimentelor ischemice în acest studiu a fost scăzută și nu este sigur dacă omeprazol poate reduce eficacitatea clopidogrelului la pacienții cu risc mai ridicat. Inhibitori puternici (ex. ketoconazol) sau inductori (ex. rifampicină) pot să reducă sau să crească semnificativ efectul inhibitor al clopidogrelului, dar aceștia sunt rar folosiți la pacienții cu NSTEMI-ACS.

Efecte adverse ale clopidogrelului. În plus față de sângerare alte efecte adverse ocazionale ale clopidogrelului sunt perturbări gastrointestinale (diaree, disconfort abdominal) și rash. Purpura trombotică trombocitopenică și discraziile sangvine apar rar. Desensibilizarea la clopidogrel este o opțiune pentru tratamentul alergiilor la clopidogrel.

5.2.2.2 Prasugrel

Prasugrelul are nevoie de două etape metabolice pentru formarea metabolitului său activ, care este similar din punct de vedere chimic cu metabolitul activ al clopidogrelului¹¹⁹. Prima etapă metabolică necesită numai esterase plasmatică; a doua etapă, în ficat, este mediată de enzimele CYP. Prin urmare prasugrel produce o inhibiție plachetară mai rapidă și mai susținută față de clopidogrel¹²⁸. Răspunsul la prasugrel nu pare să fie afectat semnificativ de către inhibitorii CYP, incluzând inhibitorii pompei de protoni sau variante cu pierdere a funcției ale genei CYP2C19, nici nu este afectat de reducerea funcției ABCB1¹²⁹.

În studiul *TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction* (TRITON-TIMI) 38 o doză de încărcare de 60 mg de prasugrel urmată de 10 mg zilnic a fost comparată cu o doză de încărcare de 300 mg de clopidogrel urmată de 75 de mg zilnic la pacienții fără tratament anterior cu clopidogrel

care sunt supuși PCI, fie PCI primară pentru STEMI sau pentru STEMI recent sau NSTEMI-ACS cu risc moderat sau înalt după ce angiografia coronariană a fost efectuată¹³⁰. Pacienții cu NSTEMI-ACS tratați conservator nu au fost incluși în acest studiu. Pacienții cu NSTEMI-ACS au fost eligibili dacă au avut simptome ischemice în ultimele 72 de ore, un scor de risc TIMI ≥ 3 și o deviere a segmentului ST de ≥ 1 mm sau niveluri ridicate ale unui biomarker cardiac. În cohorta cu NSTEMI-ACS (10074 de pacienți), medicația de studiu a putut fi administrată în intervalul de timp dintre identificarea anatomiei coronariene adecvate pentru PCI și o oră după părăsirea laboratorului de cateterism. Obiectivul primar compus (mortalitate cardiovasculară, IM non-fatal sau AVC) a fost întâlnit la 11,2% dintre pacienții tratați cu clopidogrel și la 9,3% dintre pacienții tratați cu prasugrel (HR 0,82; 95% CI 0,73–0,93; $P = 0,002$) în special determinat de o reducere semnificativă a riscului de IM (de la 9,2% la 7,1%; RRR 23,9%; 95% CI 12,7–33,7; $P < 0,001$)¹³⁰. Nu a existat nicio diferență între ratele de AVC non-fatal sau de mortalitate cardiovasculară. Rata trombozei intrastent certă sau probabilă (așa cum este definită de ARC) a fost semnificativ redusă în întreaga cohortă la grupul tratat cu prasugrel față de grupul tratat cu clopidogrel (1,1% vs. 2,4%, respectiv; HR 0,48; 95% CI 0,36–0,64; $P < 0,001$). Datele corespunzătoare pentru pacienții cu NSTEMI-ACS nu sunt disponibile.

O creștere semnificativă a ratei de sângerare majoră TIMI nelegată de CABG a existat în întreaga cohortă (2,4% vs. 1,8%; HR 1,32; 95% CI 1,03–1,68; $P = 0,03$), îndeosebi determinată de o creștere semnificativă a sângerărilor spontane (1,6% vs. 1,1%; HR 1,51; 95% CI 1,09–2,08; $P = 0,01$), dar nu de către sângerările legate de abordul arterial (0,7% vs. 0,6%; HR 1,18; 95% CI 0,77–1,82; $P = 0,45$), ceea ce înseamnă că expunerea pe termen lung la un agent antiplachetar potent este determinantul sângerării. Sângerarea amenințătoare de viață a fost crescută semnificativ de către prasugrel, cu 1,4% vs. 0,9% (HR 1,52; 95% CI 1,08–2,13; $P = 0,01$), la fel ca și sângerarea fatală, cu 0,4% vs. 0,1% (HR 4,19; 95% CI 1,58–11,11; $P = 0,002$) cu prasugrel comparat cu clopidogrel. Au existat dovezi de prejudiciu net cu prasugrel la pacienții cu istoric de evenimente cerebrovasculare¹³⁰. În plus, nu a existat beneficiu clinic aparent la pacienții cu vârstă >75 de ani și la pacienții cu greutate corporală mică (<60 kg). Beneficii mai mari, fără risc crescut de sângerare, au fost observate la pacienții diabetici. Nu a existat nicio diferență în ceea ce privește pacienții cu CrCl <60 mL/min sau cei fără afectare renală (CrCl >60 mL/min).

Efecte adverse ale prasugrelului. Rata celorlalte efecte adverse în studiul TRITON a fost similară la prasugrel și clopidogrel. Trombocitopenia a fost întâlnită cu aceeași frecvență în fiecare grup (0,3%), în timp ce neutropenia a fost mai puțin întâlnită la prasugrel (<0,1% vs. 0,2%; $P = 0,02$).

5.2.2.3 Ticagrelor

Ticagrelor aparține unei noi clase chimice, ciclopentil-triazolopirimidine, și este un inhibitor oral care se leagă reversibil de P2Y₁₂ cu un timp de înjumătățire plasmatică de ~12 ore. Nivelul inhibiției P2Y₁₂ este determinat de către nivelul plasmatic de ticagrelor și, într-o mai mică măsură, de către un metabolit activ. Ca și prasugrelul, are un debut al acțiunii mai precoce și mai consecvent prin comparație cu clopidogrelul, dar în plus are un sfârșit al acțiunii mai rapid astfel că recuperarea funcției plachetare este mai rapidă (Tabelul 8)¹³¹. Ticagrelor crește nivelurile medicamentelor metabolizate prin intermediul CYP3A, cum ar fi simvastatin, în timp ce inhibitori moderați ai CYP3A, cum ar fi diltiazem, cresc nivelurile și reduc viteza de terminare a efectului ticagrelorului.

În trailul *PLATelet inhibition and patients Outcomes* (PLATO), pacienții cu NSTEMI-ACS cu risc moderat sau înalt (planificați pentru management fie conservator, fie invaziv) sau pacienții cu STEMI planificați pentru PCI primară au fost randomizați fie cu clopidogrel 75 de mg zilnic cu o doză de încărcare de 300 mg sau cu ticagrelor 180 mg doză de încărcare urmată de 90 mg de două ori pe zi¹³². Pacienților supuși PCI li s-a permis să primească de manieră oarbă o doză suplimentară de încărcare de 300 mg de clopidogrel (doza totală de încărcare de 600 mg) sau placebo și de asemenea li s-a recomandat să primească o doză suplimentară de 90 mg de ticagrelor (sau placebo) dacă se aflau la peste 24 de ore de la doza inițială de încărcare. Tratamentul a fost continuat timp de 12 luni cu o durată minimă a intenției de tratament de 6 luni și o durată medie a expunerii la medicamentul de studiu de 9 luni¹³². În total, 11067 de pacienți au avut diagnosticul final de NSTEMI sau angină instabilă. Pacienții cu NSTEMI-ACS a trebuit să aibă debutul simptomelor în precedentele 24 de ore și cel puțin două din următoarele criterii de includere: biomarkeri de necroză miocardică crescuți; modificări ischemice ale segmentului ST; și o caracteristică clinică asociată cu risc crescut (adică vârsta ≥ 60 de ani, IM sau CABG în antecedente, CAD cu leziuni $\geq 50\%$ pe cel puțin două vase, boală cerebrovasculară documentată în antecedente, diabet, boală vasculară

periferică sau disfuncție renală cronică). În întreaga cohortă, obiectivul primar compus de eficacitate (mortalitatea de cauze vasculare, IM sau AVC) a fost redusă de la 11,7% în grupul cu clopidogrel la 9,8% în grupul cu ticagrelor (HR 0,84; 95% CI 0,77–0,92; $P < 0,001$). În conformitate cu planul analizei statistice predefinite, mortalitatea de cauze vasculare a fost redusă de la 5,1% la 4,0%, respectiv (HR 0,79; 95% CI 0,69–0,91; $P = 0,001$) și IM de la 6,9% la 5,8% (HR 0,84; 95% CI 0,75–0,95; $P = 0,005$). Nu au existat diferențe semnificative în ceea ce privește ratele AVC (1,3% vs. 1,5%; $P = 0,22$). Rata trombozei certe intrastent a fost redusă de la 1,9% la 1,3% ($P < 0,01$) și mortalitatea totală de la 5,9% la 4,5% ($P < 0,001$). Per total nu au existat diferențe semnificative în ceea ce privește sângerările majore definite conform PLATO între grupurile cu clopidogrel și ticagrelor (11,2% vs. 11,6%, respectiv; $P = 0,43$). Sângerările majore nelegate de CABG au crescut de la 3,8% în grupul cu clopidogrel la 4,5% în grupul cu ticagrelor (HR 1,19; 95% CI 1,02–1,38; $P = 0,03$). Sângerările majore legate de CABG au fost similare cu ticagrelor și clopidogrel (7,4% vs. 7,9%, respectiv; $P = 0,32$). Sângerările minore au crescut cu ticagrelor comparativ cu clopidogrel. Nu au existat diferențe în ceea ce privește ratele globale ale sângerărilor fatale între cele două grupuri (0,3% în ambele grupuri) în pofida unei rate mai mari a hemoragiilor intracraniene în grupul cu ticagrelor. Acei pacienți cu troponină inițială pozitivă au avut o reducere semnificativă în ceea ce privește obiectivul primar cu ticagrelor comparativ cu clopidogrel (10,3% vs. 12,3%, HR 0,85, CI 0,77–0,94) în contrast cu pacienții cu troponină inițial negativă (7,0% vs. 7,0%), la fel cei cu diagnostic final de NSTEMI (11,4% vs. 13,9%; HR 0,83, CI 0,73–0,94) comparativ cu cei cu diagnostic final de angină instabilă (8,6% vs. 9,1% respectiv; HR 0,96, CI 0,75–1,22). În timp ce reducerea ratelor trombozei intrastent de către ticagrelor au fost observate precoce,¹¹³ cea mai mare parte a beneficiului referitor la IM și mortalitate s-a acumulat progresiv pe parcursul a 12 luni, cu continuarea separării a curbelor evenimentelor la 12 luni¹³².

Ticagrelor a redus mortalitatea precoce și tardivă după CABG la 1261 de pacienți care au fost pe medicamentul de studiu <7 zile anterior intervenției chirurgicale, obiectivul primar compus a fost întâlnit la 10,6% din pacienții cu ticagrelor vs. 13,1% cu clopidogrel (HR 0,84; 95% CI 0,60–1,16; $P = 0,29$). Mortalitatea totală a fost redusă de ticagrelor de la 9,7% la 4,7% (HR 0,49; CI 0,32–0,77; $P < 0,01$), mortalitatea cardiovasculară de la 7,9% la 4,1% (HR 0,52; 95% CI 0,32–0,85; $P < 0,01$) și

mortalitatea non-cardiovasculară de la 2,0% la 0,7% ($P = 0,07$). Nu a existat diferență semnificativă în ceea ce privește ratele sângerărilor majore legate de CABG între cele două grupuri. Conform protocolului, ticagrelorul ar trebui repornit atunci când este considerat sigur din punct de vedere al sângerării (*vezi mai jos*)¹³⁴.

Tabelul 8. Inhibitori P2Y12

	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor
Clasă	Tienopiridine	Tienopiridine	Triazolopirimidine
Reversibilitate	Ireversibil	Ireversibil	Reversibil
Activare	Prodrog, limitat de metabolizare	Prodrog nu este limitat de metabolizare	Medicament activ
Debutul efectului	2-4 ore	30 min	30 min
Durata efectului	3-10 zile	5-10 zile	3-4 zile
Întrerupere înainte de operații majore	5 zile	7 zile	5 zile

* 50% inhibiție a agregării plachetare

Efecte adverse ale ticagrelorului. În plus față de creșterea ratelor sângerărilor minore și a celor majore nelegate de CABG, efectele adverse includ dispneea, creșterea frecvenței pauzelor ventriculare și creșteri asimptomatice ale acidului uric^{132,135,136}. Dispneea indusă de către ticagrelor apare cel mai frecvent (până la 15%) în timpul primei săptămâni de tratament și poate să fie tranzitorie sau să persiste până la încetarea tratamentului^{132,137}. Dispneea nu pare să fie asociată cu o deteriorare a funcției cardiace sau pulmonare¹³⁷. Pauzele ventriculare asociate tratamentului cu ticagrelor cel mai frecvent constau în pauze sinoatriale nocturne asimptomatice; se recomandă prudență la pacienții cu boală sinoatrială avansată sau bloc atrioventricular de gradul doi sau trei, în cazul în care nu sunt deja tratați cu pacemaker permanent. Mecanismul dispneei și al pauzelor ventriculare este incert¹³⁷. O creștere ușor mai mare a nivelului cretininei serice a fost observată în trialul PLATO la pacienții cu ticagrelor prin comparație cu clopidogrel, dar diferența nu a mai fost vizibilă la o lună după încetarea tratamentului¹³². Ratele perturbărilor gastrointestinale și rash-ul sunt similare cu ticagrelor comparativ cu clopidogrel¹³⁶.

5.2.2.4 Întreruperea inhibitorilor P2Y12 preoperator

Terapia DAPT ar trebui inițiată precoce la pacienții cu NSTEMI-ACS deoarece beneficiile depășesc riscurile la toți pacienții. S-a luat în discuție neadministrarea tienopiridinelor înaintea angiografiei datorită posibilității unei intervenții de tip CABG de urgență. Mai multe studii mai vechi au sugerat o creștere a riscului de sângerare majoră la pacienții care au primit clopidogrel înainte de CABG. În trialul CURE timpul median

până la CABG a fost 26 de zile și a fost în medie 12 zile pentru pacienții spitalizați¹¹³. Decizia de întrerupere a clopidogrelului a fost lăsată la latitudinea practicii locale. Avantajul clopidogrelului vs. placebo în reducerea evenimentelor ischemice a fost predominant înainte de CABG (RR 0,82, 95% CI 0,58–1,16) prin comparație cu post-CABG (RR 0,97, 95% CI 0,75–1,26). Ratele de sângerare majoră au fost mai mari cu clopidogrel (RR 1,27; 95% CI 0,96–1,69), dar au părut diminuate dacă clopidogrelul a fost retras cu 5 zile anterior CABG. Studii observaționale ulterioare au arătat o rată semnificativ mai mare de transfuzii de sânge și reoperație, dar nu de mortalitate, dacă clopidogrelul a fost administrat în intervalul celor 5 zile anterior CABG¹³⁸⁻¹⁴⁰. În studiul ACUITY, 1539 de pacienți au beneficiat de CABG, dintre care 50,9% au primit clopidogrel înainte de operație. Pacienții tratați cu clopidogrel au avut o spitalizare prelungită (12,0 zile vs. 8,9 zile, $P = 0,0001$) dar mai puține evenimente ischemice (deces, IM sau revascularizare neplanificată) la 30 de zile (12,7% vs. 17,3%, $P < 0,01$) și nu au avut o rată mai mare de sângerări majore nelegate de CABG (3,4% vs. 3,2%, $P = 0,87$) sau sângerări majore post-CABG (50,3% vs. 50,9%, $P = 0,83$) comparativ cu pacienții care nu au primit clopidogrel înainte de CABG. Folosirea clopidogrelului înainte de chirurgie a fost un predictor independent al unei rate scăzute de evenimente ischemice, dar nu și de sângerare excesivă¹⁴¹. Există probabil alți factori în afară de administrarea sau întreruperea clopidogrelului înainte de CABG, care joacă un rol în ceea ce privește excesul de sângerare. Într-un studiu cu 4794 de pacienți supuși CABG (electiv și non-electiv), factorii asociați independent cu sângerarea ca obiectiv compus (reoperația pentru sângerare, transfuzie de celule roșii sau scăderea hematocritului cu 15%) au fost hematocritul de bază ($P < 0,0001$), chirurgie on-pump ($P < 0,0001$), experiența chirurgului care efectuează CABG ($P = 0,02$), sex feminin ($P < 0,0001$), ClCr mai scăzut ($P = 0,0002$), prezența anginei ($P = 0,0003$), tratamentul cu inhibitori de receptori GP IIb/IIIa înainte de CABG ($P = 0,0004$) și numărul vaselor afectate ($P = 0,002$)¹⁴². Folosirea clopidogrelului în timpul celor 5 zile anterior CABG nu a fost asociată cu rate de sângerare crescute odată ce acești alți factori au fost luați în calcul (OR 1,23; 95% CI 0,52–2,10; $P = 0,45$).

Oprirea clopidogrelului la grupele de pacienți cu risc crescut, cum ar fi cei cu ischemie evolutivă în prezența unei anatomii cu risc înalt (ex. boală de trunchi comun sau severă proximală multivasculară) nu este recomandată, iar acești pacienți ar trebui să efectueze CABG sub

Recomandări pentru agenții antiplachetari orali

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Aspirina ar trebui administrată tuturor pacienților fără contraindicații cu o doză inițială de încărcare de 150-300 de mg și o doză de întreținere de 75-100 de mg zilnic pe termen lung indiferent de strategia de tratament.	I	A	107, 108
Un inhibitor de P2Y12 ar trebui adăugat la aspirină cât mai curând posibil și menținut peste 12 luni, în absența contraindicațiilor cum ar fi risc excesiv de sângerare.	I	A	110, 130, 132
Un inhibitor de pompă de protoni (preferabil nu omeprazol) în combinație cu DAPT este recomandat la pacienții cu istoric de sângerare gastrointestinală sau ulcer peptic și este adecvat pentru pacienții cu mulți alți factori de risc (infecție cu <i>Helicobacter pylori</i> , vârsta ≥ 65 de ani, folosirea concomitentă de anticoagulante sau steroizi).	I	A	125-127
Este descurajată întreruperea prelungită sau permanentă a inhibitorilor de P2Y12 la mai puțin de 12 luni după evenimentul index, cu excepția situațiilor clinic indicate.	I	C	-
Ticagrelor (180 de mg doză de încărcare, 90 de mg de două ori pe zi) este recomandat tuturor pacienților aflați la risc moderat până la înalt pentru evenimente ischemice (ex. troponină crescută), indiferent de strategia inițială de tratament și incluzând pe cei pre-tratați cu clopidogrel (care trebuie întrerupt când este început ticagrelorul).	I	B	132
Prasugrel (60 de mg doză de încărcare, 10 mg doză zilnică) este recomandat pacienților fără tratament anterior cu inhibitori de P2Y12 (în special diabetici) la care anatomia coronariană este cunoscută și care vor beneficia de PCI, în afară de cazul în care există un risc înalt de sângerare amenințătoare de viață sau alte contraindicații. ^d	I	B	130
Clopidogrel (doză de încărcare de 300 de mg, 75 de mg doză zilnică) este recomandat pacienților care nu pot primi ticagrelor sau prasugrel.	I	A	110, 146, 147
O doză de încărcare de 600 de mg (sau o doză suplimentară de 300 de mg în caz de PCI după o doză inițială de 300 de mg) este recomandată pentru pacienții programați pentru o strategie invazivă când ticagrelor sau prasugrel nu sunt o opțiune.	I	B	108, 114, 115
O doză de întreținere mai mare de clopidogrel de 150 de mg zilnic ar trebui luată în considerare în primele 7 zile la pacienții care au beneficiat de PCI și care nu au risc crescut de sângerare.	Ila	B	108
Creșterea dozei de întreținere de clopidogrel bazată pe testarea funcției plachetare nu este recomandat de rutină, dar poate fi luată în considerare în cazuri selectate.	Ilb	B	124
Genotiparea și/sau testarea funcției plachetare poate fi luată în considerare în cazuri selectate când este folosit clopidogrelul.	Ilb	B	119, 121
La pacienții pre-tratați cu inhibitori de P2Y12 care trebuie să efectueze o operație majoră non-urgentă (inclusiv CABG), trebuie luată în considerare amânarea operației pentru cel puțin 5 zile după întreruperea ticagrelorului și a clopidogrelului și cel puțin 7 zile pentru prasugrel, dacă aceasta este fezabil clinic și în afară de cazul în care pacientul se află la risc înalt de evenimente ischemice.	Ila	C	-
Ticagrelorul sau clopidogrelul trebuie luate în considerare pentru a fi (re-)luate după CABG de îndată ce este considerat sigur.	Ila	B	134
Combinația aspirină cu un AINS (inhibitori selectivi de COX-2 și AINS neselectivi) nu este recomandată.	III	C	-

^a Clasă de recomandare.

^b Nivel de evidență.

^c Referințe.

^d Prasugrelului îi este atribuită în "Ghidurile de revascularizare" recomandare globală de clasă IIa ca indicație globală incluzând pacienții pre-tratați cu clopidogrel și/sau anatomie coronariană necunoscută. Clasa I de recomandare de aici se referă la subgrupul definit specific.

CABG = by-pass aorto-coronarian; COX = ciclo-oxigenază; DAPT = terapie duală antiplachetară (orală); AINS = medicament antiinflamator nesteroidian; PCI = intervenție coronariană percutană.

clopidogrel cu atenție specială în ceea ce privește reducerea sângerărilor¹⁴³. Doar în cazul pacienților cu risc foarte înalt de sângerare, cum ar fi reintervenția CABG sau CABG complex cu chirurgie valvulară, poate fi convenabil să fie întrerupt clopidogrelul cu 3-5 zile anterior operației chiar și la pacienții cu ischemie activă și să fie luate în considerație strategii de tranziție (vezi mai jos).

În trialul PLATO s-a recomandat ca tratamentul cu clopidogrel să fie întrerupt cu 5 zile și ticagrelor cu 1-3 zile înainte de chirurgia CABG. Într-o analiză a pacienților care au primit medicație de studiu în timpul celor 7 zile anterior de chirurgia CABG, ratele sângerărilor majore sau ratele transfuziilor legate de CABG nu au diferit între clopidogrel și ticagrelor¹³⁴. Deși ratele de IM non-fatal și AVC în cele două grupuri nu au fost diferite semnificativ în această cohortă, a existat o înjumătățire a mortalității în grupul cu ticagrelor (4,7% vs. 9,7%; HR 0,49; 95% CI 0,32–0,77; P<0,01), o mare parte a acestei diferențe petrecându-se precoce după CABG. În această analiză, 36% dintre pacienții din fie-

care grup au reluat ticagrelor sau clopidogrel în timpul a 7 zile de la operație, 26–27% au reluat după 7 zile, iar 37–38% nu au reluat această medicație¹³⁴. Momentul optim al reluării medicației după chirurgie CABG rămâne incert.

5.2.2.5 Întreruperea terapiei antiplachetare duale cronice

Întreruperea terapiei antiplachetare duale cronice poate conduce la creșterea ratei evenimentelor recurente^{112,144}. Întreruperea DAPT precoce după implantarea stentului crește riscul trombozei subacute intrastent, ceea ce prezintă în mod special un prognostic advers cu o mortalitate la o lună variind de la 15% la 45%. Poate fi acceptabilă întreruperea DAPT în contextul necesității unei proceduri chirurgicale la peste o lună de la ACS la pacienții fără stent farmacologic activ (DES).

Dacă întreruperea DAPT devine obligatorie, cum ar fi necesitatea unei intervenții chirurgicale de urgență (ex. neurochirurgie) sau sângerare majoră care nu poate fi controlată prin tratament local, nicio terapie alter-

nativă dovedită ca fiind eficientă nu poate fi propusă ca substituție. Heparinele cu greutate moleculară mică (LMWH) au fost luate în discuție, fără dovadă a eficienței¹⁴⁵.

Sumarul caracteristicilor produsului pentru toți cei trei inhibitori de P2Y₁₂ precizează că trebuie să fie întrerupți cu 7 zile preoperator. Totuși, managementul pacienților tratați cu DAPT și care sunt propuși pentru intervenții chirurgicale depinde de gradul de urgență, precum și de riscul de evenimente trombotice sau ischemice ale pacientului individual. Majoritatea procedurilor chirurgicale pot fi efectuate sub DAPT sau cel puțin sub acid acetilsalicilic cu rate acceptabile de sângerare. Este necesară o abordare multidisciplinară (cardiolog, anestezist, hematolog și chirurg) pentru a determina riscul pacientului și pentru a alege cea mai bună strategie.

Pentru pacienții cu NSTEMI-ACS riscul de sângerare legat de chirurgie trebuie contrabalansat cu riscul de evenimente ischemice recurente legate de întreruperea terapiei, luând în considerare natura intervenției chirurgicale, riscul ischemic și extensia CAD, timpul scurs de la evenimentul acut și - pentru pacienții care au efectuat PCI – timpul scurs de la PCI, dacă a fost folosit sau nu DES și riscul trombozei intrastent. În cazul procedurilor chirurgicale cu risc de sângerare mic sau moderat, chirurgul ar trebui încurajat să opereze pacientul pe DAPT. Când se consideră adecvată existența unui grad de inhibiție a P2Y₁₂ în momentul operației, așa cum se întâmplă frecvent precoce după ACS la pacienții propuși pentru CABG, atunci medicamentele pot fi întrerupte mai aproape de momentul operator. În aceste circumstanțe, este acceptabilă întreruperea clopidogrelului cu 5 zile anterior intervenției chirurgicale sau mai puțin, dacă o metodă validată de testare a funcției plachetare arată un răspuns slab la clopidogrel, și cu 7 zile anterior intervenției chirurgicale pentru prasugrel; ticagrelor poate fi întrerupt cu 5 zile anterior intervenției chirurgicale. La pacienții cu risc foarte înalt, la care oprirea terapiei antiplachetare preoperator pare să determine un risc înalt (ex. în primele săptămâni după implantarea unui stent) a fost sugerată schimbarea preoperatorie cu un agent antiplachetar reversibil și cu durată de viață scurtă, ex. inhibitorii de receptori GP IIb/IIIa tirofiban și eptifibatidă, dar această abordare nu este încă bazată pe dovezi. DAPT ar trebui reluată de îndată ce este considerată sigură.

5.2.3 Inhibitorii de receptori GP IIb/IIIa

Cei trei inhibitori de GP IIb/IIIa aprobați pentru uzul clinic sunt agenți i.v. care aparțin unor clase diferi-

te: abciximabul este un fragment de anticorp monoclonal; eptifibatida este un peptid ciclic, iar tirofibanul este o moleculă peptidomimetică. O metaanaliză a 29570 de pacienți inițial tratați medicamentos și programați pentru PCI a arătat 9% RRR în ceea ce privește mortalitatea sau IM non-fatal cu inhibitorii de receptori GP IIb/IIIa (10,7% vs. 11,5%; $P = 0,02$)¹⁴⁹. Nu a fost observată o reducere a mortalității sau a IM la pacienții tratați pur medicamentos care au primit inhibitorii de receptori GP IIb/IIIa vs. placebo. Singurul beneficiu semnificativ a fost observat atunci când inhibitorii de receptori GP IIb/IIIa au fost menținuți în timpul PCI (10,5% vs. 13,6%; OR 0,74; 95% CI 0,57–0,96; $P = 0,02$). Folosirea inhibitorilor de receptori GP IIb/IIIa a fost asociată cu o creștere a sângerărilor majore, dar sângerările intracraniene nu au crescut semnificativ. Multe dintre trialurile mai vechi cu acești inhibitori au fost efectuate în absența clopidogrelului sau a noilor inhibitori de P2Y₁₂.

Inițierea în amonte versus intraprocedurală a inhibitorilor de receptori GP IIb/IIIa

În trialul ACUITY Timing administrarea selectivă amânată (doar în timpul PCI) vs. cea în amonte de rutină a oricăror inhibitori de receptori GP IIb/IIIa a fost testată la 9207 pacienți cu un design factorial 2×2 . Inhibitorii de receptori GP IIb/IIIa au fost folosiți la 55,7% dintre pacienți timp de 13,1 ore în cadrul strategiei selective amânate și timp de 18,3 ore (mediana pretratament 4 ore) în cadrul strategiei în amonte de rutină. Global, 64% dintre pacienți au primit tienopiridine înainte de angiografie sau PCI. Strategia selectivă amânată vs. în amonte de rutină a avut ca rezultat o scădere a ratei de sângerare majoră nelegată de CABG la 30 de zile (4,9% vs. 6,1%; RR 0,80; 95% CI 0,67–0,95; $P = 0,009$) fără diferențe semnificative în ceea ce privește rata evenimentelor ischemice (7,9% vs. 7,1%; RR 1,12; 95% CI 0,97–1,29; $P = 0,13$). Efectul clinic net (încorporând atât evenimentele ischemice cât și sângerările majore) la 30 de zile a fost similar (11,7% vs. 11,7%; RR 1,00; 95% CI 0,89–1,11; $P = 0,93$; P -value pentru non-inferioritate $<0,001$).

Trialul Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome (EARLY-ACS) a randomizat 9492 de pacienți desemnați pentru o strategie invazivă la administrarea precoce de eptifibatidă sau placebo cu folosirea de scurtă durată a eptifibatidei după angiografie pentru PCI¹⁵¹. Obiectivul primar a fost compus din mortalitate, IM, ischemie recurentă necesitând revascularizare de ur-

gență sau apariția „bailout-ului trombotic” (complicație trombotică în timpul PCI necesitând folosirea kitului de bailout) la 96 de ore. Dintre cei 5559 de pacienți care au efectuat PCI în brațul cu administrare amânată de durată scurtă a eptifibatidei, 38% au primit terapie activă cu inhibitori de receptori GP IIb/IIIa. Nu a existat o reducere semnificativă în ceea ce privește obiectivul primar între grupurile cu administrare precoce vs. administrare amânată de durată scurtă (9,3% vs. 10,0%; OR 0,92; 95% CI 0,80–1,06; $P = 0,23$). De asemenea nu au existat interacțiuni semnificative între subgrupuri importante și obiectivul primar, cum ar fi pacienții cu troponină pozitivă sau pacienții diabetici. Obiectivul secundar compus din mortalitate de orice cauză sau IM la 30 de zile a fost de asemenea similar (11,2% precoce vs. 12,3% amânată; OR 0,89; 95% CI 0,89–1,01; $P = 0,08$). Același obiectiv a fost examinat în timpul fazei medicale a trialului (fie până la PCI sau CABG, fie pentru toți pacienții tratați medicamentos până la 30 de zile), iar evaluările la 30 de zile au fost similare (4,3% eptifibatidă precoce vs. 4,2% placebo), ceea ce sugerează absența unui efect al tratamentului în cazul pacienților tratați conservator. Ratele de sângerări majore folosind o varietate de definiții au fost mai mari la pacienții cu eptifibatidă precoce prin comparație cu terapia amânată de durată scurtă (sângerare majoră TIMI la 120 h, 2,6% vs. 1,8%; OR 1,42; 95% CI 1,97–1,89; $P = 0,015$). Prin urmare, acest trial demonstrează absența unui avantaj al administrării de rutină în amonte a eptifibatidei în cadrul unei strategii invazive prin comparație cu o strategie amânată de durată scurtă în contextul terapiei antitrombotice contemporane, unde minoritatea pacienților supuși PCI au primit eptifibatidă în brațul cu administrare amânată de durată scurtă.

Ceea ce este consecvent între trialuri, este semnalul pentru rate mai mari de sângerare cu tratamentul în amonte cu inhibitori de GP IIb/IIIa. Deci, este justă oprirea inhibitorilor de receptori de GP IIb/IIIa până după angiografie. La pacienții care efectuează PCI folosirea lor poate fi bazată pe rezultatele angiografice (ex. prezența trombului și extensia bolii), creșterea troponinei, tratament anterior cu inhibitor de P2Y12, vârsta pacientului și alți factori care influențează riscul de sângerare importantă^{2,152}. Folosirea în amonte a inhibitorilor de receptori de GP IIb/IIIa poate fi luată în considerare dacă există ischemie activă în evoluție la pacienții cu risc înalt sau dacă DAPT nu este fezabilă. Pacienții care primesc tratament inițial cu eptifibatidă sau tirofiban înainte de angiografie ar trebui să fie menținuți pe același medicament în timpul și după PCI.

Trombocitopenia

Trombocitopenia este asociată în diverse grade cu cei trei inhibitori de receptori GP IIb/IIIa aprobați (vezi Secțiunea 5.5.10).

Pentru trombocitopenia acută au fost raportate rate de apariție de la 0,5% la 5,6% în trialurile clinice cu inhibitori de receptori GP IIb/IIIa, rate comparabile cu cele observate cu heparina nefracționată (UHF) singură^{153,154}. Trombocitopenia tardivă poate de asemenea apărea după 5-11 zile, și atât tipul acut cât și cel tardiv pot fi datorate anticorpilor dependenți de medicamente¹⁵⁵. Abciximabul crește mai mult decât dublu incidența trombocitopeniei severe prin comparație cu placebo. Riscul este mai mic cu eptifibatidă [0,2% trombocitopenie severă în *Platelet Glycoprotein IIb-IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy (PURSUIT)*]¹⁵⁶ sau cu tirofiban. În studiul *Do Tirofiban and ReoPro Give Similar Efficacy Trial (TARGET)* trombocitopenia a apărut la 2,4% dintre pacienții tratați cu abciximab și la 0,5% dintre cei tratați cu tirofiban ($P < 0,001$)¹⁵⁷.

Eficacitatea comparativă a inhibitorilor de receptori GP IIb/IIIa

Abciximabul a fost testat în contextul PCI într-o comparație *head-to-head* vs. tirofiban în trialul TARGET, în care două treimi dintre pacienți au avut NSTEMI-ACS¹⁵⁸. S-a arătat că abciximab a fost superior față de tirofiban la doze standard în ceea ce privește reducerea riscului de mortalitate, IM și revascularizare de urgență la 30 de zile, dar diferența nu a fost semnificativă la 6 luni¹⁵⁹. Trialuri suplimentare au explorat doze mai mari de tirofiban în diverse scenarii clinice, iar rezultatul meta-analizelor sugerează că tirofibanul doză crescută în bolus (25 mg/kg urmată de infuzie) are eficacitate similară cu abciximabul^{160,161}. Nu există date de comparație pentru eptifibatidă.

Combinația inhibitorilor de receptori GP IIb/IIIa cu aspirina și un inhibitor de P2Y12

Sunt disponibile date limitate despre beneficiile adăugării unui inhibitor de receptor GP IIb/IIIa la combinația de aspirină cu un inhibitor de P2Y12 în contextul unui NSTEMI-ACS. În trialul *Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment-2 (ISAR-REACT-2)* 2022 pacienți cu NSTEMI-ACS la risc înalt au fost randomizați după pretratament cu aspirină și 600 de mg de clopidogrel fie la abciximab, fie la placebo în timpul PCI. Au fost proporții similare de pacienți diabetici în fiecare grup (medie

26,5%); 52% dintre pacienți au avut troponina crescută și 24,1% au avut un IM în antecedente. Obiectivul compus la 30 de zile din mortalitate, IM sau revascularizarea de urgență a vasului țintă a fost întâlnit mai puțin frecvent la pacienții 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 de risc cu abciximab a rezultat dintr-o reducere a mortalității și a IM non-fatal. Efectul a fost mai pronunțat în anumite subgrupuri specificate, în special la pacienții cu troponină pozitivă (13,1% vs. 18,3%; HR 0,71; 95% CI 0,54–0,95; $P = 0,02$). Durata pretratamentului cu clopidogrel nu a influențat rezultatul și nu a fost niciun efect detectabil al tratamentului cu abciximab la pacienții cu troponină negativă sau la pacienții diabetici. Totuși, numărul pacienților diabetici incluși în acest trial este posibil să fi fost prea mic pentru a furniza o putere statistică suficient de robustă pentru a detecta vreun efect.

În trialurile TRITON și PLATO ratele de utilizare a inhibitorilor de receptori GP IIb/IIIa au fost de 55% și, respectiv 27%. Pacienții care au primit inhibitori de receptori GP IIb/IIIa în cadrul studiului TRITON au avut rate mai mari de sângerare majoră TIMI și de sângerare minoră nelegate de CABG, dar folosirea inhibitorilor de receptori GP IIb/IIIa nu a influențat riscul relativ de sângerare cu prasugrel prin comparație cu clopidogrel (valoarea P pentru interacțiune 0,19)¹⁶² Prasugrel a redus ratele mortalității, IM sau AVC prin comparație cu clopidogrel, atât cu (6,5% vs. 8,5%; HR 0,76; 95% CI 0,64–0,90) cât și fără (4,8% vs. 6,1%; HR 0,78; 95% CI 0,63–0,97) inhibitori de receptori GP IIb/IIIa. În trialul PLATO ticagrelor de asemenea a redus ratele mortalității, IM sau AVC la pacienții care au primit (10,0% vs. 11,1%; HR 0,90; 95% CI 0,76–1,07) sau nu au primit (9,7% vs. 11,9%; HR 0,82; 95% CI 0,74–0,92) un inhibitor de receptori GP IIb/IIIa. Global, este rezonabilă combinația unui inhibitor de receptori GP IIb/IIIa cu aspirina și un inhibitor de P2Y₁₂ la pacienții cu NSTEMI-ACS care efectuează PCI și au un risc înalt de IM procedural și fără risc crescut de sângerare.

Inhibitorii glicoproteină IIb/IIIa și terapia adjuvantă anticoagulantă

În majoritatea trialurilor care au arătat beneficii ale inhibitorilor de receptori GP IIb/IIIa s-a folosit un anticoagulant. Câteva dintre trialurile la pacienții cu NSTEMI-ACS, precum și studii observaționale cu PCI, au arătat că HGMM, în special enoxaparina, pot fi folosite în siguranță la pacienții cu inhibitori de receptori GP IIb/IIIa, fără compromiterea eficacității, deși eno-

xaparina subcutanată nu protejează în mod adecvat împotriva trombozei de cateter în timpul PCI primare, în ciuda acestei combinații¹⁶³. În trialul *Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes* (OASIS-5) inhibitorii de receptori GP IIb/IIIa au fost folosiți în combinație cu aspirina, clopidogrelul și fie cu fondaparina la 1308 pacienți, fie cu enoxaparina la 1273 de pacienți¹⁶⁴. Global, complicațiile hemoragice au fost mai scăzute cu fondaparina decât cu enoxaparina (vezi Secțiunea 5.3). S-a arătat că bivalirudina și HNF/HGMM au eficacitate și siguranță echivalente atunci când sunt folosite cu aspirina, clopidogrelul și un inhibitor de receptori GP IIb/IIIa în cadrul trialului ACUITY¹⁶⁵. Combinația bivalirudinei cu un inhibitor de receptori GP IIb/IIIa a rezultat în rate similare de evenimente ischemice prin comparație cu bivalirudina singură, dar este asociată cu o rată mai mare de evenimente hemoragice majore¹⁶⁶. Deci, această combinație nu poate fi recomandată pentru utilizarea de rutină.

Dozarea inhibitorilor de receptori GP IIb/IIIa

Utilizarea inhibitorilor de receptori GP IIb/IIIa în practică a fost explorată în câteva registre. Au fost observate rate crescute de sângerări majore, în parte legate de dozele în exces^{167,168}. Factorii asociați cu dozele excesive includ vârsta avansată, sexul feminin, insuficiența renală, greutate corporală scăzută, diabetul zaharat și insuficiența cardiacă congestivă. Pacienții cu doze excesive de inhibitori de receptori GP IIb/IIIa au avut o rată ajustată a sângerărilor majore cu 30% mai înaltă decât cei cu doze adecvate. Deci, ratele evenimentelor hemoragice observate în trialurile clinice pot fi o subestimare a ceea ce se întâmplă în lumea reală unde pacienții au tendința să aibă mai frecvent comorbidități.

Inhibitorii de receptori GP IIb/IIIa și CABG

Pacienții care urmează să efectueze CABG în timp ce se află pe inhibitori de receptori GP IIb/IIIa au nevoie de măsuri corespunzătoare pentru a asigura o hemostază adecvată și întreruperea inhibitorilor de receptori GP IIb/IIIa înainte sau, dacă nu este convenabil, la momentul intervenției chirurgicale. Eptifibatida și tirofibanul au un timp de înjumătățire scurt (~2 ore), așa încât funcția plachetară afectată de inhibiția reversibilă a receptorilor poate fi recuperată la finalul intervenției chirurgicale. Abciximabul are un timp scurt de înjumătățire plasmatic (10 min), dar disociază lent de plachete, cu un timp de înjumătățire de ~4 ore, astfel încât recuperarea agregabilității plachetare până la normal sau aproape de normal durează ~48 de ore după ce

perfuzia a fost oprită (deși abciximab legat de receptori poate fi detectat pentru o perioadă mai lungă). În caz de sângerare excesivă, pot fi administrate transfuzii cu plachete proaspete (vezi Secțiunea 5.5.9). Suplimentarea fibrinogenului cu plasmă proaspătă congelată sau crioprecipitat fie exclusiv, fie în combinație cu transfuzia cu plachete poate fi luată în considerare pentru managementul complicațiilor hemoragice majore asociate cu administrarea tirofibanului și a eptifibatidei¹⁶⁹.

Recomandări pentru inhibitorii de receptori GP IIb/IIIa

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Alegerea combinației de agenți orali antiplachetari cu inhibitori de receptori GP IIb/IIIa și anticoagulante ar trebui făcută în relație cu riscul de evenimente ischemice și hemoragice.	I	C	-
La pacienții care sunt deja tratați cu DAPT, adăugarea unui inhibitor de receptori GP IIb/IIIa pentru pacienții tratați cu PCI aflați la risc înalt (troponină crescută, tromb vizibil) este recomandată dacă riscul de sângerare este scăzut.	I	B	152, 161
Ar trebui luată în considerare adăugarea eptifibatidei sau a tirofibanului la aspirină înainte de angiografie la pacienții aflați la risc înalt care nu au fost încărcăți cu inhibitori de P2Y ₁₂ .	IIa	C	-
La pacienții aflați la risc înalt, poate fi luată în considerație adăugarea eptifibatidei sau a tirofibanului la DAPT înainte de angiografia precoce, dacă există ischemie în desfășurare, iar riscul de sângerare este scăzut.	IIb	C	-
Inhibitorii de receptori GP IIb/IIIa nu sunt recomandați de rutină înainte de angiografie în cadrul unei strategii de tratament invaziv.	III	A	151, 170
Inhibitorii de receptori GP IIb/IIIa nu sunt recomandați la pacienții cu DAPT care sunt tratați conservator.	III	A	150, 151

^a Clasa de recomandare

^b Nivel de evidență.

^c Referințe.

DAPT = terapie antiplachetară (orală) duală; GP = glicoproteină; PCI = intervenție coronariană percutană.

5.3. Anticoagulantele

Anticoagulantele sunt folosite în tratamentul NSTEMI-ACS pentru inhibiția generării și/sau activității trombinei, astfel reducând evenimentele legate de prezența trombusului. Există dovezi că anticoagularea este eficientă adăugată la inhibiția plachetară și că, combinația celor două este mai eficientă decât fiecare tratament în parte^{171,172}. Mai multe anticoagulante, care acționează la niveluri diferite ale cascadei coagulării, au fost investigate sau se află în curs de investigare în NSTEMI-ACS:

Inhibitori indirecti ai coagulării (au nevoie de antitrombină pentru activitatea lor deplină)

Inhibitori indirecti de trombină: HNF

HGMM

Inhibitori indirecti de factor X: HGMM

Fondaparinux

Inhibitori directi ai coagulării

Inhibitori directi de factor X: apixaban, rivaroxaban, otamixaban

Inhibitori directi de trombină

(IDT): bivalirudină, dabigatran

Pentru o recenzie a anticoagulantelor și a acțiunii acestora asupra cascadei coagulării vezi **Figura 3**. Informații mai detaliate despre anticoagulante pot fi găsite în altă parte¹⁷¹.

5.3.1 Inhibitori indirecti ai cascadei coagulării

5.3.1.1 Fondaparina

Singurul inhibitor selectiv al activării factorului X utilizat în practica curentă este fondaparina, un pentazaharid sintetic similar cu secvența de legare antitrombinică comună tuturor formelor de heparină. Aceasta inhibă factorul de coagulare Xa prin legarea reversibilă și non-covalentă de antitrombină, cu o afinitate crescută. Previne generarea de trombină catalizând inhibarea factorului Xa mediată de antitrombină. Fondaparina crește capacitatea antitrombinei de inhibare a factorului Xa de 300 de ori. Inhibarea de 1 U de factor Xa împiedică producție a de 50 U de trombină.

Fondaparina are 100% biodisponibilitate după injectarea subcutanată, cu timp de înjumătățire de 17 ore și poate astfel să fie administrată o dată pe zi. Este eliminată în principal la nivel renal și este contraindicată administrarea ei dacă ClCr <20 ml/min. Fondaparina este insensibilă la inactivarea trombocitelor, determinată de proteinele de neutralizare eliberate de heparină. Nu s-a raportat niciun caz clar de trombocitopenie indusă de heparină (HIT), la pacienții în tratament cu fondaparina, chiar și după utilizarea pe scară largă în prevenirea și tratamentul tromboembolismului venos (TEV). Prin urmare, monitorizarea numărului de trombocite nu este necesară. Nu este necesară nici ajustarea dozei și nici monitorizarea activității anti-Xa. Fondaparina nu are nicio influență semnificativă asupra variabilelor obișnuite de monitorizare a activității anticoagulante, cum ar fi timpul de tromboplastină activat parțial (aPTT), timpul de coagulare activată (ACT), protrombină și trombină.

În ACS o doză de 2,5 mg fondaparină fixă, zilnic este recomandată. Această doză a fost selectată pe baza rezultatelor din „Pentazaharide în Angina Pectorală Instabilă” (PENTUA), un studiu variație-doză la fondaparină, urmat de două studii mari de fază III, (OASIS-5 și OASIS-6)¹⁷³⁻¹⁷⁵. În cadrul studiului PENTUA, doza de 2,5 mg s-a dovedit a fi cel puțin la fel de sigură și eficientă ca dozele mai mari. Fondaparina a fost, de

asemenea, testată în stabilirea de PCI elective sau de urgență, la doze de 2,5 și 5 mg, administrate iv. Nu s-a evidențiat nicio diferență statistică atât ca eficiență cât și ca siguranță între doza de 2,5 și cea de 5 mg de, și nicio diferență între cei tratați cu fondaparină, dozele amintite, față de cei din grupul control tratați cu heparină nefracționată (HNF)¹⁷⁶; cu toate acestea, cu doar 350 de pacienți incluși în studiu acesta nu a avut putere statistică. Ocluzia acută a vaselor precum și evidențierea neașteptată a trombilor la angiografii au tins să apară mai frecvent în cele două grupuri cu fondaparină comparativ cu grupul de HNF (2,5% și 5,1% la cei cu 2,5 mg fondaparină și 0% și 4,3% pentru doza de 5,0 mg fondaparină față de 0,9% și 0,9% pentru grupul de control HNF)¹⁷⁶.

În studiul OASIS-5, 20078 pacienți cu NSTEMI-ACS au fost randomizați și au primit 2,5 mg subcutanat fondaparină o dată pe zi sau subcutanat enoxaparină 1 mg / kg de două ori pe zi, timp de 8 zile maximum (medie 5,2 vs 5,4 zile)¹⁷⁵. Eficiența primară de prevenire a decesului, IM, sau ischemie refractară la 9 zile a fost de 5,7% pentru enoxaparină față de 5,8% pentru fondaparină

(HR 1,01; 95% CI 0,90-1,13), care îndeplinesc criteriile pentru non-inferioritate. În același punct, sângerări majore au fost reduse la jumătate cu fondaparină 2,2%, comparativ cu 4,1%, cu enoxaparină (HR 0,52; 95% CI 0,44-0,61; $p < 0,001$).

Sângerările majore au fost un predictor independent al mortalității pe termen lung, predictor ce a fost redus semnificativ la 30 de zile la cei cu fondaparină în tratament (2,9% vs 3,5% 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; $P = 0,05$). La 6 luni mortalitatea, infarctul miocardic și accidentul cerebral au fost semnificativ mai reduse în cazul celor cu fondaparină vs enoxaparină (11,3% vs. 12,5%; HR 0,89; 95% CI 0,82–0,97; $P = 0,007$), s-a constatat o reducere semnificativă a sângerărilor (inclusiv sângerările din timpul abordului vascular) la 9 zile la cei supuși PCI, în grupul celor cu fondaparină vs enoxaparină (2,4% vs 5,1%; HR 0,46; 95% CI 0,35–0,61; $P < 0,001$). Totuși interesant, că rata de sângerări majore nu a fost influențată de timpul scurs de la ultima injecție cu fondaparină (1,6% vs. 1,3% pentru < 6 h vs > 6 h). Tromboza intracateter a fost observată mai frecvent la cei cu fonda-

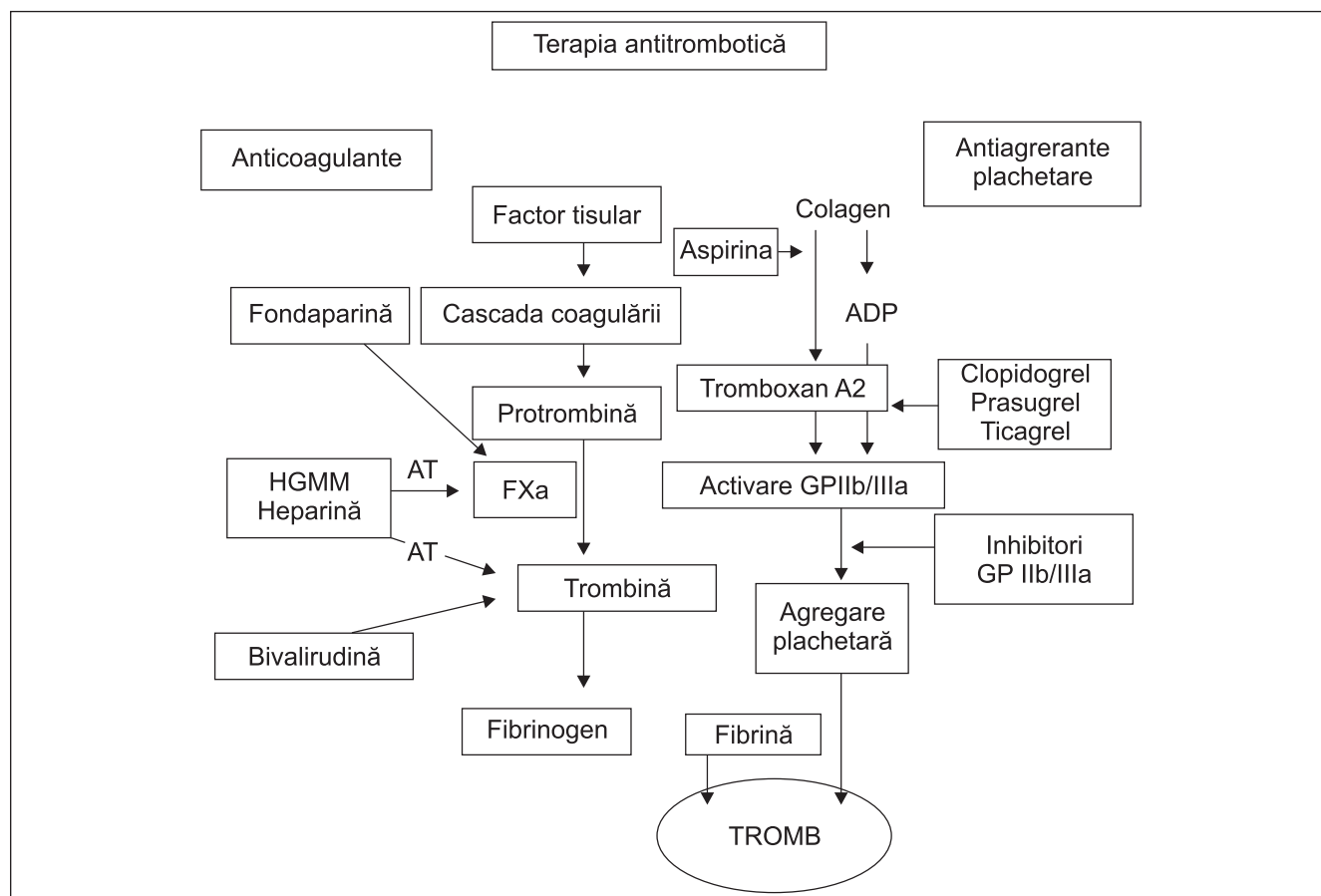


Figura 3. Obiective pentru terapia antitrombotică. AT = antitrombină; GP = glicoproteina; HGMM = heparină cu greutate moleculară mică

parină (0,9%) vs enoxaparină (0,4%), dar a fost abolită prin injectarea unui bolus de heparină nefracționată în timpul PCI. În ceea ce privește evenimentele ischemice, rapoartele au fost similare în cadrul celor două fondaparină vs heparină la 9 zile, s-au constatat beneficii nete asupra mortalității, AVC și sângerarilor majore la cei cu fondaparină vs. enoxaparină (8,2% vs.10,4%; HR 0,78; 95% CI 0,67-0,93; $p=0,004$). O explicație mecanică asupra diferențelor între cele două grupuri fondaparină vs enoxaparină a fost propusă¹⁷⁷. Fondaparina în doză de 2,5 mg pe zi conduce la un efect anticoagulant cu 50% mai scăzut în comparație cu enoxaparina la doza standard așa cum a fost evaluată prin activitatea anti-Xa. Similar, inhibarea generării trombinei este de două ori mai mică la cei cu fondaparină. Acest lucru sugerează faptul că un nivel scăzut de anticoagulant este suficient pentru a preveni evenimentele ischemice în timpul fazei acute a NSTEMI-ACS, la pacienții cu tratament antiagregant plachetar complet, ce include aspirină și clopidogrel, plus inhibitori de receptori IIb/IIIa la mulți dintre ei, pentru că nu au existat diferențe ale end-pon-tului primar la cei cu fondaparină vs enoxaparină, la 9 zile, în studiul OASIS-5¹⁷⁵. Acest nivel scăzut de anticoagulant explică reducerea semnificativă a riscului de sângerare. Totuși acest nivel scăzut de anticoagulant nu este suficient pentru a preveni tromboza intracateter în timpul PCI-ului într-un mediu extrem de trombogen. Acest lucru, de asemenea, confirmă faptul că un bolus de HNF este necesar în momentul PCI la cei tratați inițial cu fondaparină. Doza optimă de HNF care urmează să fie administrată în bolus în timpul PCI la pacienții inițial tratați cu fondaparina a fost investigată în Trialul „Fondaparina cu Heparină nefracționată în timpul Revascularizării în Sindroamele Coronariene Acute” (FUTURA) /OASIS-8 trial¹⁷⁸. În acest studiu, 2026 pacienți tratați inițial cu fondaparină, cu PCI în decurs de 72 ore după inițierea terapiei, au primit fie o doză mică i.v. bolus de heparină nefracționată (50 UI / kg), indiferent de doza de inhibitori ai receptorilor GP IIb / IIIa (dacă este cazul), sau doze standard de HNF și anume 85 UI / kg (reduc la 60 U / kg în cazul utilizării de inhibitori ai receptorilor GP IIb / IIIa), ajustată în funcție de ACT. PCI a fost efectuat precoce după administrarea ultimei doze de fondaparină (4 h). Nu a existat nicio diferență semnificativă între cele două grupuri în ceea ce privește obiectivul primar final (sângerare majoră, sângerări minore sau complicații majore ale abordului vascular), la 48 de ore după PCI (4,7% vs 5,8%, față de standardul cu doză mică; OR 0,80; 95% CI 0,54-1,19; $P = 0,27$). Rata de sângerare majoră nu a fost semnificativ diferită între două grupuri (1,2% comparativ cu 1,4%

grupul standard vs grupul cu doză mică) și a fost similară cu cea observată la pacienții cu PCI și fondaparină, în studiul OASIS-5 (1,5% la 48 de ore, aceeași definiție a sângerării).

Evenimente minore hemoragice au fost mai puțin frecvente în grupul cu doză mică (0,7% vs 1,7%, doză mică față de standard; OR 0,40; 95% CI 0,16-0,97; $P = 0,04$). Beneficiul net clinic (sângerare majoră la 48 de ore sau revascularizare a vasului țintă în 30 de zile) au favorizat grupul cu doza standard (5,8% vs 3,9%, doză mică față de doza standard; OR 1,51; 95% CI 1,00-2,28; $P = 0,05$). Obiectivul secundar de deces, IM, sau revascularizare vasului responsabil au favorizat, de asemenea, grupul cu doza standard (4,5% vs 2,9%, doze standard față de doze mici; OR 1,58, 95% CI 0,98-2,53; $P = 0,06$). Tromboza intracateter a fost rară (0,5% în grupul tratat cu doze mici și de 0,1% în grupul cu doză standard, $P=0,15$). Implicațiile practice ale acestor date sunt ca un bolus standard de HNF ar trebui să fie recomandat în timpul PCI la toți pacienții pre-tratați cu fondaparină, pe baza unui beneficiu clinic net favorabil și a unui risc mai mic de tromboză intracateter în comparație cu o doză mică de HNF.

5.3.1.2 Heparinele cu greutate moleculară mică

HGMM sunt o clasă derivate de heparină, cu greutate moleculară variind de la 2000 la 10000 Da. Ele au activitatea anti-Xa și anti-IIa variabilă, în funcție de greutatea moleculară a acestora, cu o activitate mai mare anti-IIa, cu cât greutatea moleculară este mai mare. HGMM au proprietăți diferite farmacocinetice și efect anticoagulant diferit, și nu sunt, prin urmare, din punct de vedere clinic interschimbabile. HGMM au mai multe avantaje față de HNF, în special au o absorbție aproape completă după administrarea subcutanată, au nevoie de mai puține proteine de legare, mai puține trombocite și astfel o mai predictibilă relație doză-efect¹⁷¹. În plus, există un risc mai mic de HIT cu HGMM comparativ cu HNF. HGMM sunt eliminate cel puțin parțial, pe cale renală. Riscul de acumulare crește cu gradul insuficienței renale, ducând la un risc crescut de sângerare. Cele mai multe HGMM sunt contraindicate în caz de insuficiență renală cu ClCr <30 mL / min. Cu toate acestea, pentru enoxaparina, ajustarea dozei este susținută la pacienții cu un ClCr <30 mL / min (1 mg / kg o dată în loc de două ori pe zi).

Dozele HGMM folosite în NSTEMI-ACS sunt ajustate în funcție de greutate corporală și sunt de obicei administrate subcutanat de două ori pe zi, deși un bolus i.v. inițial la pacienții cu risc crescut este posibil¹⁷⁹⁻¹⁸².

Dozele utilizate curent în practica clinică, nu necesită monitorizarea activității anti-Xa, cu excepția cazurilor de grupe speciale de pacienți, cum ar fi cei cu insuficiență renală sau de obezitate. Nivelul optim al activității anti-Xa care trebuie să fie realizat în cadrul tratamentului pacienților cu NSTEMI-ACS rămâne slab definit. La pacienții tratați pentru TEV, intervalul terapeutic este de 0,6-1,0 UI/mL, fără o legătură clară între activitatea anti-Xa și rezultatele clinice. Cu toate acestea, riscul de sângerare crește la doze mai mari de 1,0 UI/ml anti-Xa¹⁸³. În NSTEMI-ACS, enoxaparina a fost testată într-un studiu variabilitate-doză la 1,25 și 1,0 mg/kg de două ori pe zi. Vârful activității anti-Xa a fost de 1,5 UI/ml cu doza mai mare și 1,0 UI / ml cu doza mai mică. Cu doza de 1,25 mg/kg, rata de sângerare majoră la 14 zile a fost de 6,5% (în principal pe vasul instrumentat). Cu doza de 1,0 mg/kg rata de hemoragii majore a fost redus la 1,9%. Pacienții cu hemoragie majore au avut activitate anti-Xa în intervalul de 1,8-2,0 IU/mL¹⁸⁴. Într-o cohortă mare de pacienți neselectați cu angină instabilă / NSTEMI, activitatea anti-Xa scăzută (<0,5 UI / ml) cu enoxaparina a fost asociată cu o creștere de 0,3 ori mai mare a mortalității în comparație cu pacienții cu niveluri anti-Xa în intervalul țintă de 0,5-1,2 UI / ml. Nivelurile scăzute anti-Xa (<0,5 UI/ml) au fost asociate în mod independent cu mortalitate la 30 zile, care subliniază necesitatea de a realiza cel puțin nivelul de anti-Xa de 0,5 UI/ml cu enoxaparina ori de câte ori este posibil¹⁸⁵. În plus s-a demonstrat în studii observaționale și studii mici, la pacienții cu PCI la care activitatea anti-Xa >0,5 UI/ml, aceasta a fost asociată cu o incidență scăzută a evenimentelor ischemice și hemoragice^{186,187}. Mai multe meta-analize au fost publicate cu privire la eficiența HGMM față de HNF în NSTEMI-ACS. Prima, care a inclus 12 studii cu diferite medicamente, cu un total de 17157 pacienți, a confirmat că la pacienții cu NSTEMI-ACS tratați cu aspirina, heparina conferă un beneficiu semnificativ față de placebo în ceea ce privește decesul sau IM (OR 0,53; 95% CI 0,38-0,73; P = 0,0001). Nu s-a evidențiat un semnificativ avantaj în favoarea HGMM comparativ cu HNF în ceea ce privește eficacitatea sau siguranța endpointului¹⁷². O meta-analiză a tuturor studiile ce au testat enoxaparina vs HNF, cu un total de 21946 de pacienți, nu a aratat nicio diferență semnificativă între cele două față de decesul la 30 de zile (3,0% vs 3,0%, OR 1,00, 95% CI 0,85-1,17; P=nu este semnificativ). O reducere semnificativă în ce privesc obiectivele primare și anume deces sau IM la 30 de zile a fost observată în favoarea enoxaparina vs HNF (10,1% vs 11,0%, OR 0,91, 95% CI 0,83-0,99). O analiză a unui subgrup

post-hoc a arătat o reducere semnificativă a mortalității sau a IM la 30 de zile la pacienții tratați cu enoxaparina care nu au primit HNF înainte de randomizare vs grupul cu HNF (8,0% vs 9,4%, respectiv; OR 0,81; 95% CI 0,70-0,94). Nu au existat diferențe semnificative în privința transfuziilor de sânge (7,2% vs 7,5%, OR 1,01; 95% CI 0,89-1,14) sau sângerărilor majore (4,7% vs 4,5%; OR 1,04; 95% CI 0,83-1,30) observate la 7 zile după randomizare în populația generală sau în cadrul populației de pacienți care nu au primit tratament anticoagulant înainte de randomizare. O altă meta-analiză care cuprinde toate studiile, cu enoxaparina în ACS, nu numai NSTEMI-ACS, a evidențiat lucruri similare¹⁸⁸. În cele din urmă, eficacitatea respectiv siguranța HGMM comparativ cu HNF atunci când sunt prescrise în asociere cu inhibitorii receptorilor GP IIb/IIIa au fost explorate în studii de mici dimensiuni. În general nu a existat nicio diferență semnificativă în obiectivele de siguranță. Niciunul dintre aceste studii nu au arătat o diferență de eficacitate în termeni de obiectiv, cu excepția Studiului ce a Evaluat asocierea Tratamentului cu Integrilin și Enoxaparina în sindroamele coronariene acute (INTERACT), în cadrul căruia s-a arătat o diferență semnificativă în favoarea enoxaparina plus eptifibatidă față de HNF plus eptifibatidă¹⁸⁹⁻¹⁹¹. Cu toate acestea, niciunul dintre aceste studii nu a avut suficientă putere statistică pentru a trage concluzii definitive. Cele mai multe dintre aceste studii au fost efectuate în perioade când strategia invazivă nu se practica de rutină, iar în unele cazuri strategia invazivă nu a fost încurajată. Drept consecință, doar o minoritate dintre pacienții din aceste studii a suferit o strategie invazivă, astfel orice concluzie care poate fi trasă din aceste studii sunt acum susceptibile de a fi depășite. Singurul studiu care a testat enoxaparina vs HNF, folosind o abordare contemporană, cu o rată ridicată de PCI, revascularizare, implantare de stent și terapie activă antiplachetare cu aspirină, clopidogrel și GP IIb/IIIa receptorilor, a fost *Superior Yield of the New Strategy of Enoxaparin, Revascularization and Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors (SYNERGY)*¹⁹². Acest studiu a inclus 10 027 de pacienți cu risc crescut la care s-a efectuat evaluare invazivă precoce plus revascularizare, din care 76% au primit anticoagulante înainte de randomizare. Nu s-a observat o diferență semnificativă în privința decesului și IM la 30 zile (enoxaparina vs HNF, 14,0% vs 14,5%, OR 0,96, 95% CI 0,86-1,06; P=nesemnificativ)¹⁹³. Au avut loc multe evenimente hemoragice la cei cu enoxaparina, cu o creștere semnificativă statistic în TIMI a sângerărilor majore (9,1% vs 7,6%; P = 0,008), dar o creștere ne-

semnificativă în cadrul *Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries* (GUSTO), a evenimentelor hemoragice severe (2,7% față de 2,2%; $P = 0,08$) și a transfuziilor (17,0% vs 16,0%; $P = 0,16$). În retrospectivă, sângerarea în exces a fost, probabil cauza folosirii crescute, prerandomizare, a anticoagulantelor și probabil secundară trecerii de la un anticoagulant la altul post-randomizare. Cu toate acestea, HGMM, enoxaparina în primul rând, sunt de obicei utilizate în PCI, în ciuda faptului că anticoagularea nu poate fi monitorizată cu ușurință. Utilizarea i.v a enoxaparinei are un alt profilul farmacocinetic/ farmacodinamic față de cea subcutanată. În PCI electivă, enoxaparina este folosită la o doză de 1 mg/kg, ca injecție i.v. Dozele testate în studiile clinice au fost mai mici (de obicei 0,5 mg/kg) și au atins același vârf de activare anti-Xa în 3 min¹⁹⁴. Administrare i.v oferă o anticoagulare imediată cu durată de 2 h. Doze mai mici de asemenea, au fost testate în studiul *Safety and Efficacy of Intravenous Enoxaparin in Elective Percutaneous Coronary Intervention: an International Randomized Evaluation* (STEEPLE)¹⁹⁵. Rate scăzute de sângerare au fost realizate cu doze de 0,5 și 0,75 mg/kg comparativ cu dozele de HNF la pacienți non-ACS. Cu toate acestea, studiul nu a detectat o diferență de eficacitate în grupul cu enoxaparină în tratament. În NSTEMI-ACS la pacienții tratați anterior cu enoxaparina, nu este recomandată o doză suplimentară de enoxaparină în timpul PCI în cazul în care ultima doză subcutanată a fost administrată cu 8 h înainte de PCI; o suplimentare de 0,3 mg/kg i.v. bolus este recomandată în cazul în care ultima injecție subcutanată de enoxaparină a fost administrată la mai mult de 8 h înainte de PCI. Trecerea la un alt anticoagulant în timpul PCI este puternic descurajată.

5.3.1.3 Heparina nefracționată

HNF este un amestec heterogen de molecule polizaharidice, cu greutate moleculară variind între 2000 și 30 000 Da (în cea mai mare parte 15 000-18 000 Da). O treime din molecule găsite în preparatele standard de HNF conțin secvența de pentazaharidă, care se leagă de antitrombină și accelerează rata la care antitrombina inhibă factorul Xa. Inhibarea factorului IIa necesită ca heparină să se lege atât de trombină cât și de antitrombină pentru a le uni. HNF este slab absorbită subcutan, astfel perfuzia i.v este calea preferată de administrare. Fereastra terapeutică este îngustă, necesită monitorizarea frecventă a aPTT-ului, cu nivelul-țintă de 50-75s, corespunzător cu 1,5-2,5 ori limita superioară a normalului. La valori mai mari aPTT, riscul de sângerare

este crescut, fără beneficii antitrombotice în plus. La valorile aPTT mai mici de 50 s, efectul antitrombotic este limitat. Ajustarea dozei în funcție de greutatea corporală este recomandată, un bolus inițial de 60-70 UI/kg cu un maximum de 5000 UI, urmată de o perfuzie inițială de 12-15 UI/kg/h, la un maxim de 1000 UI/h. Acest regim este recomandat în prezent ca fiind cel mai bun în atingerea valorilor țintă aPTT¹⁷¹. Efectul anticoagulant al HNF se pierde rapid în câteva ore după întrerupere. În timpul primelor 24 de ore după terminarea tratamentului, există un risc de reactivare a procesului de coagulare și prin urmare, un risc tranzitor crescute de evenimente ischemice recurente în ciuda asocierii în tratament a aspirinei. O analiză globală a șase studii de testare pe termen scurt a HNF comparativ cu placebo sau fără tratament au arătat o reducere a riscului de 33% a mortalității și IM (OR 0,67; 95% CI 0,45-0,99; $P = 0,04$)¹⁷². Reducerea riscului de IM a reprezentat, practic, toate efectele benefice. În studiile ce au comparat combinația de HNF plus aspirină vs aspirină singură în NSTEMI-ACS, o tendință spre un beneficiu a fost observată în favoarea amestecului de HNF-aspirina, dar cu prețul unui risc de sângerare crescut. Recurența de evenimente după întrerupere de HNF explică de ce acest beneficiu nu este menținut în timp, cu excepția cazului în care pacientul este revascularizat înainte de întreruperea de HNF. În timpul PCI, HNF se administrează bolus i.v, sub monitorizarea ACT (ACT în intervalul de 250-350 s, sau 200-250 s în cazul în care un inhibitor al receptorilor GP IIb / IIIa este administrat) sau ajustată în funcție de greutatea corporală (de obicei 70-100 UI/kg, sau 50-60 UI/kg în asocierie cu un inhibitor al receptorului GP IIb/IIIa)¹⁷¹. Datorită variabilității marcate a biodisponibilității HNF, ajustarea dozei în funcție de ACT este susținută, în special pentru procedurile cu administrare prelungită atunci când suplimentarea dozelor poate fi necesară. Heparinizarea continuă și după încheierea procedurii, fie înainte sau după îndepărtarea cateterului arterial, nu este recomandată. În cazul în care pacientul este adus în laboratorul de cateterism, cu o perfuzie i.v cu heparină, încă un bolus de HNF ar trebui să fie administrat și adaptat în funcție de valorile ACT, precum și utilizarea inhibitorilor receptorilor GP IIb/IIIa ar trebui luată în calcul.

5.3.2 Inhibitori direcți ai trombinei (bivalirudină)

Mai mulți IDT au fost testați în timp, dar doar bivalirudina și-a dovedit utilizarea clinică în timpul PCI și ACS. Bivalirudina se leagă direct la trombină (factorul IIa) și prin urmare, inhibă conversia fibrinogenului în

fibrină indusă de trombină. Aceasta inactivează legarea fibrinei, precum și faza fluidă a trombinei. Deoarece nu se leagă de proteinele plasmatică, efectul anticoagulant este mai previzibil. Bivalirudina este eliminată la nivel renal. Testele de coagulare (aPTT și ACT) se corelează bine cu concentrațiile plasmatică, astfel încât aceste două teste pot fi folosite pentru monitorizarea activității anticoagulante a bivalirudinei.

Bivalirudina a fost inițial testată în timpul PCI. În studiu *Randomized Evaluation of PCI Linking Angiomax to reduced Clinical Events* (REPLACE-2), bivalirudina plus inhibitorii receptorilor GP IIb/IIIa s-a dovedit a fi non-inferioară față de HNF plus inhibitorii receptorilor GP IIb/IIIa în ceea ce privește protecția împotriva evenimentelor ischemice, în timpul procedurilor de PCI, dar cu un risc semnificativ mai mic de complicații hemoragice majore (2,4% vs 4,1%, $P = 0,001$) pentru bivalirudină. Nicio diferență semnificativă nu a fost observată în obiective principale la 1 lună, 6 luni și 1 an. Bivalirudina este în prezent aprobată pentru PCI electivă de urgență, în doză de 0,75 mg/kg bolus, urmată de 1,75 mg/kg / h. În NSTEMI-ACS, bivalirudina este recomandată în doză de 0,1 mg/kg i.v. bolus, urmat de perfuzie de 0,25 mg/kg/h până la PCI. ACUITY a fost singurul studiu care a testat în mod special bivalirudina în stabilizarea NSTEMI-ACS. A fost un studiu randomizat, deschis, ce a cuprins 13819 pacienți cu NSTEMI-ACS cu risc moderat până la ridicat, pacienți planificați pentru strategie invazivă¹⁹⁶. Pacienții au fost randomizați pentru una din cele trei grupuri de tratament: tratamentul standard de asociere fie HNF sau HGMM cu inhibitor al receptorilor GP IIb/IIIa (Brațul de control) ($n=4603$); bivalirudina cu un inhibitor al receptorilor GP IIb/IIIa ($n=4604$); sau bivalirudină în monoterapie ($n=4612$). Bivalirudina a fost începută înainte de angiografie cu un bolus i.v. de 0,1 mg/kg și apoi perfuzie cu 0,25 mg/kg/h, urmată înainte de PCI cu bolus de 0,5 mg/kg și perfuzie de 1,75 mg/kg/h. Acestea au fost oprite după PCI. Nu a fost nicio diferență semnificativă între standardul de HNF/HGMM plus inhibitorii receptorilor IIb/IIIa și combinația de bivalirudină și inhibitorii receptorilor GP IIb/IIIa în ceea ce privesc obiectivele ischemice la 30 de 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 în monoterapie nu fost inferioară față de standardul HNF/HGMM în combinație cu inhibitorii receptorilor GP IIb/IIIa cu privire la obiectivul final și anume ischemia (7,8% vs 7,3%; RR 1,08, 95% CI 0,93-1,24; $P = 0,32$), dar cu

un risc semnificativ mai redus al sângerărilor majore (3,0% vs 5,7%; RR 0,53, 95% CI 0,43-0,65; $p < 0,001$). Prin urmare, clinica a fost semnificativ mai bună la 30 de zile (10,1% vs 11,7%, RR 0,86; 95% CI 0,77-0,94; $P = 0,02$) la cei cu bivalirudină în monoterapie față de HNF/HGMM plus inhibitori de receptori de GP IIb/IIIa¹⁹⁶. Efectele tratamentului cu bivalirudină ca monoterapie, în ceea ce privesc rezultatele clinice au fost benefice în majoritatea subgrupurilor, cu excepția pacienților care nu au fost pre-tratați cu clopidogrel înainte de PCI, la aceștia s-au evidențiat evenimente ischemice semnificativ mai multe (9,1% vs 7,1%; RR 1,29, 95% CI 1,03-1,63) pentru bivalirudină singură față de HNF / HGMM plus inhibitorii de receptori de IIb/IIIa. Bivalirudina plus inhibitori ai receptorilor GP IIb / IIIa, s-a demonstrat a avea eficacitate similară cu heparina/HGMM plus inhibitorii receptorilor GP IIb/IIIa, în timp ce scade în mod semnificativ riscul de complicații hemoragice majore¹⁹⁷. Cu toate acestea, nu s-au evidențiat diferențe semnificative pe termen scurt sau lung între aceste două strategii anticoagulante în studiul ACUITY¹⁹⁸. Ultimele date sugerează că trecerea de la HNF sau HGMM la bivalirudină în momentul PCI are ca rezultat un efect protector împotriva sângerărilor¹⁹⁹.

5.3.3 Anticoagulante aflate în investigații clinice

Anticoagulante noi sunt în prezent în curs de investigație în timpul PCI. Cele mai multe dintre aceste sunt indicate în prevenția secundară, mai degrabă decât în faza inițială a bolii. Agenții anti-Xa au fost testați în studii de fază II^{200,201}. Doze diferite ale inhibitorilor direcți de factorul Xa, apixaban [(studiu *Apixaban for Prevention of Acute Ischemic Events* (APPRAISE))²⁰² proces] și rivaroxaban [*anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Aspirin With or Without Thienopyridine in Subjects with Acute Coronary Syndrome* (ATLAS ACS-TIMI)]²⁰¹ au fost testate la pacienții cu ACS recente în tratament fie cu aspirina sau DAPT (acid acetilsalicilic plus clopidogrel) pentru o perioadă de 6 luni. În ambele studii s-a observat o creștere a ratei de sângerare legată de doză, cu o tendință de reducere a evenimentelor ischemice, în special la pacienții tratați numai cu aspirină. Acești agenți au fost folosiți în fază III a studiile clinice (APPRAISE-2 și ATLAS-2) și pe baza constatărilor APPRAISE-2 a fost oprit prematur datorită unor sângerări masive la cei tratați cu apixaban.

Inhibitorul direct de trombină, dabigatran, a fost investigat într-un studiu de fază a II-a²⁰³ [*Randomized dabigatran etexilate Dose Finding Study In Patients With*

Recomandări pentru anticoagulante

Recomandări	Clasa ^a	Nivel de evidență ^b	Bibliografia ^c
Anticoagularea este recomandată pentru toți pacienții, în plus față de tratamentul antiagregant plachetar.	I	A	171, 172
Anticoagulante ar trebui să fie selectate atât în funcție de riscul ischemic cât și de riscul de sângerare, și în funcție de profilul de eficacitate-siguranță a medicamentului ales.	I	C	-
Fondaparina (2,5 mg pe zi subcutanat) este recomandată având profilul cel mai favorabil eficacitate-siguranță	I	A	173, 175
În cazul în care anticoagulantul inițial este fondaparina, un bolus unic de HNF (85 UI / kg adaptat la ACT, sau 60 UI, în cazul utilizării concomitente de inhibitori ai receptorilor GP IIb/IIIa) ar trebui să fie adăugate în momentul de PCI.	I	B	178
Enoxaparina (1 mg/kg de două ori pe zi) este recomandată atunci când fondaparina nu este disponibilă.	I	B	175, 193
Dacă fondaparina sau enoxaparina nu sunt disponibile, HNF cu o țintă de 50-70s a aPTTului sau alte HGMM cu dozele recomandate specifice sunt indicate	I	C	-
Bivalirudina plus inhibitorii receptorilor de GP IIb/IIIa sunt recomandați ca o alternativă la HNF plus inhibitorii receptorilor de GP IIb/IIIa la pacienții cu o strategie invazivă de urgență sau precoce, în special la pacienții cu un risc crescut de sângerare.	I	B	165, 196, 197
Într-o strategie pur conservatoare, anticoagulantele ar trebui menținute până la externare.	I	A	175, 180-182
Întreruperea tratamentului anticoagulant ar trebui să fie luată în considerare după o procedură invazivă exceptând cazurile când nu sunt indicate	IIa	C	-
Schimbarea între tipurile de heparină (HNF și HGMM) nu este recomandată.	III	B	171, 183, 193

^a Clasa de recomandare. ^b Nivel de evidență. ^c Referințe bibliografice. ACT - timpul de coagulare activat; aPTT - timp de tromboplastină parțial activată; GP - glicoproteina; HGMM - heparină cu greutate moleculară mică; PCI - angiografie coronariană percutanată; HNF - heparină nefracționată.

Acute Coronary Syndromes (ACS) Post Index Event With Additional Risk Factors For Cardiovascular Complications Also Receiving Aspirin and Clopidogrel (RE-DEEM), nepublicate]. Otamixaban, un inhibitor i.v direct de factor Xa, a fost de asemenea testat într-un studiu de fază II, iar faza III a studiului este în curs de desfășurare.

5.3.4 Combinația tratamentului anticoagulant și antiplachetar

Anticoagulantele și DAPT cu aspirina și inhibitorii P2Y12 sunt recomandate ca primă linie de tratament pe durata fazei inițiale de NSTEMI-ACS. Durata anticoagulantului este limitată la faza acută, iar DAPT este recomandat pentru 12 luni cu sau fără implantare de stent în timpul PCI. O proporție considerabilă de pacienți (6-8%) care se prezintă cu NSTEMI-ACS au indicație pe termen lung de tratament anticoagulant oral, cu antagoniști ai vitaminei K (VKA), datorită unor anumite condiții: cum ar fi FA cu risc embolic moderat – crescut, valve cardiace metalice sau TEV. Terapia duală (de exemplu, aspirina sau clopidogrelul plus VKA) sau tripla terapie (DAPT plus VKA) este asociată cu un risc de complicații hemoragice majore de trei până la patru ori mai mare. Gestionarea unor astfel de pacienți este o provocare datorită faptului că un nivel bun de anticoagulare ar trebui să fie menținut atât în timpul fazei acute a bolii cât și pe termen lung. Întreruperea tratamentului cu VKA poate expune pacientul la un risc crescut de evenimente trombo-embolice. Intervențiile, cum ar fi angiografia, PCI, sau poate CABG poate fi delicat sau chiar imposibil de efectuat cu tratament anticoagulant complet cu AVK; astfel expunerea pe termen lung a pacienților la tripla terapie este în mod clar asociată cu un risc crescut de sângerare. În consecință,

mai multe măsuri de precauție ar trebuie să fie luate în considerare, după cum se menționează într-un document de consens recent în cadrul intervențiilor electiv coronariene precum și în stabilizarea acută (NSTEMI sau STEMI)²⁰⁴. DES ar trebui să fie strict limitat la acele situații clinice și/sau anatomice, cum ar fi leziunile lungi, vasele mici, diabet etc., în cazul în care un beneficiu major este de așteptat, comparativ cu stenturile BMS. Dacă pacienții sub terapie duală sau triplă terapie au indicație de reintervenție angiografică, accesul radial ar trebui să fie alegerea preferată, pentru a reduce riscul de sângerare periprocedural. PCI fără întreruperea AVK, pentru a evita corelarea terapie care poate duce la sângerare mai mare sau complicații ischemice, de asemenea, a fost susținută. În faza acută, ar putea fi prudent să se oprească tratamentul cu VKA, iar administrarea terapiei antiplachetare și anticoagulante este recomandată în cazul în care INR-ul este < 2. Pe termen mediu și pe termen lung, dacă tratamentul cu VKA trebuie să fie administrat în asociere cu clopidogrel și / sau o doză mică de aspirină, monitorizarea atentă a INR este justificat, cu valorile țintă în intervalul 2,0-2,5. Tripla terapie ar trebui să fie limitată în timp, în funcție de starea clinică, implantarea unui BMS sau a unui DES, riscul ischemic sau hemoragic, precum și evaluarea scorurile de risc și/sau caracteristicile de bază (**Tabelul 6**). Din moment ce aproximativ 50% din toate sângerări spontane sunt gastro-intestinale, protecția gastrică ar trebui să fie puse în aplicare, cu un inhibitor de pompă de proton.

5.4 Revascularizarea coronariană

Revascularizare în NSTEMI-ACS ameliorează simptomele, scurtează spitalizarea și îmbunătățește prognosticul. Indicația și momentul revascularizării miocar-

dice, precum și alegerea abordării corespunzătoare (PCI sau CABG) depinde de mulți factori, inclusiv condiții ce țin de pacient, prezența factorilor de risc, comorbidităților, precum și amploarea și gravitatea leziunilor identificate de coronarografie. Stratificarea riscului ar trebui să fie efectuată cât mai curând posibil pentru a identifica persoanele cu risc crescut și pentru a reduce întârzierea abordării invazive. Cu toate acestea, pacienții cu NSTEMI-ACS reprezintă o populație heterogenă în termeni de risc și prognostic. Aceasta se extinde de la pacienții cu risc redus care beneficiază de tratament conservator și o abordare selectivă invazivă la pacienții cu risc ridicat pentru evenimente cardiovasculare și deces, care ar trebui să fie rapid evaluați angiografic și revascularizați. Prin urmare, stratificarea riscului este critică pentru alegerea strategiei optime de tratament. Analiza profilului de risc al pacientului poate fi efectuată prin evaluarea criteriilor general acceptate de risc ridicat și / sau aplicarea scorurilor de risc pre-definite, cum ar fi scorul de risc GRACE (a se vedea Secțiunea 4.4)²⁰⁵.

5.4.1 Abordare invazivă versus abordare conservatoare

Multe studii clinice controlate randomizate (SCR) și meta-analize au evaluat efectele unei abordări invazive de rutină vs abordare conservatoare sau abordare selectiv invazivă pe termen scurt și lung. Beneficiul de revascularizare este dificil de comparat și tinde să fie subestimat în cadrul acestor studii, datorită proporțiilor diferite de pacienți de trecere preluate de la brațul conservator la revascularizare (rata de schimbare a terapiei variază de la 28% la fel de ridicat ca 58%). În general, beneficiul este mai pronunțat, atunci când diferența ratei de revascularizare este mare între cele două categorii (conservator vs intervențional). În plus, selecția de pacienți poate fi părtinitoare, în timp ce unele studii au inclus toți pacienții la rând, altele au exclus pacienți gravi, instabili. O meta-analiză a șapte RCT ce compară angiografia de rutină urmată de revascularizare cu o strategie invazivă selectivă, a arătat rate reduse atât de deces cât și IM, dar o tendință nesemnificativă de reducere a deceselor și o reducere semnificativă a IM, în cazul celor cu abordare invazivă de rutină²⁰⁶. S-a constatat, cu toate acestea, un risc semnificativ mai mare de moarte, deces și infarct miocardic în timpul spitalizării inițiale, la cei cu management invaziv de rutină. Cu toate acestea, patru din cele șapte studii incluse în această meta-analiză nu au fost contemporane din cauza folosirii scăzute a stenturilor și inhibitorilor receptorilor GP IIa/IIIb. O meta-analiză, ce a inclus șapte astfel de teste cu o medicație adjuvantă mult mai contemporană

a arătat o reducere semnificativă a cauzelor mortalității și IM non-fatal la cei cu o abordare invazivă precoce față de tratament conservator, la 2 ani, fără o creștere a mortalității și IM non-fatale la 1 lună²⁰⁷. O meta-analiză mai recentă a opt RCT a arătat o reducere semnificativă, la 1 an, a mortalității, IM, sau respitalizării, la cei cu management invaziv în ACS²⁰⁸. Cu toate acestea, acest beneficiu a fost obținut în principal la pacienții cu biomarkeri pozitivi (risc înalt).

Într-o analiză sex-specifică, un nivel comparabil al beneficiului a fost găsit atât în biomarker-pozitiv femeii comparativ cu biomarker-pozitiv bărbați. Important este faptul că femeile, biomarker-negativ tind să aibă o rată mai mare de evenimente în caz de strategie invazivă precoce, sugerând că procedurile invazive precoce ar trebui să fie evitate la femeile cu risc scăzut, troponină-negativă. O meta-analiză recentă, pe baza datelor fiecărui pacient din FRISC-2, *Invazive versus Comparativ Treatment in Unstable Coronary Syndromes* (ICTUS), și *Randomized Intervention Trial of unstable Angina-3* (RITA-3), care au comparat abordarea invazivă de rutină față de abordarea invazivă selectivă, a evidențiat o reducere a ratei de deces și IM non-fatale la 5 ani, cu diferența cea mai pronunțată în cadrul pacienților cu risc crescut²⁰⁹. Vârsta, diabetul zaharat, infarctul miocardic anterior, subdenivelarea de segment ST, hipertensiunea arterială, indicele de masă corporală ($<25 \text{ kg/m}^2$ sau $>35 \text{ kg/m}^2$), și strategia de tratament s-au dovedit a fi factori predictorii independenți de deces și IM non-fatale în timpul urmăririi²⁰⁹. S-a constatat o reducere absolută de 2,0-3,8% a decesului de cauză cardiovasculară sau IM în cadrul grupurilor cu risc scăzut și mediu, precum și o reducere absolută de 11,1% a riscurilor la pacienții cu risc crescut. Aceste rezultate sprijină o strategie invazivă de rutină, dar subliniază rolul de stratificare a riscului în gestionarea procesului decizional. Subgrupurile de pacienți cu risc ridicat care beneficiază de o abordare invazivă timpurie (pacienții cu diabet zaharat, vârstnici, pacienții cu insuficiență renală) sunt discutate în secțiunile respective.

5.4.2 Momentul angiografiei și intervenției coronariene

Momentului optim de angiografie și revascularizare în NSTEMI-ACS a fost studiat extensiv. Astfel, pacienții cu risc foarte mare, și anume cei cu angină refractară, șoc cardiogen, aritmii ventriculare maligne sau instabile hemodinamic, în general, nu au fost incluse în RCT, pentru a nu exclude medicamente potent al salvatoare de viață. Astfel de pacienți pot avea IM în evoluție și ar trebui să fie tratați invaziv imediat ($<2 \text{ h}$), indiferent

de ECG sau valorile biomarkerilor. Înainte, a existat o dezbatere cu privire la faptul, dacă angiografia urmată de revascularizare este asociată cu un risc precoce²⁰⁶. O strategie invazivă foarte timpurie (0,5-14 h), spre deosebire de o strategie invazivă întârziată (21-86 h), a fost testat în cinci studii prospective, din care numai *Timing of Intervention in Patients with Acute Coronary Syndromes* (TIMACS) a avut o amploare adecvată¹⁴⁸ (pentru o privire de ansamblu, a se vedea ghidul ESC de revascularizare).

Într-o meta-analiză a trei studii - *Angioplasty to Blunt Rise of Troponin in Acute Coronary Syndromes Randomized for an Immediate or Delayed Intervention* (ABOARD)²¹⁰, *Early or Late Intervention in Unstable Angina* (ELISA)²¹¹, *Intracoronary Stenting With Antithrombotic Regimen Cooling Off* (ISAR-COOL)¹⁷⁰, și TIMACS²¹²-cateterizarea precoce, urmată de coronarografie în prima zi de spitalizare a fost dovedită a fi sigură și superioară din punct de vedere a riscului mai mic de ischemie recurentă (-41%) și de spitalizare redusă (-28%)²¹³. Cu privire la obiectivele primare, doar studiu (OPTIMA) a constatat o rată crescută de IM periprocedurale la pacienții cu strategie invazivă imediată (30 min), comparativ cu cea amânată (25 h)²¹⁴. În contrast, studiul ABOARD nu a confirmat existența unei diferențe în IM, definită prin creșterea troponinei atunci când intervenția imediată (1,2 h) a fost comparată cu strategia invazivă amânată pentru următoarea zi lucrătoare (în medie 21 de ore)²¹⁰. Datorită profilului de risc heterogen, momentul optim pentru abordarea invazivă poate varia în funcție în cohortele cu risc diferit. Există dovezi ce sugerează beneficiul strategiei invazive în primele 24 de ore, la cei cu risc înalt. Studiul TIMACS arată o reducere semnificativă cu 38% a mortalității, IM, sau accident vascular cerebral, la 6 luni la pacienții cu risc ridicat (GRACE scor >140), cu o strategie precoce (≤ 24 h), comparativ cu cea întârziată (≥ 36 h). Nu s-a constatat o diferență semnificativă la pacienții cu un nivel de risc scăzut sau intermediar (scor GRACE ≤ 140)²¹². Important, nu au fost aspecte de siguranță, privind strategia invazivă timpurie în acest studiu. În analiza datelor ACUITY, întârzierea PCI >24 h, a fost un predictor independent de mortalitate la 30 de zile și 1 an²¹⁵. Această risc crescut de evenimente ischemice a fost mai evident în rândul pacienților cu risc moderat și crescut (în funcție de scorul de risc TIMI). Farmacoterapia adjuvantă optimă este importantă într-o strategie invazivă, dar pre-tratamentul nu ar trebui să întârzie angiografia și intervenția¹⁵¹. O abordare invazivă întârziată pentru stabilizare, inclusiv cu inhibitori

de receptori de GP IIb/IIIa (strategia „de răcire”) nu are niciun beneficiu^{151,170}.

Sumarizând, momentul angiografiei și revascularizării ar trebui să se bazeze pe profilul de risc al pacientului. Pacienții cu risc foarte ridicat (ca cei definiți mai sus) ar trebui să fie luați în considerare pentru angiografie coronariană de urgență (<2 h). La pacienții cu risc ridicat, cu un scor de risc GRACE >140 sau cu cel puțin un criteriu major de risc ridicat, strategia invazivă în termen de 24 ore pare a fi un termen rezonabil. Acest lucru implică transferul accelerat pentru pacienții internați în spitale fără facilități de cateterism. La cei cu risc mai mic, scor Grace <140, dar cu cel puțin un criteriu de risc ridicat (**Tabelul 9**), evaluarea invazivă poate fi întârziată, fără risc crescut, dar ar trebui să fie efectuată în timpul aceleiași spitalizări, de preferință în termen de 72 de ore de admitere. La astfel de pacienți, transferul imediat nu este obligatoriu, dar ar trebui să fie organizat în termen de 72 h (de exemplu, pacienți cu diabet zaharat). La cei cu risc foarte mic, fără simptome recurente o evaluare non-invazivă a ischemiei inductibile ar trebui să fie efectuată înainte de externare. Angiografia coronariană trebuie efectuată în cazul în care rezultatele sunt pozitive pentru ischemie reversibilă.

Criterii de risc înalt cu indicație de strategie invazivă
Majore:
- creșterea/scăderea importantă a troponinei. - modificări dinamice ale segmentului ST și undei T
Minore:
- diabetul zaharat. - insuficiența renală (eGFR <60 mL/min/1,73 m²). - FEVS <40%. - angina precoce postinfarct. - PCI recent. - CABG — în antecedente. - scorul GRACE — intermediar / înalt.

5.4.3 Angioplastia percutană vs bypass-ul aorto-coronarian

Nu există RCT specifice ce compară PCI cu bypass-ul coronarian la pacienții cu NSTEMI-ACS. În toate studiile ce compară strategia invazivă precoce cu cea tardivă sau strategia invazivă cu cea medicală, decizia în ceea ce privește efectuarea bypass-ului aorto-coronarian sau PCI a fost lăsată la latitudinea investigatorului.

La pacienții stabiliizați după un episod de ACS, alegerea modalității de revascularizare se poate face la fel ca în CAD stabile¹⁴⁸. În aproximativ o treime din pacienții evaluați angiografic s-a evidențiat o leziune univasculară, permițând efectuarea PCI *ad-hoc*, în cele mai multe cazuri. Afectarea multivasculară va fi prezentă în pro-

cent de 50%^{181,182}. Aici decizia este mult mai complexă, iar alegerea trebuie să se facă între PCI leziune vinovată, PCI multivascular, CABG, sau revascularizare combinată (hibrid) în unele cazuri. Strategia de revascularizare ar trebui să aleasă pe baza stării clinice, precum și în funcție de gravitatea și distribuția leziunilor coronariene și caracteristicile lor. PCI pentru leziunile vinovate, de obicei, este prima alegere la majoritatea pacienților cu boală multivasculară²¹⁶. Strategia de stentare multivasculară pentru stenoze semnificative, mai degrabă decât stentarea leziunii inculcate, nu a fost evaluată în mod corespunzător într-un mod randomizat. Cu toate acestea, într-o bază de date mari, incluzând 105 866 pacienți cu CAD multivasculară, pacienții cu NSTEMI-ACS, PCI multivasculară a fost comparat cu PCI-unicoronariană. Angioplastia multivasculară a fost asociată cu un succes procedural mai scăzut, cu rezultate similare a mortalității și morbidității intraspitalicești, deși niciun rezultat pe termen lung nu a fost raportat. Bypass-ul coronarian a fost comparat cu PCI în rândul pacienților cu boală multivasculară din studiul ACUTY trial²¹⁷. Pacienții tratați cu PCI au avut rate mai mici de accident vascular cerebral, infarct miocardic, hemoragie și leziuni renale, mortalitate similară la 1 lună și 1 an, dar în mod semnificativ rate mai mari de revascularizare neplanificată atât la 1 lună cât și la 1 an. Cu toate acestea, doar 43% dintre pacienți s-au potrivit pentru bypass coronarian, și a existat o tendință semnificativă pentru evenimente adverse cardiace majore la 1 an la cei cu PCI, comparativ cu CABG (25,0% vs 19,5%; $P = 0,05$). Aceste rezultate sunt în concordanță cu cele din studiul SYNERGY între intervenția coronariană percutanată cu Taxus și chirurgia cardiacă (SYNTAX), care a inclus 28,5% dintre pacienții cu ACS recent, în ambele 2 grupuri PCI și CABG²¹⁸. Cu toate acestea, o subanaliză între acești pacienți nu a fost raportată.

PCI a leziunii vinovate nu necesită neapărat, de la caz la caz, reexaminare de către „Heart Team” atunci când din motive clinice sau angiografice procedura trebuie să fie efectuată *ad-hoc* după angiografie¹⁴⁸. Cu toate acestea, protocoalele bazate pe punctajul SYNTAX ar trebui să fie proiectate de către Heart Team, în fiecare instituție, să stabilească ce criterii specifice anatomice și subseturi clinice pot fi tratate *ad-hoc* sau transferate direct la CABG²¹⁹. După PCI leziunii vinovate, pacienții cu scor mare, conform scorului SYNTAX, ar trebui să fie discutați în cadrul Heart Team, pentru evaluarea funcțională a leziunilor rămase. Aceasta include, de asemenea, evaluarea co-morbidităților și a caracteristicilor individuale.

5.4.4 By-passul coronarian

Proporția de pacienți cu NSTEMI-ACS cu intervenție chirurgicală de by-pass coronarian în timpul spitalizării inițiale este de aproximativ 10%²²⁰. În timp ce beneficiul PCI la pacienții cu NSTEMI-ACS este determinat de momentul realizării ei, beneficiul celor cu bypass coronarian este mai mare atunci când pacienții pot fi operați după câteva zile de stabilizare medicală, în funcție de riscul individual. Deoarece nu există niciun studiu randomizat care să compare un CABG precoce, cu CABG întârziat, consensul general afirmă că este bine să se aștepte timp de 48-72 de ore de la angioplastia vasului incriminat. Într-o bază de date mare ce a analizat pacienți neselectați internați pentru ACS, efectuarea de CABG precoce, chiar și la pacienții cu risc mai mare, a fost asociată cu mortalitate intraspitalicească scăzută²²¹. În registre CRUSADE și ACTION (*Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network*), nu s-a evidențiat nicio diferență în rezultatele dintre pacienții supuși precoce (≤ 48 h) sau tardiv (>48 h) la intervenția chirurgicală, deși CABG a fost întârziat mai des la pacienții cu risc ridicat, ceea ce sugerează faptul că momentul operator ar putea fi în mod corespunzător stabilit prin hotărâre clinică multidisciplinară²²². Prin urmare, la pacienții selectați pentru bypass coronarian, momentul acestuia ar trebui să fie individualizat în funcție de simptome, statusul hemodinamic, anatomia coronariană și ischemia inductibilă. Când există ischemie în curs de desfășurare sau recurentă, aritmii ventriculare, instabilitate hemodinamică, bypass-ul coronarian trebuie efectuată imediat. Chirurgia ar trebui să fie efectuată în timpul aceleiași spitalizări la pacienții cu leziuni de trunchi coronarian, afectare triconariană ce implică artera descendentă anterioară segmentul proximal. În acest proces decizional este important să se ia în considerare riscul de sângerare, complicație apărută la pacienții care suferă by-pass în special la cei pretratați agresiv cu antiplachetare^{142,223,224}. Cu toate acestea, pre-tratamentul cu triplă sau dublă terapie antiplachetară ar trebui să fie considerat doar ca o contraindicație relativă pentru operația de bypass, dar nu necesită măsuri specifice pentru a minimiza sângerarea. La pacienții care necesită intervenție chirurgicală de urgență înainte de perioada de eliminare a tienopiridine, ar trebui efectuat bypassul pe cord închis, sau minimizarea circuitelor de by-pass cardio-pulmonar, tehnici de colectare a sângelui, transfuzia de masă trombocitară pentru a reduce la minimum riscul de sângerare și consecințele sale.

5.4.5 Tehnici de intervenție coronariană percutană

Rezultatul după PCI în NSTEMI-ACS a fost îmbunătățit semnificativ după utilizarea de stenturi intracoronariene, antitrombotice contemporane și a terapiei antiplachetare. În ceea ce privește toți pacienții supuși PCI, implantarea de stent în cadru acesteia ajută la reducerea amenințării de ocluzie acută și restenoză. Siguranța și eficacitatea DES nu au fost testată prospectiv în această populație specifică, deși pacienții cu NSTEMI-ACS cuprind până la 50% dintre pacienți incluși în majoritatea studiilor cu PCI. Datorită activării plachetare și statusului inflamator din ACS, rezultatele implantelor de DES la aceștia, pot fi diferite față de pacienții stabili. Cu toate acestea, HORIZONS AMI, un studiu randomizat DES vs BMS la pacienții cu STEMI, nu a evidențiat nicio problemă de siguranță, întrucât o reducere consecventă de restenoză și a revascularizărilor neplanificate a fost găsită după implantarea de DES²²⁵. Din cauza lipsei de randomizare, studii în NSTEMI-ACS, de a alege între utilizarea unui BMS sau a unei DES trebuie să se bazeze pe o evaluare individuală a raportului risc-beneficiu²²⁶. DAPT ar trebui menținută timp de 12 luni, indiferent de tipul de stent. La pacienții cu indicație certă pentru tratament anticoagulant pe termen lung, implantarea de BMS, angioplastia doar cu balon sau bypass-ul coronarian pot fi luate în considerare pentru a limita durata triplei terapii. Utilizarea de tromboectomie prin aspirație în stabilizarea NSTEMI este posibilă; cu toate acestea beneficiile ei nu au fost evaluate prospectiv în studii randomizate la pacienții cu NSTEMI-ACS²²⁷. Rămâne neclar dacă segmentele coronariene fără stenoze semnificative, dar vulnerabile merită intervenție mecanică și nu este, prin urmare, acceptată. Pentru utilizarea ecografiei intravasculare și FFR, a se vedea paragraful 3.2.4.

5.5 Populații și condiții speciale

5.5.1 Vârstnici

Termenul de vârstnici este folosit arbitrar pentru a descrie grupuri diferite de vârstă. Deși 65 de ani a fost limita tradițională, cu îmbătrânirea populației o limită de 75 sau chiar 80 de ani ar părea mai adecvată. Dincolo de vârsta biologică, comorbiditățile și condițiile asociate cum sunt fragilitatea, deprecierea cognitivă și funcțională, și dependența fizică ar trebui luate în considerare.

În registrele europene de NSTEMI-ACS, 27-34% din pacienți sunt > 75 de ani^{228,229}. În ciuda proporției mari a vârstnicilor în registre, populația vârstnică (>75 de ani) nu reprezintă mai mult de 20% din pacienții trialurilor

recente de NSTEMI-ACS. Chiar și atunci când vârstnicii sunt înrolați în trialuri clinice, au substanțial mai puține co-morbidități comparativ cu populația generală a vârstnicilor întâlniți în practica zilnică²³⁰. Astfel aplicarea datelor din trialuri la pacienții vârstnici întâlniți în practica de rutină este îndoielnică.

Recomandări pentru tratamentul invaziv și revascularizare

Recomandări	Clasa	Nivel	Ref. ^c
Strategia invazivă în primele 72 h, este recomandată la toți pacienții cu: -cel puțin un singur criteriu de risc înalt; -recurența simptomatologiei.	I	A	148
Urgent – coronarografie (<2 h) – pacienți cu risc foarte înalt (angina refractară, șoc cardiogen, aritmii maligne, instabilitate hemodinamică).	I	C	148, 209
Precoc – coronarografie (<24h) - scor Grace >140 și cel puțin un criteriu major de risc înalt.	I	A	212, 215
La pacienți cu risc scăzut este recomandată evaluarea ischemiei inducibile prin tehnici neinvazive.	I	A	54, 55, 148
Strategia de revascularizare trebuie să se bazeze pe statusul clinic și distribuția leziunilor coronariene (scorul SYNTAX), în acord cu protocolul local „Heart Team”.	I	C	-
Utilizarea DES la cei cu ACS nu prezintă dovezi sigure - acestea sunt indicate în funcție de caracteristicile de bază, anatomia coronariană, riscul de sângerare.	I	A	225, 226
PCI – leziunilor nesemnificative este contraindicată	III	C	
Evaluarea invazivă de rutină a pacienților cu risc scăzut nu este recomandată	III	A	148, 208

A = Clasa de recomandare. Nivel de evidență. c = Referințe bibliografice. ACS = sindroame coronariene acute; BMS = bare-metal stent; bypass coronarian = by-pass coronarian; DES stenturi farmacologice; GRACE = Registrul mondial de evenimente coronariene acute; PCI = angiografie coronariană percutană; SYNTAX = SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery.

Diagnosticul și stratificarea riscului la vârstnici

Prezentarea clinică a NSTEMI-ACS la vârstnic este frecvent atipică și pot avea mai frecvent simptome ușoare¹⁵. La pacienții vârstnici cu prezentare atipică de NSTEMI-ACS, dispneea este simptomul principal, în timp ce sincope, indispoziția și confuzia sunt mai puțin frecvente. ECG la vârstnici este mai degrabă fără subdenivelare de ST marcată. Pacienții vârstnici se prezintă mai frecvent cu NSTEMI-ACS decât cu STEMI.

Vârsta este unul dintre cei mai importanți predictorii de risc în NSTEMI-ACS⁵⁰. Pacienții >75 de ani au o mortalitate cel puțin dublă față de cei <75 de ani. Prevalența complicațiilor legate de ACS, cum sunt insuficiența cardiacă, sângerarea, AVC, insuficiența renală și infecțiile, cresc semnificativ cu vârsta.

Considerații terapeutice

Riscul de evenimente adverse legate de tratament este mai mare la pacienții vârstnici. Acest lucru este valabil mai ales pentru riscul de sângerare cu agenți antiplachetari și anticoagulante, dar și pentru hipotensiune, bradicardie și insuficiență renală. În plus față de riscul intrinsec de sângerare al vârstnicilor, aceștia sunt

mai frecvent expuși la doze excesive de antitrombotice cu excreție renală²³¹.

Riscul de sângerare majoră asociat cu HNF, enoxaparină, inhibitori ai receptorilor GP IIb/IIIa și inhibitorilor P2Y₁₂ este semnificativ crescut la pacienții vârstnici. În studiul SYNERGY nu s-a observat nicio diferență la pacienții >75 de ani între ratele de deces la 30 de zile sau IM, și decesul la un an între grupul cu HNF și grupul cu enoxaparină. Totuși, ratele de sângerare majoră TIMI și sângerare severă GUSTO au fost semnificativ mai mari în grupul cu enoxaparină. Ca și consecință, enoxaparina ar trebui folosită cu atenție la vârstnici și doza ar trebui adaptată la funcția renală. Peste 75 de ani, doza ar trebui redusă la 1mg/kg o dată pe zi și monitorizată activitatea anti X-a²³². Un risc semnificativ mai mic de sângerare a fost observat cu fondaparină în comparație cu enoxaparina la pacienți > 65 de ani în studiul OASIS¹⁷⁵.

Pacienții vârstnici sunt mai puțin probabil supuși strategiei invazive după NSTEMI-ACS. Totuși, rapoarte din studii individuale au sugerat că beneficiul strategiei invazive a fost în principal observat la pacienții pacienți >65 de ani^{233,234}. Într-o analiză de subgrup a studiului TACTICS (*Treat angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy*) –TIMI 18, pacienții > 75 de ani cu NSTEMI-ACS au avut cel mai mult de beneficiat în ceea ce privește atât reducerea riscului relativ cât și absolut, cu costul creșterii riscului de sângerări majore și nevoii de transfuzii²³⁵. Aceste date au fost confirmate de o metanaliză recentă²⁰⁹.

Deciziile legate de managementul individual al pacienților vârstnici ar trebui bazat pe riscul ischemic și cel de sângerare, speranța de viață estimată, co-morbidități, calitatea vieții, dorințele pacientului și a riscului și beneficiilor estimate ale revascularizării.

Recomandări pentru pacienții vârstnici

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Datorită frecvenței prezentărilor atipice, pacienții vârstnici ar trebui investigați pentru NSTEMI-ACS la un nivel mai mic de suspiciune	I	C	15, 230
Deciziile terapeutice la vârstnici (> 75 de ani) ar trebui făcute corespunzător cu speranța de viață estimată, co-morbidități, calitatea vieții, dorințele pacientului	I	C	230
Alegerea și dozarea medicamentelor antitrombotice ar trebui adaptate la pacienții vârstnici pentru a preveni apariția efectelor adverse	I	C	230
Pacienții vârstnici trebuie considerați pentru strategia invazivă de rutină precoce, cu opțiunea unei posibile revascularizări, după evaluarea atenției a riscurilor și beneficiilor	IIa	B	233-235

^a Clasa de recomandare

^b Nivel de evidență

^c Bibliografie

NSTEMI-ACS = sindrom coronarian acut fără supradenivelare de ST

5.5.2 Aspecte legate de sex

Femeile care se prezintă cu NSTEMI-ACS, sunt mai vârstnice decât bărbații și au mai frecvent diabet, hipertensiune, insuficiență cardiacă și alte co-morbidități²³⁶⁻²³⁸. Prezentarea atipică, incluzând dispneea sau simptome de insuficiență cardiacă, este mai frecventă^{228,239}. În ciuda diferențelor în riscul de bază, femeile și bărbații cu NSTEMI-ACS au un prognostic similar, exceptând vârstnicii când femeile par să aibă un prognostic mai bun decât bărbații. Acest lucru poate fi parțial explicat prin prevalența crescută a CAD non-obstructive găsite la angiografie la femei²³⁸. Pe de altă parte, femeile cu NSTEMI-ACS au un risc mai mare de sângerare decât bărbații.

Considerații terapeutice

Deși nu a fost descris niciun efect specific legat de sex la majoritatea tratamentelor, este mai puțin probabil ca femeile cu NSTEMI-ACS să primească terapii bazate pe dovezi, incluzând proceduri diagnostice invazive și revascularizare coronariană^{236,237,240}.

Rezultate contradictorii au fost publicate cu privire la influența sexului asupra efectului tratamentului printr-o strategie invazivă în NSTEMI-ACS. În timp ce studiile observaționale au sugerat rezultate mai bune pe termen lung la femeile neselectate supuse strategiei invazive precoce, o meta-analiză a arătat că beneficiul strategiilor invazive a fost restrâns la pacienții de sex masculin, fără un beneficiu la femei pe o perioadă de urmărire de un an²⁴¹. În plus, o serie de studii randomizate^{233,242} au arătat o rată crescută de deces și IM non-fatal la femeile cu NSTEMI-ACS supuse strategiei invazive precoce. O interacțiune semnificativă legată de sex a fost de asemenea găsită în studiul FRISC-2 cu o perioadă de urmărire de 5 ani, în care strategia invazivă a arătat o îmbunătățire semnificativă în reducerea deceselor și IM la bărbați dar nu și la femei²³⁴.

Metaanaliza Cochrane a evidențiat faptul că femeile obțin un beneficiu semnificativ pe termen lung în ceea ce privește mortalitatea sau IM (RR 0,73; 95% CI 0,59–0,91) pentru o strategie invazivă vs. conservativă, deși cu un risc mai precoce²⁴³. Unele studii sugerează că doar la femeile cu risc înalt, cum sunt cele cu troponina crescută²⁴⁴ sau boală multivasculară, strategia invazivă este benefică. Constatări similare au fost descrise pentru utilizarea de inhibitori ai receptorilor GP IIb / IIIa la femei²⁴⁵. De fapt, într-o cohortă de 35128 de pacienți cu date angiografice, printr-o analiză cumulată a 11 trialuri, mortalitatea la 30 zile la femei nu a fost semnificativ diferită față de bărbați, indiferent de tipul de ACS, după ajustarea în funcție de severitatea leziuni-

lor angiografice. Diferențele în funcție de sex în ceea ce privește mortalitatea la 30 de zile observate la pacienții cu ACS sunt marcat atenuate după ajustarea caracteristicilor de bază, rezultatelor angiografice și strategiilor de tratament²⁴⁶.

Astfel, datele sugerează că o strategie invazivă precoce de rutină ar trebui luată în considerare la femei pe baza aceluiași principii ca și la bărbați, adică după stratificarea atentă a riscului atât ischemic cât și de sângerare, incluzând evaluare clinică și ECG, analiza biomarkerilor, co-morbidități și folosirea scorurilor de risc (vezi secțiunea 4).

Recomandări în funcție de sex

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Ambele sexe ar trebui evaluate și tratate în același fel	I	B	246

^a Clasa de recomandare

^b Nivel de evidență

^c Bibliografie

NSTE-ACS=sindrom coronarian acut fără supradenivelare de ST

5.5.3 Diabetul zaharat

Aproximativ 20-30% din pacienții cu NSTEMI-ACS au diabet zaharat cunoscut și cel puțin la fel de mulți au diabet nediagnosticat sau toleranță alterată la glucoză. *Euro Heart Survey* a arătat că 37% din pacienții cu NSTEMI-ACS au diabet cunoscut sau nou descoperit. Pacienții cu diabet sunt mai bătrâni, sunt mai frecvent femei, au mai multe co-morbidități cum sunt hipertensiunea și insuficiența renală, se prezintă mai frecvent cu simptome atipice și sunt mai predispuși la complicații, în special insuficiență cardiacă și sângerare.

Diabetul zaharat este un predictor independent de mortalitate la pacienții cu NSTEMI-ACS. Pacienții cu diabet au un risc de deces de două ori mai mare. În plus, pacienții cu toleranță alterată la glucoză sau glicemie a jeun crescută au un prognostic mai prost decât pacienții cu glicemie normală, dar un prognostic mai bun decât cei cu diabet confirmat.

Hiperglicemia la internare sau mai târziu în timpul internării este un marker independent puternic de prognostic negativ în ACS, indiferent dacă pacientul este diabetic sau nu, și poate fi chiar un marker mai puternic decât diabetul diagnosticat.

Considerații terapeutice

Registrele au dovedit în mod constant că pacienții cu NSTEMI-ACS și diabet zaharat au un risc mai mare pentru evenimente cardiovasculare pe termen scurt și lung, dar, de asemenea aceștia sunt suboptimal tratați față de pacienții non-diabetici. În registrele europene revascularizarea (de orice fel), tienopiridinele și inhibitorii de receptori ai GP IIb/IIIa, au fost prescrisi mai

rar la pacienții diabetici față de cei non-diabetici, cu un impact clar pe mortalitatea intraspitalicească și cea pe termen lung (5,9% vs. 3,2% la 1 lună și 15,2% vs. 7,6% la 1 an). În plus, pacienții diabetici mai puțin probabil primesc terapie de reperfuzie sau sunt supuși revascularizării comparativ cu cei non-diabetici.

Pacienții diabetici sunt pacienți cu risc crescut și astfel necesită management farmacologic și invaziv agresiv. În plus, o abordare cuprinzătoare a prevenției secundare ar trebui să includă tratament farmacologic și schimbarea stilului de viață.

Datele privind valoarea de control glicemic sever în IM sunt neconcludente²⁵¹. La pacienții cu STEMI, controlul ferm al glicemiei utilizând insulină iv a arătat în *Diabetes Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction* (DIGAMI), reducerea mortalității la un an cu 30%, dar aceste date nu au fost confirmate de DIGAMI-2. La pacienții predominant stabili cu diabet din unitățile de terapie intensivă, studii recente au arătat ameliorarea prognosticului prin controlul ferm al glicemiei, dar o creștere a evenimentelor legate de episoade hipoglicemice mai frecvente la pacienții cu control ferm al glicemiei²⁵³. Până când noi date devin disponibile, ținta tratamentului ar trebui să evite hiperglicemia severă [glicemie >10-11 mmol/L (>180-200 mg/dL)], cât și hipoglicemia [<5 mmol/L (<90 mg/dL)]. Nu există dovezi că perfuzia glucoză-insulină-potasiu îmbunătățește prognosticul, dar poate fi chiar dăunătoare²⁵⁴.

Revascularizarea la pacienții diabetici ridică probleme specifice. BAC este tipic difuză și extinsă, iar ratele de restenoză și de ocluzie după PCI și CABG sunt ridicate. Procedurile de revascularizare sunt mai frecvente după PCI comparativ cu CABG. O abordare invazivă precoce s-a arătat a fi benefică în aceste subgrupuri cu risc crescut, cu beneficiu mai mare la pacienții diabetici față de cei non-diabetici²⁵⁵.

La pacienții diabetici cu boală multivasculară, CABG pare să ofere un rezultat mai bun în comparație cu PCI. Într-o metaanaliză a datelor individuale de la 7812 pacienți din 10 studii randomizate, CABG a fost asociat cu o mortalitate semnificativ scăzută la 5,9 ani de urmărire comparativ cu PCI la pacienții diabetici.²⁵⁶ Global nu au existat diferențe în mortalitate între CABG și PCI (15% vs.16%; HR 0.91; 95% CI 0,82–1,02; P=0,12), dar mortalitatea a fost semnificativ mai scăzută pentru CABG la 1233 de pacienți cu diabet [23% vs. 29%; HR 0,70; 95% 0,56–0,87; P=0,05; numbers needed to treat (NNT) = 17]. În studiul *Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes* (BARI-2D), pacienții diabetici cu angină stabilă au fost randomizați într-un grup cu terapie medicală intensivă și un grup

cu terapie intensivă medicală plus revascularizare prin CABG sau PCI (la alegerea medicului). La 5 ani de urmărire, la 763 de pacienți din grupul cu CABG, ratele de deces de orice cauză sau IM au fost semnificativ mai scăzute în grupul cu CABG față de cel cu doar terapie medicamentoasă intensivă (21,1% vs. 29,2%; $P < 0,001$), cât și ratele de deces de cauză cardiacă sau IM (15,8% vs. 21,9%; $P < 0,03$) sau IM (10% vs. 17,6%; $P < 0,003$). Nu a existat o diferență semnificativă între rezultatele grupului doar cu terapie medicamentoasă intensivă și a grupului cu terapie medicamentoasă intensivă și PCI^{257,258}. În SYNTAX – studiu care compară CABG cu PCI cu DES în leziuni de TC sau boală multivasculară – diferența între evenimentele adverse majore cardiace și cerebrale la un an între grupul cu CABG și cel cu PCI s-a dublat în cohorta cu pacienți diabetici, în special prin revascularizare repetată²⁵⁹. Cu toate acestea, nu a existat nicio diferență semnificativă între ratele de deces sau IM. În cele din urmă, în Registrul New York, a fost raportată o tendință la rezultate mai bune la pacienții cu diabet zaharat tratați cu CABG comparativ cu DES (OR în caz de deces sau IM la 18 luni 0,84; 95% CI 0,69-1,01)²⁶⁰.

Toate aceste studii sugerează că CABG oferă un prognostic mai bun comparativ cu PCI la pacienții cu diabet zaharat. Cu toate acestea, trebuie subliniat faptul că aceste studii au încorporat în cea mai mare parte - în cazul în care nu numai- pacienți cronici stabili, și nu este clar dacă aceste date pot fi extrapolate la pacienții cu NSTEMI-ACS.

În ceea ce privește alegerea stentului, într-o meta-analiză, DES s-au dovedit a fi cel puțin la fel de sigure ca și BMS, cu condiția ca terapia duală antiplachetară să fie continuată pentru >6 luni, fapt indicat oricum în ACS²⁶¹. Repetarea revascularizării vasului țintă a fost considerabil mai puțin frecventă cu DES decât cu BMS (OR 0,29 pentru DES cu sirolimus; 0,38 pentru DES cu paclitaxel). Se poate presupune că acest lucru este similar la pacienții diabetici cu ACS. În ceea ce privește alegerea conduitei, studii observaționale sugerează că grafturile arteriale oferă un prognostic mai bun comparativ cu grafturile de venă safenă. Impactul revascularizării bilaterale cu graf arterial asupra prognosticului pe termen lung și riscul de infecții mediastinale este încă în dezbaterie. În continuare, nu există date referitoare la pacienții cu ACS.

Nu există nicio indicație că tratamentul antitrombotic ar trebui să difere între pacienții diabetici și cei non-diabetici. Cu toate acestea, în studiul TRITON-TIMI 38, prasugrel s-a dovedit a fi superior clopidogrelului

în reducerea endpointului compozit a decesor de cauză cardiovasculară sau infarct miocardic sau accident vascular cerebral, fără creșterea sângerărilor majore²⁶². În mod similar, ticagrelorul, în comparație cu clopidogrelul în studiul PLATO, a redus rata evenimentelor ischemice la pacienții cu ACS, indiferent de prezența diabetului zaharat și de controlul glicemic, fără o creștere a evenimentelor hemoragice majore²⁶³. Ticagrelorul a redus mortalitatea de orice cauză la pacienții cu hemoglobină A1c peste medie (>6%). Deși într-o meta-analiză mai veche s-a arătat că inhibitorii de receptori ai GP IIb/IIIa (fără adăugare de tienopiridine), ar avea un impact favorabil asupra prognosticului la pacienții diabetici²⁶⁴, tratamentul de rutină nu a fost confirmat a fi benefic în studiul mai recent EARLY-ACS¹⁵¹. Prin urmare, prin utilizarea actuală de doze mari de agenți antiplachetari orali, pacienții cu diabet zaharat nu par a beneficia din administrarea de rutină a inhibitorilor de receptori de GP IIb/IIIa.

Prevenirea nefropatiei induse de substanța de contrast este deosebit de importantă la pacienții cu diabet zaharat supuși angiografiei și/sau PCI (vezi secțiunea 5.5.4). Nu există date care să susțină amânarea angiografiei la pacienții tratați cu metformin, ținând cont că riscul de acidoză lactică este neglijabil²⁶⁵. Funcția renală ar trebui monitorizată atent după expunerea la substanță de contrast.

Recomandări la pacienții cu diabet zaharat

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Toți pacienții cu NSTEMI-ACS ar trebui evaluați pentru diabet. Glicemia ar trebui frecvent monitorizată la pacienții cunoscuți cu diabet sau cu hiperglicemie la prezentare	I	C	-
Tratamentul hiperglicemiei trebuie să evite atât hiperglicemia excesivă [$>10-11$ mmol/l ($>180-200$ mg/dl)] cât și hipoglicemia [<5 mmol/l (<90 mg/dl)]	I	B	251,253
Tratamentul antitrombotic este indicat ca și la pacienții non-diabetici	I	C	-
Funcția renală ar trebui atent monitorizată după expunerea la substanță de contrast	I	C	-
Este recomandată strategia invazivă precoce	I	A	233,255
Sunt recomandate DES pentru a reduce ratele de revascularizări repetate	I	A	148, 261
CABG ar trebui preferat PCI la pacienții diabetici cu leziune de trunchi coronarian și/sau boală multivasculară avansată	I	B	259

^a Clasa de recomandare

^b Nivel de evidență

^c Bibliografie

CABG=by-pass aorto-coronarian; DES=stenturi farmacologic active; NSTEMI-ACS=sindrom coronarian acut fără supradenivelare de ST; PCI=intervenție coronariană percutană.

5.5.4 Boala renală cronică

Disfuncția renală este prezentă la 30-40% din pacienții cu NSTEMI-ACS^{266,267}. Funcția renală este cel mai bine evaluată prin RFG corespunzător ecuației MDRD, care include în calcul etnicitatea și sexul. Aceasta tre-

buie evaluată la toți pacienții cu sau la risc crescut de boală renală cronică (BRC). Totuși, în practica zilnică, poate fi de asemenea utilizat ClCr calculat prin formula Cockcroft–Gault. Pentru definiția BRC vezi ghidul precedent³.

Pacienții cu BRC se prezintă mai frecvent cu insuficiență cardiacă și fără durere toracică tipică²⁶⁸. Frecvent pacienții cu NSTEMI-ACS și BRC nu primesc tratamentul recomandat de ghiduri. BRC este asociat cu un prognostic negativ^{266,268} și este un predictor independent de mortalitate pe termen scurt și lung și de sângerare majoră la pacienții cu NSTEMI-ACS²⁶⁷.

Considerații terapeutice

În ciuda faptului că pacienții cu NSTEMI-ACS și BRC sunt frecvent sub-reprezenți în studiile clinice, nu există niciun motiv pentru a nu trata acești pacienți la fel ca și cei fără disfuncție renală. Cu toate acestea, este nevoie de prudență în ceea ce privește tratamentul antitrombotic privind complicațiile hemoragice^{168,269,270}. Datele din registre arată că pacienții cu BRC sunt frecvent supradozați cu antitrombotice în special anticoagulante și inhibitori de receptori de GP IIb/IIIa, fiind astfel mai predispuși la sângerare. Multe medicamente cu eliminare renală exclusivă sau substanțială necesită scăderea dozei sau sunt chiar contraindicate în BRC, incluzând enoxaparina, fondaparina, bivalirudina și moleculele mici de inhibitori de receptori IIb/IIIa (Tabel 10).

Tabelul 10. Recomandări pentru utilizarea antitromboticelor în BRC

Medicament	Recomandări
Clopidogrel	Nu sunt informații la pacienții cu insuficiență renală
Prasugrel	Nu este necesară ajustarea dozei, inclusiv la cei în ultimul stadiu
Ticagrelor	Nu este necesară reducerea dozei; nu sunt informații la pacienții dializați
Enoxaparina	Reducerea dozei la 1 mg/kg o dată/zi în caz de insuficiență renală severă (ClCr <30 ml/min). Consideră monitorizarea activității anti-Xa.
Fondaparina	Contraindicată în insuficiență renală severă (ClCr <20 ml/min). Anticoagulantul de elecție la pacienții cu reducere moderată a funcției renale (ClCr 30-60 ml/min).
Bivalirudina	Pacienții cu insuficiență renală moderată (ClCr 30-59 ml/min) ar trebui să primească infuzie de 1,75 mg/kg/h. Dacă ClCr <30 ml/min reducerea ratei de infuzie la 1 mg/kg/h ar trebui luată în considerare. Nu este necesară reducerea dozei bolus. Dacă pacientul este în hemodializă rata de infuzie ar trebui redusă la 0,25 mg/kg/h.
Abciximab	Nu există recomandări specifice privind utilizarea abciximab sau ajustarea dozei în insuficiență renală. Evaluarea atentă a riscului hemoragic este necesară înaintea utilizării în insuficiență renală.
Eptifibatide	Perfuzia trebuie redusă la 1 µg/kg/min la pac cu ClCr <50 ml/min. Doza bolus rămâne neschimbată 180 µg/kg. Eptifibatide este contraindicată la pacienții cu CrCl <30 ml/min.
Tirofiban	Este necesară adaptarea dozei la pacienții cu insuficiență renală; 50% din doza de bolus și de infuzie dacă ClCr <30 ml/min.

Recomandările privind utilizarea medicamentelor listate în acest tabel pot varia dependent de prospectul fiecărui medicament din țara în care este utilizat.

ClCr=Clearanceul creatininei.

În caz de insuficiență renală severă, când fondaparina sau enoxaparina sunt contraindicate, HNF ar trebui folosită. Cu toate acestea, în registrul GRACE, HNF nu protejează împotriva complicațiilor hemoragice, și o creștere treptată a riscului de sângerare cu scăderea funcției renale a fost observată cu HNF, similară cu cea observată cu HGMM²⁶⁹. Avantajele utilizării HNF față de alte anticoagulante la pacienții cu BRC sunt: activitatea sa anticoagulantă este ușor monitorizată cu aPTT, și poate fi neutralizată rapid în caz de sângerare. Fondaparina are un profil mult mai sigur decât cel al enoxaparinei în BRC, având în vedere riscul mult mai mic de complicații hemoragice observat în OASIS-5 cu fondaparina comparativ cu enoxaparina. Ticagrelorul comparat cu clopidogrelul în studiul PLATO a redus în mod semnificativ evenimentele ischemice și mortalitatea fără o creștere semnificativă a sângerărilor majore, dar cu un număr mai mare de sângerări non-procedurale²⁷¹.

Recomandări pentru pacienții cu BRC

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Funcția renală ar trebui evaluată prin ClCr sau RFG la pacienții cu NSTEMI-ACS, cu o atenție specială la pacienții vârstnici, femei și pacienții cu greutate scăzută, deoarece o creatinină serică relativ normală poate fi asociată cu un ClCr și RFG mai mici decât cele așteptate.	I	C	-
Pacienții cu NSTEMI-ACS și boală renală cronică ar trebui să primească același tratament antitrombotic de primă linie ca și pacienții fără BRC, cu ajustarea dozei în funcție de severitatea bolii renale.	I	B	269,270
În funcție de gradul afectării renale, este indicată ajustarea dozei sau trecerea pe HNF cu fondaparina, enoxaparina, bivalirudina, ca și ajustarea dozei de inhibitor de receptor GP IIb/IIIa cu moleculă mică.	I	B	269,270
HNF ajustată în funcție de APTT când ClCr <30 ml/min sau RFG <30 ml/min/1.73 m ²	I	C	-
La pacienții cu NSTEMI-ACS și BRC luați în considerare pentru strategia invazivă, se recomandă hidratare și substanță de contrast cu osmolaritate scăzută sau izosmolară, în cantitate mică (<4ml/kg).	I	B	148,272
CABG sau PCI sunt recomandate la pacienții cu BRC care se pretează pentru revascularizare, după evaluare atentă a raportului risc/beneficiu în funcție de severitatea disfuncției renale.	I	B	273

^a Clasa de recomandare

^b Nivel de evidență

^c Bibliografie

aPTT=timpul de tromboplastină parțial activată; CABG= by-pass aorto-coronarian; BRC=boală renală cronică; ClCr=Clearanceul creatininei; RFG=rate de filtrare glomerulară; GP=glicoproteina; NSTEMI-ACS = sindrom coronarian acut fără supradenivelare de ST; PCI=intervenție coronariană percutană; HNF=heparină nefracționată.

Date cu privire la impactul unei strategii invazive pe evenimentele clinice la pacienții cu NSTEMI-ACS și cu BRC nu sunt disponibile, având în vedere că multe studii privind revascularizarea în NSTEMI-ACS au exclus pacienții cu BRC. Într-un registru mare, precum și în substudii la debutul NSTEMI-ACS, prognosticul pacienților cu BRC s-a îmbunătățit prin management invaziv,

nu doar la cei cu insuficiență renală în stadiu final, cât și în stadii moderate de BRC. În studii observaționale, o terapie invazivă precoce este asociată cu supraviețuire mai bună la 1 an la pacienții cu boală renală ușoară sau moderată, dar beneficiul scade o dată cu înrăutățirea funcției renale și nu este cert la cei cu insuficiență renală sau în stadiul de dializă.

Pacienții cu BRC au risc de nefropatie indusă de substanța de contrast. Acest risc este crescut la pacienții vârstnici și la cei cu diabet. În caz de angiografie urgentă, riscul nefropatiei induse de substanța de contrast trebuie pus în balanță cu riscul ischemic. Hidratarea înainte (12h) și după (24h) angiografie și/sau angioplastie s-a dovedit a avea cel mai mare impact asupra reducerii riscului de nefropatie. Cantitatea de substanță de contrast ar trebui menținută <4 ml/kg. Detalii suplimentare se găsesc în ghidul ESC de revascularizare¹⁴⁸. Datorită lipsei de date prospective, alegerea de modului de revascularizare și a tipului de stent ar trebui să fie făcute la fel ca și în CAD stabilă, cu o atenție specială asupra riscului individual al pacientului și asupra speranței de viață.

5.5.5 Disfuncția sistolică a ventriculului stâng și insuficiența cardiacă

Insuficiența cardiacă este una dintre cele mai frecvente și mai severe complicații ale NSTEMI-ACS, deși incidența sa pare a fi în scădere²⁷⁴. Atât FEVS cât și insuficiența cardiacă sunt predictorii independenți ai mortalității și ai altor evenimente adverse majore cardiace în NSTEMI-ACS.

Insuficiența cardiacă este mai frecventă la pacienții vârstnici și este asociată cu un prognostic mai prost, indiferent dacă este prezentă la internare sau în timpul spitalizării²⁷⁴. La pacienții care se prezintă cu insuficiență cardiacă fără durere toracică, ACS poate fi dificil de diagnosticat datorită posibilității unei creșteri a troponinei legată de insuficiența cardiacă acută. La acești pacienți poate fi imposibil de a diferenția insuficiența cardiacă singură, de NSTEMI-ACS complicat cu insuficiență cardiacă. Angiografia coronariană poate fi necesară pentru a diferenția cele două condiții.

Considerații terapeutice

Pacienții cu NSTEMI-ACS și insuficiență cardiacă primesc mai puțin frecvent terapie bazată pe dovezi, inclusiv betablocante și IECA sau blocanți de receptori de angiotensină (BRA), angiografie coronariană și revascularizare^{50,274}. Toate recomandările provenite din studiile post-IM pot fi extrapolate la pacienții cu NSTEMI-ACS și insuficiență cardiacă, și se găsesc în ghidurile respective²⁷⁵.

Recomandări pentru pacienții cu insuficiență cardiacă

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Betablocantele și IECA /BRA titrați corespunzător sunt indicați la pacienții cu NSTEMI-ACS și disfuncție VS sau fără semne de insuficiență cardiacă.	I	A	275
Inhibitorii aldosteronici, preferabil eplerenona sunt indicați la pacienții cu NSTEMI-ACS, disfuncție VS și insuficiență cardiacă.	I	A	275-277
La pacienții cu NSTEMI-ACS și disfuncție VS sau insuficiență cardiacă se recomandă revascularizarea, dacă aceasta se pretează.	I	A	209
Pacienții cu NSTEMI-ACS și disfuncție severă de VS ar trebui luați în considerare după o lună pentru terapie cu dispozitive (TRC și/sau ICD) adăugate la terapia medicamentoasă optimă când acestea sunt indicate.	IIa	B	275, 278

^a Clasa de recomandare

^b Nivel de evidență

^c Bibliografie

IECA=inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei; BRA=blocant de receptori ai angiotensinei; TRC=terapie de resincronizare cardiacă; ICD=defibrilator cardiac implantabil; VS=ventricul stâng; NSTEMI-ACS = sindrom coronarian acut fără supradenivelare de ST.

5.5.6 Greutate corporală extremă

Greutatea corporală scăzută este asociată cu un risc crescut de deces sau IM, și în special de sângerare, care este frecventă datorată dozării necorespunzătoare a medicamentelor antitrombotice²⁷⁹. Nivele normale ale creatininei la pacienții cu greutate corporală scăzută pot ascunde insuficiență renală, în special la pacienții vârstnici, fapt ce poate crește riscul de toxicitate sau efecte secundare a medicamentelor cu excreție renală. Prin urmare, se recomandă estimarea ClCr la pacienții cu greutate corporală scăzută și ajustarea dozelor de medicamente iv.

Deși obezitatea este asociată cu un risc crescut de evenimente coronariene, pacienții obezi cu NSTEMI-ACS au un prognostic intraspitalicesc și la 1 an mai bun, inclusiv risc mai scăzut de sângerare, fapt care a fost numit „paradoxul obezității”^{279,280}. Pacienții obezi au mai mulți factori de risc, dar sunt mai tineri. În general, acești pacienți au mai multe șanse de a primi tratament bazat pe dovezi, fapt care poate explica prognosticul mai bun²⁸⁰.

5.5.7 Boala coronariană non-obstrucivă

O proporție considerabilă de pacienți (~15%) cu NSTEMI-ACS au artere coronare normale sau leziuni non obstructive. Fiziopatologia NSTEMI-ACS nu este omogenă și mecanisme posibile includ: spasm coronarian (angină pectorală Prinzmetal), o placă intramurală complicată de tromboză acută cu recanalizare ulterioară, emboli coronarieni, și “sindromul X”.

La pacienții intenați cu suspiciune de NSTEMI-ACS, observarea de artere coronare normale sau aproape normale la angiografie ridică probleme asupra diagnosticului. Cu toate acestea, modificările de segment ST și eliberarea de biomarkeri la pacienții cu dureri toracice

tipice și artere coronare fără leziuni stenotice semnificative, pot fi datotare unei necroze adevărate, mai degrabă decât unor rezultate fals- pozitive. Aceasta tinde să fie mai frecventă la femei. Leziuni aterosclerotice relevante pot fi prezente chiar și în absența stenozei semnificative angiografic, deoarece pot să apară într-un mod difuz și să determine remodelare a peretelui arterial, în care peretele se îngroașă și se extinde spre exterior, fără a încălca în lumenul. Prognosticul acestor pacienți pare a fi mai bun decât cel al pacienților cu NSTEMI-ACS și ateroscleroză coronariană semnificativă, și prin urmare, necesită terapie optimă antitrombotică și prevenție secundară cu antiagregante plachetare și statine²⁸¹.

Angina variantă Prinzmetal este frecvent un sindrom nerecunoscut, caracterizat de durere toracică secundară ischemiei miocardice, care nu este precipitată de efort fizic sau stress emoțional, și este asociată cu supradenivelare tranzitorie de segment ST. Mecanismul patologic este spasmul unei artere coronare epicardice care poate să apară în zona stenozei severe, dar tipic apare la angiografie în zonele cu leziuni aterosclerotice minime. Pacienții cu angină variantă tind să fie mai tineri decât cei cu NSTEMI-ACS convențional și sunt frecvent mari fumători. Simptomele sunt frecvent severe și pot fi însoțite de sincopă. Atacurile de angina Prinzmetal tind să fie grupate între miezul nopții și 8 AM. Spasmul poate fi spontan sau provocat de acetilcolină, un test „presor la rece” sau hiperventilație. Terapia de bază pentru angina Prinzmetal este administrarea de antagoniști calcici, dovediți a fi eficienți în prevenția spasmului coronarian, singuri sau în combinație cu nitrații. Ei ar trebui prescriși în doza maximă tolerată.

Termenul de „sindrom X” este folosit pentru a descrie pacienții cu angină precipitată de efort, subdenivelare de segment ST la testele de efort și artere coronare fără leziuni angiografic. Durerea toracică poate crește ca frecvență sau intensitate, sau poate să apară în repaus. Pacienții se pot prezenta cu simptome tipice de angină instabilă. Prognosticul este de obicei excelent. Cauza reală a sindromului nu a fost stabilită, dar cel mai frecvent este asociată cu vasodilatație arterială insuficientă dependentă de endotelină, scăderea producției de oxid nitric, și creșterea sensibilității la stimularea simpatică. Există tot mai multe dovezi că acești pacienți au un răspuns crescut la durere. Deoarece prognosticul este excelent, cel mai important tratament este încurajarea pacientului și ameliorarea simptomatologiei, pentru care au fost dovediți a fi eficienți nitrații, betablo-cantele și antagoniștii calcici.

Sindromul de balonizare apicală (Cardiomiopatia Tako-Tsubo) se poate prezenta clinic ca și STEMI sau NSTEMI-ACS și este caracterizat prin artere coronare normale la angiografie, însoțite de akinezie apicală și uneori medioventriculară sau bazală, fără legătură cu distribuția unei artere coronare. Este mai frecvent la femei și apare tipic după un stress emoțional major. Disfuncția de VS este în general reversibilă în zile sau săptămâni.

În cazuri rare, NSTEMI-ACS cu coronarografie normală sau aproape normală este legată de embolie coronariană datorată fibrilației atriale sau flutterului atrial. Deoarece fibrilația atrială este des nerecunoscută clinic, frecvența acestui mecanism a NSTEMI-ACS poate fi subestimată.

5.5.8 Anemia

Anemia este asociată cu un prognostic mai prost (deces de cauză cardiovasculară, IM, sau ischemie recurentă), al întregului spectru de ACS⁶⁹. Dincolo de faza de spital, anemia persistentă sau agravată este asociată cu creșterea mortalității sau insuficiență cardiacă comparativ cu pacienții care nu au anemie sau au anemie ameliorată²⁸². Anemia este asociată cu mai multe co-morbidități, cum ar fi vârsta înaintată, diabetul zaharat, insuficiența renală și, de asemenea, cu condiții non-cardiovasculare (diateză hemoragică sau tumori maligne), care pot fi responsabile parțial pentru prognosticul negativ. Hemoglobina bazală s-a dovedit a fi un predictor independent al riscului de sângerare: cu cât hemoglobina este mai mică, cu atât crește riscul, atât pentru sângerările periprocedurale cât și pentru sângerările nelegate de proceduri²⁸³.

Recomandări la pacienții cu anemie

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Un nivel de bază scăzut al hemoglobinei este un predictor independent al riscului ischemic și de sângerare, și prin urmare, măsurarea hemoglobinei este recomandată pentru stratificarea riscului	I	B	69, 283
Transfuzia de sânge este recomandată doar în caz de compromitere hemodinamică sau hematocrit <25% sau hemoglobină <7 g/dl	I	B	287

^a Clasa de recomandare

^b Nivel de evidență

^c Bibliografie

Managementul pacienților cu NSTEMI-ACS și anemie este empiric. Este important să se identifice cauza anemiei, în special dacă este datorată sângerărilor oculte. O atenție specială ar trebui adresată terapiei antitrombotice. Utilizarea DES ar trebui restricționată datorită necesității de terapie duală antiplachetară pe termen lung. Indicația de angioplastie și locul puncției (abordare radială) trebuie strict apreciate pentru a evita pierderile

suplimentare de sânge^{284,285}. Transfuzia de masă eritocitară ar trebui administrată doar cu indicație strictă, deoarece există dovezi că transfuziile sunt asociate cu o creștere a mortalității la pacienții cu NSTEMI-ACS. Studii observaționale sugerează că transfuziile ar trebui evitate atâta timp cât hematocritul este >25% și anemia este bine tolerată²⁸⁶.

5.5.9 Sângerarea și transfuzia

Sângerarea este cea mai frecventă complicație non-ischemică observată în managementul NSTEMI-ACS, ca și în alte situații clinice cum sunt STEMI, PCI și chirurgia cardiacă. În documentul precedent³, importanța sângerării a fost abordată în detaliu, fapt confirmat și de studii noi. Prin urmare, acest document se va axa doar pe constatările noi.

Datorită lipsei unei definiții universal acceptate sângerării, frecvența sa reală este încă dificil de apreciat în studii și registre. „Definiția universală” a sângerării propusă de *Bleeding Academic Research Consortium* poate ajuta la aprecierea mai obiectivă a sângerării pe viitor²⁸⁸. În mod interesant, rata de sângerare observată în registre a scăzut în ultimii 7 ani, în ciuda utilizării mai frecvente a terapiilor farmacologice agresive cu dublă sau triplă terapie antiagregantă plachetară plus anticoagulate, și o creștere strategiilor invazive în scop diagnostic sau terapeutic²⁸⁹. Acest lucru poate indica faptul că medicii au devenit mai conștienți asupra riscului indus de sângerare în managementul ACS, și probabil și-au adaptat strategiile de management în consecință.

Indiferent de scala utilizată pentru aprecierea sângerărilor, multe rapoarte au confirmat asocierea dependentă de doză între sângerare și riscul de deces sau alte evenimente ischemice. Sângerarea majoră s-a dovedit a fi asociată cu o creștere de 4 ori a riscului de deces, o creștere de 5 ori a riscului de IM recurent, și o creștere de 3 ori a riscului de AVC la 30 de zile²⁹⁰. Aceste date au fost confirmate în analize ulterioare a studiului GRACE și în studii clinice cum sunt OASIS-5²⁹¹ și ACUTY²⁹². Sângerările minore pot de asemenea să influențeze prognosticul, deși într-o măsură mai mică.

Sângerarea a fost studiată extensiv în faza inițială a ACS (adică în primele 30 de zile), în timp ce riscul de sângerare indus de terapia antiagregantă plachetară de lungă durată (de la 30 de zile la sfârșitul urmăririi sau la 1 an) a fost mai puțin bine analizat. În studiul CURE¹¹¹ riscul de orice hemoragie majoră a fost 1,54% în grupul placebo și 2,01% în grupul cu clopidogrel în primele 30 de zile; respectiv de la 30 de zile până la 1 an a fost 1,18% pentru placebo și 1,75% pentru clopidogrel. În studiul TRITON, cu un protocol invaziv, rata sângerărilor

majoră a fost 1,23% pentru clopidogrel față de 1,71% pentru prasugrel din ziua 30 la 450 zile²⁹³. Nu sunt disponibile date corespondente din studiul PLATO. Nu a existat nicio diferență în rata globală a sângerărilor majore, dar a existat un exces treptat a sângerărilor majore non-CABG de-a lungul timpului cu un HR de 1,19 (95% CI 1,02–1,38; $P < 0,03$) la 1 an¹³².

Într-un context de boală vasculară stabilă, s-a observat aceeași creștere graduală a riscului de sângerare cu clopidogrel comparativ cu placebo, cu un HR de 1,88 (95% CI 1,45–2,45; $P = 0,001$) la un an de urmărire²⁹⁴. Astfel, riscul de sângerare este cel mai mare în primele 30 de zile, dar expunerea pe termen lung la terapia antiplachetară duce la o creștere persistentă a riscului de sângerare.

Predictorii independenți de sângerare majoră, stabiliți prin studii și registre, sunt caracteristicile de bază, în special vârsta, sexul feminin, istoricul de sângerare, hemoglobina bazală, diabetul și insuficiența renală. Scăderea funcției renale, în special un $\text{ClCr} < 60$ ml/min, are un impact major asupra riscului de sângerare. Modalitățile de tratament joacă de asemenea un rol major. Riscul de sângerare crește o dată cu numărul de medicamente antitrombotice folosite, incluzând anticoagulate, aspirină, inhibitori de receptori P2Y_{12} , și în mod special inhibitori de receptori ai GP IIb/IIIa, ca și utilizarea abordării femurale față de cea radială^{284,285}. În plus, doza excesivă de medicamente, frecvent la cei cu risc înalt cum sunt femeile, vârstnicii sau pacienții cu insuficiență renală, au un impact major asupra sângerărilor¹⁶⁸. Mai mult, combinația de dublă antiagregare plachetară și antivitamină K, frecvent indicată la pacienții cu ACS, are potențialul de a crește riscul de sângerare. Pentru scorurile de sângerare *vezi secțiunea 4.4*.

Mecanismul care mediază impactul negativ al sângerării asupra prognosticului rămâne neclar. Principala componentă a riscului este probabil necesitatea întreruperii tratamentului antiplachetar și antitrombotic la apariția sângerării, ducând la creșterea evenimentelor ischemice, în special tromboza de stent după PCI. În plus, deoarece factorii de risc pentru sângerare și evenimente ischemice se suprapun în mare măsură, este posibil ca pacienții cu risc ridicat să fie expuși la ambele riscuri și supuși la cele mai agresive strategii medicale și invazive. În registrul GRACE, creșterea riscului de sângerare o dată cu scăderea funcției renale este asociată de o creștere a riscului de deces. Această constatare a fost confirmată într-o analiză *post-hoc* a studiului OASIS-5, unde s-a arătat că riscul de sângerare e reflectat în creșterea riscului GRACE²⁹⁶. Prin urmare, apariția

de sângerare poate fi pur și simplu un factor precipitant pentru prognostic prost într-o populație deja fragilă. Alți factori pot să contribuie la creșterea riscului de deces la pacienții care sângerează, și anume consecințele hemodinamice ale sângerării, efectul potențial nociv al transfuziilor de sânge, și statusul protrombotic sau pro-inflamator declanșat de sângerare^{297,298}.

Managementul complicațiilor hemoragice

Prevenirea sângerării a devenit o țintă la fel de importantă ca și prevenția evenimentelor ischemice. Prin urmare, evaluarea riscului la pacienții cu NSTEMI-ACS trebuie să abordeze atât riscul trombotic cât și cel de sângerare. Prevenirea sângerării cuprinde alegerea de medicamente mai sigure, doză corespunzătoare (luându-se în considerare vârsta, sexul și ClCr), durata redusă de tratament antitrombotic, utilizarea unei combinații de antitrombotic și antiplachetar în conformitate cu indicațiile dovedite, precum și alegerea abordului radial față de cel femural în cazul în care este folosită o strategie invazivă²⁹⁹. Utilizarea de dispozitive de închidere vasculară și bivalirudină față de anticoagulantele convenționale plus inhibitori de receptori de GP IIb/IIIa, s-a dovedit a avea un impact favorabil asupra riscului de sângerare într-o analiză globală a datelor din studiile ACUTY și HORIZON³⁰⁰.

Sângerările gastro-intestinale alcătuiesc ~50% din toate evenimentele hemoragice spontane din timpul fazei inițiale a ACS. Astfel, inhibitorii de pompă de protoni sunt indicați în timpul fazei inițiale a ACS, în special la pacienții cu antecedente de sângerare gastro-intestinală sau ulcer peptic. Interacțiunea potențială dintre clopidogrel și omeprazol, dar mai puțin pentru alți inhibitori de pompă de protoni, nu pare să fie importantă din punct de vedere clinic (*a se vedea Secțiunea 5.2.2*).

Sângerările minore, dacă nu sunt persistente, nu necesită întreruperea tratamentului activ. Sângerările majore, cum ar fi cele gastrointestinale, retroperitoneale, intracraniene, sau alte pierderi de sânge severe necesită întreruperea și neutralizarea atât a tratamentului antiplachetar cât și a celui antitrombotic, în cazul în care hemoragia nu poate fi controlată prin intervenții specifice. Este posibil să nu fie necesară întreruperea tratamentului cu medicamente antitrombotice în cazul în care controlul complet al hemoragiei poate fi obținut prin măsuri locale. În practica clinică, riscul întreruperii medicamentelor antitrombotice trebuie să fie pus în balanță cu riscul unui eveniment trombotic, în special dacă pacientului i s-a implantat un stent.

HNF poate fi inhibată de o concentrație echimolară de sulfat de protamină. Sulfatul de protamină are un impact mai mic asupra neutralizării enoxaparinei și nu are niciun efect asupra fondaparinei sau bivalirudinei. Bivalirudina are un timp de înjumătățire foarte scurt, aceasta însemnând că neutralizarea ei poate să nu fie necesară. În cazul fondaparinei, factorul VIIa recombinant a fost recomandat, dar este asociat cu un risc crescut de complicații trombotice³⁰¹. Nu există un antidot cunoscut pentru a neutraliza antiagregantele plachetare cum sunt aspirina, clopidogrelul sau prasugrelul. Prin urmare, acțiunea lor poate fi neutralizată doar prin transfuzie de trombocite proaspete. Acest lucru este valabil și pentru ticagrelor la scurt timp (<3 zile) după întreruperea lui.

Inhibitorii de receptori de GP IIb/IIIa au proprietăți farmacologice diferite, important de luat în considerare atunci când se evaluează modalitățile de neutralizare. Moleculele mici (tirofiban și eptifibatidă) se leagă reversibil de receptor și sunt eliminate rapid pe cale renală, ceea ce înseamnă că o revenire a funcției plachetare normale poate fi de așteptată la 4-8 ore după întreruperea perfuziei. În cazul abciximabului, o revenire a funcției plachetare normale durează ~48 de ore după întreruperea acestuia.

Medicamentele antiagregante plachetare și / sau anticoagulante nu ar trebui să fie reintroduse până la obținerea controlului strict al hemoragiei minim 24 de ore.

Impactul transfuziei de sânge

Transfuzia de sânge are efecte negative (crește decesul și IM, cât și infecțiile pulmonare) în multe situații clinice, inclusiv ACS, PCI, chirurgia cardiacă și la pacienții în stare critică suferind de condiții acute^{286,298}. Mecanismele efectelor nocive ale transfuziilor de sânge sunt multifactoriale și în cea mai mare parte, dar nu numai, legate de depozitarea de sânge. Impactul negativ al transfuziilor de sânge asupra prognosticului depinde în mare măsură de valoarea minimă a hematocritului sau hemoglobinei la care sunt administrate transfuziile. Transfuzia de sânge are un impact favorabil dacă este administrată la valori ale hematocritului <25%, dar nu și peste această valoare^{286,298}. În acest sens, o politică restrictivă, cu o valoare trigger a hemoglobinei stabilită la 7 g/dl, și un nivel-țintă al hemoglobinei de 9-10 g/dl, s-a demonstrat a determina un prognostic mai bun decât o politică liberală de administrare a transfuziilor în îngrijirea pacienților acuti^{287,302}. La pacienții stabili hemodinamici se recomandă în momentul actual din ce în ce mai mult, ca transfuziile să fie luate în considera-

re doar pentru valori ale hemoglobinei bazale <7 g/dl, în timp ce la pacienții instabili hemodinamic nu există restricții.

Terapia cu fier și eritropoietină

Terapia cu fier este necesară în prezența anemiei asociată cu deficit de fier sau sângerare masivă. Tratamentul deficienței de fier constă în administrarea orală pe termen lung de suplimente de fier. Administrarea de fier iv poate fi utilizată dacă administrarea orală este prost tolerată. Administrarea concomitentă de eritropoietină sau derivați ai acesteia nu poate fi administrată în contextul de ACS, datorită riscului crescut de tromboză venoasă profundă, AVC și evenimente coronariene acute³⁰³.

Recomandări privind complicațiile hemoragice

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Este recomandată evaluarea riscului individual de sângerare pe baza caracteristicilor inițiale (prin folosirea scorurilor de risc), tipul și durata terapiei farmacologice.	I	C	83
Medicamentele, combinațiile terapeutice și procedurile non-farmacologice (accesul vascular) cunoscute pentru un risc scăzut de sângerare sunt indicate la pacienții cu risc înalt de sângerare.	I	B	196, 285, 299
Este indicată întreruperea și/sau neutralizarea atât a tratamentului anticoagulant cât și antiplachetar în caz de sângerări majore, dacă hemoragia nu poate fi controlată prin intervenții specifice hemostatice.	I	C	-
Co-medicația cu inhibitori de pompă de protoni și antitrombotice este recomandată la pacienții cu risc crescut de sângerare gastrointestinală.	I	B	125-127
Este de preferat ca sângerările minore să fie tratate fără întreruperea tratamentului activ.	I	C	-
Este recomandată întreruperea tratamentului antiplachetar și neutralizarea activității cu transfuzie de masă trombocitară, în funcție de tratament și severitatea sângerării.	I	C	-
Transfuzia de sânge poate avea efecte nefavorabile asupra prognosticului, trebuie considerată individual și nu este recomandată la pacienții stabili hemodinamic cu hematocrit $>25\%$ sau hemoglobină >7 g/dL	I	B	287, 298
Eritropoietina nu este indicată ca tratament al anemiei sau sângerării.	III	A	303

^a Clasa de recomandare

^b Nivel de evidență

^c Bibliografie

5.5.10 Trombocitopenia

Trombocitopenia poate apărea în timpul tratamentului NSTEMI-ACS. Trombocitopenia este definită ca o scădere a numărului de trombocite $<100000/\mu\text{L}$ sau scăderea cu $>50\%$ de la valoarea inițială. Trombocitopenia este considerată a fi moderată dacă numărul de trombocite este între 20 000 și 50 000/ μL și severă dacă este $<20\,000/\mu\text{L}$.

În contextul ACS, există două tipuri principale de trombocitopenie indusă medicamentos: trombocitopenia indusă de heparină și trombocitopenia indusă de

inhibitorii de receptori de GP IIb/IIIa, cu un prognostic diferit pentru fiecare tip. Informații complete despre fiecare tip de trombocitopenie pot fi găsite în ghidurile precedente³.

HIT trebuie suspectată când există o scădere de $>50\%$ a numărului de trombocite sau o scădere $<100000/\mu\text{L}$. Apare la până la 15% din pacienții tratați cu HNF, este mai puțin frecventă în cazul HGMM și nu apare sub fondaparină. Întreruperea imediată a tratamentului cu HNF sau HGMM este obligatorie în momentul în care se suspectează HIT. Trebuie introdusă terapia alternativă antitrombotică, chiar în absența complicațiilor trombotice. Heparinoidale, cum este danaparoida sodică, pot fi utilizate, deși au fost observate in vitro reacții de cross-over cu HNF și HGMM, dar aparent fără a cauza tromboză. Alternativa este reprezentată de folosirea de inhibitori direcți ai trombinei, cum sunt argatroban, hirudina sau derivați, care nu au risc de trombocitopenie și fac posibilă obținerea unei activități antitrombotice susținute și controlabile, care poate fi monitorizată prin APTT, dar răspunsul în funcție de doză este non-linear și se aplatizează la doze mari. Fondaparina are de asemenea potențial de a fi folosită în aceste situații, ea având un efect antitrombotic potent, fără nicio reacție de cross-over cu trombocitele; cu toate acestea, nu este aprobată cu această indicație.

Recomandări privind trombocitopenia

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Este indicată întreruperea imediată a inhibitorilor receptorilor GP IIb/IIIa și/sau heparinei (HNF sau HGMM) în caz de trombocitopenie semnificativă ($<100000/\mu\text{L}$ sau scăderea cu $>50\%$ a numărului de plachete) ce are loc în timpul tratamentului.	I	C
Trombocitopenia severă ($<10000/\mu\text{L}$) indusă de inhibitorii de receptori ai 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 indicată în cazul HIT suspectat sau documentat. În cazul complicațiilor trombotice, anticoagularea poate fi realizată prin IDT.	I	C
Pentru prevenția HIT se recomandă utilizarea anticoagulantelor fără risc de TIH, cum ar fi fondaparina sau bivalirudina, sau prin prescrierea de scurtă durată a heparinei (HNF sau HGMM)-dacă aceste sunt alese ca și anticoagulant.	I	C

^a Clasa de recomandare

^b Nivel de evidență

IDT=inhibitori direcți de trombină; GP=glicoproteină; TIH=trombocitopenie indusă de heparină; HGMM= heparină cu greutate moleculară mică; HNF=heparină nefracționată.

Trombocitopenia indusă de inhibitorii de receptori de GP IIb/IIIa s-a raportat în trialurile clinice cu o frecvență de la 0,5% la 5,6%, în funcție de compusul utilizat. Trombocitopenia severă datorată inhibitorilor de receptori de GP IIb/IIIa poate rămâne asimptomatică, exprimându-se doar prin sângerări mici la locul de puncție sau cu alte localizări. Sângerările majore sunt rare, dar au risc vital. Este recomandat ca la toți paci-

enții 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 $<10\,000/\mu\text{l}$, este recomandată întreruperea inhibitorilor GP IIb/IIIa, ca și a HNF sau a enoxaparinei. Transfuziile plachetare sunt indicate în caz de sângerare. A fost susținută de asemenea suplimentarea cu fibrinogen, prin administrare de plasmă proaspătă congelată sau crio-precipitat, singure sau în combinație cu transfuzie plachetară.

5.6 Managementul pe termen lung

Prevenția secundară este de o importanță capitală, deoarece evenimentele ischemice continuă să fie într-o proporție ridicată după faza acută. Într-o bază de date, din 16 321 pacienți cu ACS, 20% dintre toți pacienții au fost respitalizați și 18% dintre bărbați și 23% din femeile cu vârsta mai mare de 40 ani au murit în timpul primului an de după evenimentul ischemic³⁰⁴.

În acest context, prevenția secundară are un impact major asupra rezultatul pe termen lung. Managementul pe termen lung după NSTEMI-ACS a fost descris în detaliu în versiunea anterioară a ghidului și acest lucru rămâne valid³. În plus, recomandări detaliate privind prevenția secundară au fost descrise pe larg în ghidurile ESC privind prevenirea bolilor cardiovasculare în practica clinică²⁵².

Ghidurile ESC se adresează tuturor pacienților la risc pentru boli cardiovasculare sau cu boli cardiovasculare evidente. Prezența bolii cardiovasculare plasează un pacient în grupul de risc ridicat. Ghidul aparținând Colegiului American de Cardiologie (AHA/ACC) privind prevenția secundară se adresează pacienților pe grupe după un eveniment cardiac acut (de exemplu, prevenția secundară)³⁰⁵. Această secțiune se va concentra, prin urmare, numai pe noile evoluții în domeniu. Pentru informații mai detaliate, consultați documentul mai sus menționat.

Pentru obiective specifice în prevenirea secundară și tratamentul factorilor de risc cardiovascular vă rugăm să consultați tabelul prevăzut în Addenda on-line (www.escardio.org/guidelines).

Toate măsurile și tratamentele cu eficacitate dovedită în prevenirea secundară ar trebui să fie puse în aplicare: schimbarea stilului de viață, controlul factorilor de risc, precum și prescripția medicală a claselor farmacologice cu o eficacitate dovedită, și anume aspirina, inhibitori ai receptorilor P2Y₁₂, betablocante, statine, inhibitori ai ECA sau ARBs și eplerenonă.

Recent, s-a demonstrat că pacienții cu NSTEMI și fără creștere a biomarkerilor cardiaci (angina pectorală instabilă) sunt mai puțin probabil să primească trata-

ment conform ghidului în ceea ce privește prevenția secundară în raport cu pacienții NSTEMI⁵⁹. Ar trebui subliniat, prin urmare, că nu toți pacienții cu ACS beneficiază în totalitate de prevenție secundară.

Înscrierea într-un program de reabilitare cardiacă de prevenire/prevenție secundară poate îmbunătăți compliancea pacientului la tratamentul medical și este recomandat pentru pacienții cu mulți factori de risc modificabili și de asemenea la pacienții cu risc moderat – crescut unde este justificată respectarea recomandărilor ghidului.

Beneficiul asociat măsurilor de prevenție secundară a fost documentat în studiul OASIS-5. În acest studiu, pacienții cu NSTEMI-ACS au fost încurajați să adere la o dietă sănătoasă, activitatea fizică regulată, și la renunțarea la fumat 30 de zile după debutul simptomelor. Pacienții care au aderat la ambele diete și la exercițiu fizic au prezentat un RRR de 54% pentru IM, accident vascular cerebral, sau deces (OR 0,46; 95% CI 0,38-0,57; P, 0,0001), cât și pentru cei care au renunțat la fumat - RRR de 43% pentru IM (OR 0,57; 95% CI 0,36-0,89; P = 0,0145)³⁰⁶.

Alte două studii au confirmat faptul că implementarea măsurilor de prevenție secundară după ACS salvează cel puțin același număr de vieți ca tratamentul administrat în faza acută^{307,308}. Inhibitorii ai ECA și ARBs au un rol bine stabilit în prevenția secundară^{309,310} și sunt indicați în special la pacienții cu fracție de ejeție a VS redusă. La pacienții cu intoleranță la ACE, un ARB este o alternativă recomandată, și telmisartan s-a dovedit a fi non-inferior ramiprilului într-un studiu de mare amploare, cu mai puține efecte secundare decât cu ACE³¹¹. Combinații de inhibitori ai ECA și ARBs nu sunt, în general, recomandate. Administrarea ARBs trebuie să se aplice după aceleași recomandări ca și în cazul inhibitorilor enzimei de conversie la pacienții cu NSTEMI-ACS recent.

Antagoniștii de aldosteron, și anume eplerenonă, s-au dovedit că reduc mortalitatea cardiovasculară după infarctul miocardic la pacienții cu fracție de ejeție a VS redusă (FEVS $\leq 35\%$), chiar și la pacienții oligosimptomatici²⁷⁷. Prin urmare, aceste rezultate pot fi, de asemenea, extrapolate la pacienții cu NSTEMI-ACS cu FEVS redusă.

Statinele sunt recomandate pentru toți pacienții cu NSTEMI-ACS (în absența contraindicațiilor), indiferent de nivelul de colesterol, inițiat devreme (în termen de 1-4 zile) după internare, cu scopul de a atinge niveluri ale LDL-colesterol de $<2,6\text{ mmol/L}$ ($<100\text{ mg/dl}$). Aceasta se bazează pe o serie de trialuri cu atorvastatină și pravastatină. O meta-analiză cu administrarea

statinelor precoce nu au evidențiat beneficii în ceea ce privește prognosticul în primele 4 luni³¹². Cu toate acestea, la urmărirea pacienților pe termen lung de peste 2 ani, s-a observat o reducere cu 19% a deceselor și a evenimentelor cardiovasculare ce a putut fi demonstrată. Mai mult, reducerea evenimentelor fost demonstrată prin reducerea nivelurilor de LDL-C la $<1,81 \text{ mmol/L}$ ($<70 \text{ mg/dl}$)³¹³.

Recomandări de tratament în prevenția secundară (a se vedea recomandările separate pentru tratamentul antitrombotic)

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b	Ref ^c
β - blocantele sunt recomandate la toți pacienții cu FEVS redusă (FEVS ≤ 40%)	I	A	314
Inhibitori ai ECA sunt indicați în mai puțin de 24 de ore la toți pacienții cu FEVS ≤ 40% și la pacienții cu insuficiență cardiacă, diabet zaharat, hipertensiune arterială, sau IRC, dacă nu sunt contraindicați	I	A	315,316
Inhibitori ECA sunt recomandați tuturor pacienților pentru a preveni evenimentele ischemice, în special agenții terapeutici și dozele cu eficacitate dovedită.	I	B	309,310
ARBs sunt recomandați pentru pacienții care nu tolerează la inhibitorii ACE, în special agenții terapeutici și dozele cu eficacitate dovedită.	I	B	311,317
Antagoniști de aldosteron (eplerenona) sunt indicați la pacienții după IM, care sunt deja tratați cu inhibitorii ai ECA și β-blocante și care au o FEVS ≤ 35% și diabet zaharat sau insuficiență cardiacă, fără insuficiență renală semnificativă [creatinina serică > 221 micromol / L (> 2,5 mg / dl) pentru bărbați și > 177 micromol / L (> 2,0 mg / dl) pentru femei] sau hiperkaliemia.	I	A	276,277
Terapie cu statine cu țintă a LDL-C <1,8 mmol / L (<70 mg / dl) inițiată precoce după admitere este recomandată.	I	B	313

^a Clasa de recomandare.

^b Nivel de evidență.

^c Referințe bibliografice.

ACE = inhibitorii enzimei de conversie; ARBs = blocant al receptorilor de angiotensină;

IRC = boală cronică de rinichi; LDL-C=cholesterol LDL;

VS = ventricul stâng; FEVS=fracție de ejeție a ventriculului stâng; IM infarct miocardic.

Tabelul II. Măsurile de performanță la pacienții cu NSTEMI

• Utilizarea de aspirină
• Utilizarea clopidogrelului / prasugrel / ticagrelor
• Utilizarea de HNF / enoxaparină / fondaparinux / bivalirudină
• β-blocant la externare la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă
• Utilizarea de statine
• Utilizarea de inhibitor ECA sau ARB
• Utilizarea procedurilor invazive precoce la pacienții cu risc intermediar și înalt
• Oprirea fumatului/ Sfaturi / consiliere
• Înscrierea într-un program de prevenție secundară / Program de reabilitare cardiacă

ACE = inhibitorii enzimei de conversie; ARB = blocant al receptorilor de angiotensină; VS = ventricul stâng; NSTEMI = infarct miocardic fără supradeneclare de ST; HNF = heparină nefracționată.

Doza pentru a obține un beneficiu maxim pare ridicată (de exemplu, de 80 mg atorvastatină). Efectul pare a fi independent și, în plus față se adaugă efectul anti-inflamator (reducerea hs PCR) de către statine. Nu este cert cunoscut dacă rezultatele obținute cu atorvastatină și pravastatină reprezintă un efect de clasă.

6. MĂSURI DE PERFORMANȚĂ

Variațiile în aplicarea de strategiilor bazate pe dovezi sunt asociate cu diferențe în ceea ce privește prognosticul. Mai multe registre mari au arătat deficiențe în tratamentul pacienților NSTEMI în comparație cu recomandările de la ghidurile contemporane. Subutilizarea tratamentelor bazate pe dovezi este comun. Aderența la ghiduri a fost corelată cu îmbunătățirea prognosticului pacientului cu ACS, inclusiv reducerea mortalității³¹⁸. Astfel, prioritatea trebuie să fie acordată îmbunătățirii adoptării de ghiduri bazate pe dovezi.

Balanța risc/ beneficiu în ceea ce privește tratamentul recomandat în termeni de NNT poate fi evaluată după cum este descris în **Figura 4**. Monitorizarea continuă a indicatorilor de performanță este puternic încurajată pentru a spori calitatea tratamentului și pentru a minimiza variațiile nejustificate în îngrijirea bazată pe dovezi. Aplicarea consecventă de terapii bazate pe dovezi solide (**Figura 4**) pot avea efecte importante asupra sănătății vieții reale comparative cu cele observate în populații selectate în trialuri, în special când au fost implementate mai multe modalități eficiente de tratament. Astfel de programe au fost implementate cu succes în mai multe țări, inclusiv Suedia [*Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive care Admissions* (RIKS-HIA) registry], Marea Britanie [*Myocardial Infarction National Audit Project* (MINAP) registry], Germania, Italia, și Israel pe o bază regională, sau în programe intermitente în multe alte țări. Aceste programe de măsuri de performanță sunt, de asemenea, propuse și dezvoltate de ESC prin Registrul ACS prin Programul *Euro Heart Survey*. Cei mai utili indicatori de performanță pentru monitorizarea și îmbunătățirea standardelor de îngrijire în NSTEMI sunt enumerate în **Tabelul 11**.

Recomandări pentru indicatorii de performanță

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Dezvoltarea de programe regionale și /sau naționale pentru a măsura indicatori de performanță sistematic și să ofere un feedback este recomandată.	I	C

^a Clasa de recomandare.

^b Nivel de evidență.

7. STRATEGIA DE MANAGEMENT

Această secțiune rezumă etapele de diagnosticare și de tratament discutate în detaliu în secțiunile anterioare și subliniază elementele cheie. Acest lucru permite standardizarea consultului clinic și, prin urmare îmbunătățește calitatea asistenței medicale. Cu toate acestea, pot exista abateri de la strategia propusă deoarece NSTE-ACS cuprinde un spectru heterogen de pa-

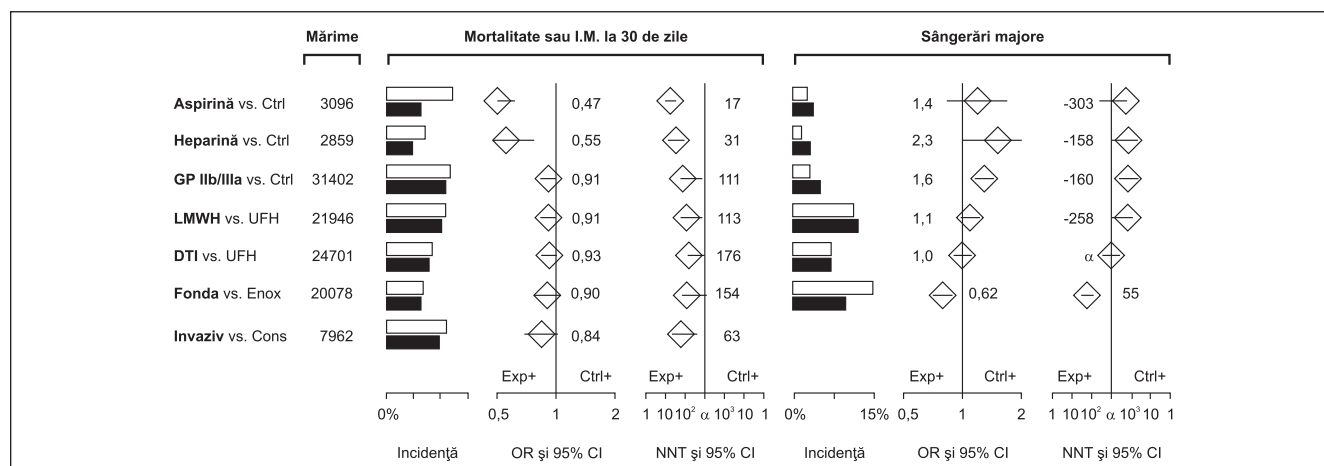


Figura 4. Beneficiile și riscurile pentru diferitele modalități de tratament. CI=interval de încredere; Cons= conservatoare; Ctrl =de control; DTI = inhibitor direct al trombinei; Enox = enoxaparină; Exp + = terapie experimentală; Fonda = fondaparinux; GP = glicoproteina; HGMM = heparina cu greutate moleculară mică; IM = infarct miocardic; NNH = numere necesare pentru a face rău; NNT= numere necesare pentru a fi tratate; OR= odds ratio; HNF = heparină nefracționată.

cienți cu niveluri diferite de risc în ceea ce privește de decesul, IM, sau recurența IM. Pentru fiecare pacient, medicul trebuie să ia o decizie individuală, ținând cont de anamneza pacientului (co-morbidități, vârstă etc.), condiția lui /ei clinică, rezultatele evaluării inițiale și posibilitățile farmacologice și non-farmacologice de tratament disponibile.

Prima etapă: evaluarea inițială

Durerea toracică sau disconfortul sugestiv de ACS așa cum a fost descris în Secțiunea 3.1 va fi simptomul care îndrumă pacientul spre consultație medicală sau spitalizare. Pacientul cu ACS fără supradenivelare de segment ST suspectat trebuie evaluat în spital și examinat imediat de un medic calificat. Unitățile specializate în îngrijirea coronariană oferă cea mai bună urmărire a pacienților⁴⁷.

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

- caracteristicile durerii toracice și simptomele orientate în funcție de examinarea clinică;
- evaluarea probabilității bolii cardiace ischemice (ex. vârstă, factorii de risc, IM anterior, CAGB, PCI);
- ECG (modificări ale segmentului 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:

- ACS cu supradenivelare de segment ST
- ACS fără supradenivelare de segment ST
- ACS (extrem de) improbabil

Tratamentul pacienților cu ACS fără supradenivelare de segment ST este acoperit în respectivul ghid². Evaluarea ACS improbabil trebuie făcută cu precauție și numai când o altă explicație este evidentă (ex. traumatism toracic). Măsurile inițiale de tratament sunt sumarizate în **Tabelul 12**. Recoltarea analizelor la sosirea pacientului în spital și rezultatele acestora în mai puțin de 60 minute ar fi a doua etapă în strategia de evaluare. Aceste teste sanguine inițiale trebuie să includă: troponina T sau I, creatinina, hemoglobin, glicemia și formula leucocitară. După încadrarea în categoria de ACS fără supradenivelare de segment ST se va trece la a doua etapă de validare a diagnosticului și de evaluare a riscului.

Tabelul 12. Măsurile inițiale de tratament

Oxygen	4-8 l/min dacă saturația de oxigen este <90%
Nitrati	Sublingual sau intravenos (atenție că tensiunea arterială sistolică a să nu fie <90 mmHg)
Morfina	3-5 mg intravenos sau subcutanat, depinzând de severitatea durerii

A doua etapă: confirmarea diagnosticului și evaluarea riscului

După ce pacientul este încadrat în grupul NSTEMI-ACS, se va fi inițiat tratamentul antitrombotic intravenos și oral în conformitate cu **Tabelul 13**. Conduita va fi bazată pe următoarele informații/date:

- Răspunsul la tratamentul antianginos.
- Analize de rutină, în special troponina (la prezentare și după 6-9 ore) și ceilalți markeri în

acord cu diagnosticul (ex. D-dimeri, BNP, NT-proBNP), în cazul în care testul troponinei înalt sensitive este disponibil, atunci protocolul rapid (3h) poate fi aplicat (**Figura 5**).

- Repetarea sau monitorizarea continuă a segmentului ST (când este posibil)
- Evaluarea scorului de risc (scorul GRACE).
- Ecocardiografia
- Opțional: radiografia cord-pulmon, CT, IRM, sau imagistica nucleară pentru diagnosticul diferențial (ex. disecție de aortă, embolism pulmonar etc.)
- Evaluarea riscului de sângerare (scorul CRUSADE)

Pe parcursul acestei etape, alte diagnostice pot fi confirmate sau excluse, cum ar fi anemia, embolismul pulmonar, și anevrismul de aortă (vezi **Tabelul 4, secțiunea 3.3**).

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, sau anticoagulante) este importantă, în funcție de doza de medicament și de abordul vascular în cazul efectuării angiografiei coronariene. În acest context, o atenție deosebită trebuie acordată disfuncției renale, prezentă mai frecvent în rândul pacienților vârstnici și a pacienților diabetici.

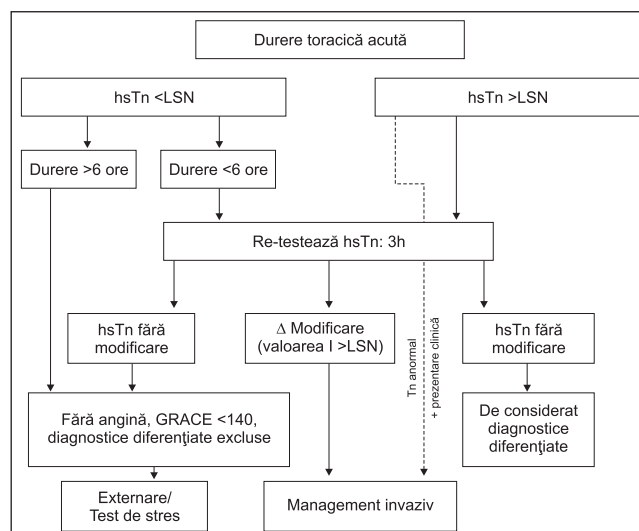


Figura 5. Protocol rapid al ACS utilizând troponina cu înaltă sensibilitate. GRACE, GRACE=Registrul global de evenimente coronariene acute; hsTn=troponina cu înaltă sensibilitate; LSN = limita superioară a valorii normale (percentila 99). Δ schimbare- creșterea valorii troponinei, depinde de analiza (a se vedea secțiunile 3.2.3. și 4.3). La sfârșitul acestei etape, decizia trebuie să se stabilească dacă pacientul ar trebui să meargă la cateterism cardiac (Figura 6).

Opțiunile farmacologice sunt sumarizate în **Tabelul 13**.

A treia etapă: strategia invazivă

Cateterismul cardiac urmat de revascularizare s-a dovedit a preveni ischemia recurentă și/sau să îmbunătățească prognosticul pe termen lung. Mai mulți factori de risc (creșterea troponinei, diabetul zaharat, subdenivelarea de segment ST, insuficiența renală etc.) au fost identificați pentru a prezice beneficiul pe termen lung în ceea ce privește strategia invazivă. În funcție de scorul de risc timpul până la evaluarea invazivă trebuie cântărit conform celor patru categorii (**Figura 6**):

- strategia invazivă (<72 ore)
 - invazivă de urgență (<120 minute)
 - invazivă precoce (<24 ore)

Tabelul 13. Măsuri terapeutice atunci când diagnosticul de ACS pare probabil

Aspirina	Doza inițială de 150-300 mg formula non-enterică, urmată de 75-100 mg/zi (administrarea intravenoasă este acceptată)
Inhibitor P2Y ₁₂	Doza de încărcare a ticagrelor sau a clopidogrelului*
Anticoagulante	Diferite opțiuni dependente de strategia aleasă: - Fondaparinux 2,5 mg/zi subcutanat - Enoxaparina 1 mg/kg de 2 ori/zi subcutanat - 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 controlul aPTT x 1,5-2,5 - Bivalirudina este indicată doar la pacienții planificați pentru strategie invazivă
β-Blocante oral	Dacă există tahicardie sau hipertensiune fără semne de insuficiență cardiacă

aPTT = timpul parțial de tromboplastină activată; UI = unități internaționale; iv = intravenos; HNF = heparină nefracționată.

aPrasugrel nu este menționat ca și tratament medical aprobat înainte de strategia invazivă, numai după angiografie atunci când anatomia coronariană este cunoscută.

- strategia conservatoare

Timpul optim până la evaluarea invazivă depinde de profilul de risc al pacientului și poate fi evaluat prin mai multe variabile.

Strategia invazivă de urgență (<120 minute de la primul contact medical)

Strategia invazivă de urgență ar trebui aplicată pacienților cu risc foarte înalt.

Acești pacienți sunt caracterizați de:

- angină refractară (presupunând IM fără supradenivelare de ST)
- angina recurentă în ciuda tratamentului anti-anginos 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).

Inhibitorii de glicoproteina IIb/IIIa (eptifibatide sau tirofiban) pot fi considerați la acești pacienți simptomatici până la efectuarea cateterismului. O listă a tratamentului antitrombotic înainte de PCI este prezentat în **Tabelul 14**.

Strategie invazivă de urgență (<24 de ore de la primul contact medical)

Mulți pacienți răspund inițial la tratamentul anti-anginos, dar prezintă risc crescut și necesită angiografie, urmată de revascularizare. Pacienții cu risc ridicat identificați printr-un scor de risc GRACE >140 și/sau prezența a cel puțin un criteriu de risc ridicat (**Tabelul 9**) trebuie să efectueze evaluarea invazivă în termen de mai puțin de 24 h.

Strategia invazivă precoce (<72 ore după primul contact medical)

La pacienții cu scor de risc mai mic, conform cu **Tabelul 9**, și fără recurența simptomelor, angiografia poate fi efectuată într-o fereastră de timp de 72 h. Astfel, pacienții ar trebui să se supună evaluării electivă invazive la prima evaluare, în funcție de circumstanțele locale.

Strategia conservatoare (cu sau fără angiografie electivă)

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

- fără recurența durerii toracice
- fără semne de insuficiență cardiacă

- fără modificări la ECG inițial sau ECG ulterior (6-9 h)
- fără creșterea troponinei (la admitere și la 6-9 h)
- fără ischemie inductibilă

Riscul scăzut este asociat cu un scor de risc (vezi secțiunea 4.4) care suportă o terapie conservatoare. Managementul acestor pacienți se suprapune cu evaluarea bolii cardiace stabile³¹⁹. După externare, un test de stress miocardic pentru inducerea ischemiei este util în luarea deciziilor ulterioare și în scopul evaluării necesității angiografiei electivă.

A patra etapă: modalități de revascularizare

Dacă angiografia arată ateromatoză și nu stenoze coronariene critice, pacientul va primi terapie medicamentoasă. Diagnosticul de ACS 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 ACS fără supradenivelare de segment ST.

Recomandările pentru revascularizare în ACS fără supradenivelare de segment ST sunt similare cu cele pentru procedurile de revascularizare electivă. 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 în acord cu protocoalele instituționale realizate de Heart Team. Abordarea secvențială utilizând PCI cu stent pe vasul incriminat urmată de CAGB electiv poate fi avantajoasă la unii pacienți. Tratamentul anticoagulant nu ar trebui schimbat în timpul PCI. La pacienții tratați anterior cu fondaparinux, HNF ar trebui adăugată înaintea PCI. Inhibitorii de glicoproteina IIb/IIIa pot fi considerați dacă avem troponina crescută sau în prezența trombului angiografic.

Dacă este planificat CAGB, inhibitorii de P2Y₁₂ ar trebui întreruși, dacă condiția clinică și leziunile angiografice permit. Dacă leziunile angiografice nu permit opțiuni de revascularizare, datorită întinderii leziunilor și/sau *run-off* distal precar, ar trebui intensificat tratamentul medical și ar trebui instituite măsuri de prevenție secundară.

A cincea etapă: extrenarea și managementul postexternare

Deși în ACS fără supradenivelare de segment ST cele mai multe evenimente adverse apar în perioada pre-

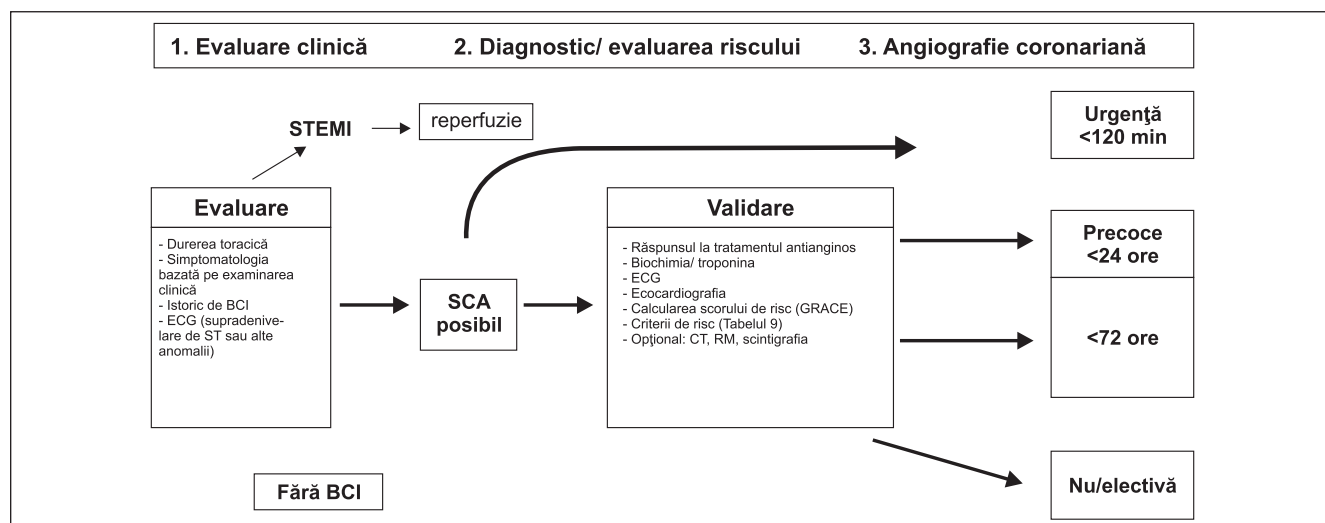


Figura 6. Algoritm de management al pacienților cu ACS. ACS = sindrom coronarian acut; BCI = boala cardiacă ischemică, CT = computer tomograf, ECG, electrocardiogramă; GRACE = *Global Registry of Acute Coronary Events*; RM = rezonanță magnetică; STEMI = infarct miocardic cu supradenivelare de ST

coce, riscul de IM sau mortalitate rămâne ridicat încă câteva luni. Pacienții revascularizați precoce au un risc mic (~2,5%) de a dezvolta aritmii amenințătoare de viață, 80% apărând în primele 12 ore de la instalarea simptomelor³²⁰. Astfel, monitorizarea pacienților mai mult de 24-48 ore nu este justificată. Pacienții cu NSTEMI-ACS trebuie să fie spitalizați pentru cel puțin 24 de ore după stentarea cu succes pe vasul incriminat.

Modificarea agresivă a factorilor de risc ar trebui realizată la toți pacienții diagnosticați cu ACS fără supradenivelare de segment ST (vezi secțiunea 5.6).

Înscrierea pacientului într-un program de reabilitare cardiacă după externare poate crește aderența pacientului la tratamentul medical și îl poate susține în modificarea factorilor de risc. O listă a măsurilor necesare la externarea din spital este prezentată în **Tabelul 15**.

Mulțumiri

Suntem recunoscători Dr. Sebastian Szardien pentru neprețuitul sprijin și asistență editorială în timpul pregătirii acestui manuscris.

Referințe bibliografice

- Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1498–1504.
- Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, Filippatos G, Fox K, Huber K, Kastrati A, Rosengren A, Steg PG, Tubaro M, Verheugt F, Weidinger F, Weis M. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29:2909–2945.
- Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, Fox KA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;28:1598–1660.
- Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010;362:2155–2165.
- Fox KA, Eagle KA, Gore JM, Steg PG, Anderson FA. The Global Registry of Acute Coronary Events, 1999 to 2009—GRACE. *Heart* 2010;96:1095–1101.
- Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafrici A, Cavallini C, Melandri G, Thompson TD, Vahanian A, Ohman EM, Califf RM, Van de Werf F, Topol EJ. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999;281:707–713.
- Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G, Gitt A, Hasdai D, Hasin Y, Marrugat J, Van de Werf F, Wallentin L, Behar S. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin 2004. *Eur Heart J* 2006;27:2285–2293.
- Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, Gerdes JC, Jensen T, Gotzsche LB, Nielsen TT, Andersen HR. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J* 2005;26:18–26.
- Hamm CW, Mo'Ilmann H, Bassand JP, Van de Werf F. Acute coronary syndrome. In: Camm AJ, Lu'scher TF, Serruys PW, eds. *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2009.
- Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, Mehran R, McPherson J, Farhat N, Marso SP, Parise H, Templin B, White R, Zhang Z, Serruys PW. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;364:226–235.
- Campeau L. Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976;54:522–523.
- van Domburg RT, van Miltenburg-van Zijl AJ, Veerhoek RJ, Simoons ML. Unstable angina: good long-term outcome after a complicated early course. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1534–1539.
- Canto JG, Fincher C, Kiefe CI, Allison JJ, Li Q, Funkhouser E, Centor RM, Selker HP, Weissman NW. Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2002;90:248–253.
- Culic V, Eterovic D, Miric D, Silic N. Symptom presentation of acute myocardial infarction: influence of sex, age, and risk factors. *Am Heart J* 2002;144:1012–1017.
- Brieger D, Eagle KA, Goodman SG, Steg PG, Budaj A, White K, Montalescot G. Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Chest* 2004;126:461–469.

16. Lev EI, Battler A, Behar S, Porter A, Haim M, Boyko V, Hasdai D. Frequency, characteristics, and outcome of patients hospitalized with acute coronary syndromes with undetermined electrocardiographic patterns. *Am J Cardiol* 2003;91:224–227.
17. Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, Chen AY, Pollack CV Jr., Kirk JD, Smith SC Jr., Gibler WB, Ohman EM, Blomkalns AL, Newby LK, Hochman JS, Peterson ED, Roe MT. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram 10 min after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). *Am J Cardiol* 2006;97:437–442.
18. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Apple FS, Galvani M, Katus HA, Newby LK, Ravkilde J, Chaitman B, Clemmensen PM, Dellborg M, Hod H, Porela P, Underwood R, Bax JJ, Beller GA, Bonow R, Van der Wall EE, Bassand JP, Wijns W, Ferguson TB, Steg PG, Uretsky BF, Williams DO, Armstrong PW, Antman EM, Fox KA, Hamm CW, Ohman EM, Simoons ML, Poole-Wilson PA, Gurfinkel EP, Lopez-Sendon JL, Pais P, Mendis S, Zhu JR, Wallentin LC, Fernandez-Aviles F, Fox KM, Parkhomenko AN, Priori SG, Tendera M, Voipio-Pulkki LM, Vahanian A, Camm AJ, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellems I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Widimsky P, Zamorano JL, Morais J, Brener S, Harrington R, Morrow D, Lim M, Martinez-Rios MA, Steinhilber S, Levine GN, Gibler WB, Goff D, Tubaro M, Dudek D, Al-Attar N. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2007;116:2634–2653.
19. Okamoto K, Takano M, Sakai S, Ishibashi F, Uemura R, Takano T, Mizuno K. Elevated troponin T levels and lesion characteristics in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2004;109:465–470.
20. Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Czyz E, Bickel C, Baldus S, Warnholtz A, Frohlich M, Sinning CR, Eleftheriadis MS, Wild PS, Schnabel RB, Lubos E, Jachmann N, Genth-Zotz S, Post F, Nicaud V, Tiret L, Lackner KJ, Munzel TF, Blankenberg S. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;361:868–877.
21. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, Biedert S, Schaub N, Buerge C, Potocki M, Noveanu M, Breidthardt T, Twerenbold R, Winkler K, Bingisser R, Mueller C. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 2009;361:858–867.
22. Giannitsis E, Becker M, Kurz K, Hess G, Zdunek D, Katus HA. High-sensitivity cardiac troponin T for early prediction of evolving non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with suspected acute coronary syndrome and negative troponin results on admission. *Clin Chem* 2010;56:642–650.
23. Weber M, Bazzino O, Estrada J, N, Miguel R, Salzberg S, Fuselli JJ, Liebetrau C, Woelken M, Moellmann H, Nef H, Hamm C. Improved diagnostic and prognostic performance of a new high-sensitive troponin T assay in patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2011;162:81–88.
24. Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, Christophi CA, Rice MM, Jablonski KA, Tjora S, Domanski MJ, Gersh BJ, Rouleau JL, Pfeffer MA, Braunwald E. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;361:2538–2547.
25. de Lemos JA, Drazner MH, Omland T, Ayers CR, Khera A, Rohatgi A, Hashim I, Berry JD, Das SR, Morrow DA, McGuire DK. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *JAMA* 2010;304:2503–2512.
26. Otsuka T, Kawada T, Ibuki C, Seino Y. Association between high-sensitivity cardiac troponin T levels and the predicted cardiovascular risk in middle-aged men without overt cardiovascular disease. *Am Heart J* 2010;159:972–978.
27. Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, Venge P, Collinson P, Lindahl B, Giannitsis E, Hasin Y, Galvani M, Tubaro M, Alpert JS, Biasucci LM, Koenig W, Mueller C, Huber K, Hamm C, Jaffe AS. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2010;31:2197–2204.
28. Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, Herzog CA. Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease. *Circulation* 2002;106:2941–2945.
29. Aviles RJ, Askari AT, Lindahl B, Wallentin L, Jia G, Ohman EM, Mahaffey KW, Newby LK, Califf RM, Simoons ML, Topol EJ, Berger P, Lauer MS. Troponin T levels in patients with acute coronary syndromes, with or without renal dysfunction. *N Engl J Med* 2002;346:2047–2052.
30. Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, Kreyman G, Berger J, Meinerz T. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med* 1997;337:1648–1653.
31. Wu AH, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes R Jr. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clin Chem* 1999;45:1104–1121.
32. Than M, Cullen L, Reid CM, Lim SH, Aldous S, Ardagh MW, Peacock WF, Parsonage WA, Ho HF, Kasliwal RR, Bansal M, Soeriana S, Hu D, Ding R, Hua Q, Seok-Min K, Sritara P, Sae-Lee R, Chiu TF, Tsai KC, Chu FY, Chen WK, Chang WH, Flaws DF, George PM, Richards AM. A 2-h diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms in the Asia-Pacific region (ASPECT): a prospective observational validation study. *Lancet* 2011;377:1077–1084.
33. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, Douglas PS, Faxon DP, Gillam LD, Kimball TR, Kussmaul WG, Pearlman AS, Philbrick JT, Rakowski H, Thys DM, Antman EM, Smith SC Jr., Alpert JS, Gregoratos G, Anderson JL, Hiratzka LE, Hunt SA, Fuster V, Jacobs AK, Gibbons RJ, Russell RO. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation* 2003;108:1146–1162.
34. Nucifora G, Badano LP, Sarraf-Zadegan N, Karavidas A, Trocino G, Scaffidi G, Pettinati G, Astarita C, Vysniauskas V, Gregori D, Ilerigelen B, Marinigh R, Fioretti PM. Comparison of early dobutamine stress echocardiography and exercise electrocardiographic testing for management of patients presenting to the emergency department with chest pain. *Am J Cardiol* 2007;100:1068–1073.
35. Kwong RY, Schussheim AE, Rekhraj S, Aletras AH, Geller N, Davis J, Christian TF, Balaban RS, Arai AE. Detecting acute coronary syndrome in the emergency department with cardiac magnetic resonance imaging. *Circulation* 2003;107:531–537.
36. Udelson JE, Beshansky JR, Ballin DS, Feldman JA, Griffith JL, Handler J, Heller GV, Hendel RC, Pope JH, Ruthazer R, Spiegel EJ, Woolard RH, Selker HP. Myocardial perfusion imaging for evaluation and triage of patients with suspected acute cardiac ischemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2693–2700.
37. Hoffmann U, Bamberg F, Chae CU, Nichols JH, Rogers IS, Senviratne SK, Truong QA, Cury RC, Abbata S, Shapiro MD, Moloo J, Butler J, Ferencik M, Lee H, Jang IK, Parry BA, Brown DE, Udelson JE, Achenbach S, Brady TJ, Nagurny JT. Coronary computed tomography angiography for early triage of patients with acute chest pain: the ROMICAT (Rule Out Myocardial Infarction using Computer Assisted Tomography) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1642–1650.
38. Rubinshtein R, Halon DA, Gaspar T, Jaffe R, Karkabi B, Flugelman MY, Kogan A, Shapira R, Peled N, Lewis BS. Usefulness of 64-slice cardiac computed tomographic angiography for diagnosing acute coronary syndromes and predicting clinical outcome in emergency department patients with chest pain of uncertain origin. *Circulation* 2007;115:1762–1768.
39. Meijboom WB, Mollet NR, Van Mieghem CA, Weustink AC, Pugliese F, van Pelt N, Cademartiri F, Vourvouri E, de Jaegere P, Krestin GP, de Feyter PJ. 64-Slice CT coronary angiography in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Heart* 2007;93:1386–1392.
40. Hollander JE, Chang AM, Shofer FS, Collin MJ, Walsh KM, McCusker CM, Baxt WG, Litt HI. One-year outcomes following coronary computerized tomographic angiography for evaluation of emergency department patients with potential acute coronary syndrome. *Acad Emerg Med* 2009;16:693–698.

41. Chang SA, Choi SI, Choi EK, Kim HK, Jung JW, Chun EJ, Kim KS, Cho YS, Chung WY, Youn TJ, Chae IH, Choi DJ, Chang HJ. Usefulness of 64-slice multidetector computed tomography as an initial diagnostic approach in patients with acute chest pain. *Am Heart J* 2008;156:375–383.
42. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB Trial. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. *Circulation* 1994;89:1545–1556.
43. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRAGmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. *Lancet* 1999;354:708–715.
44. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van't Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrom T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, McCarthy PA, Fearon WF. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009;360:213–224.
45. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, Niemela K, Xavier D, Widimsky P, Budaj A, Niemela M, Valentin V, Lewis BS, Avezum A, Steg PG, Rao SV, Gao P, Afzal R, Joyner CD, Chrolavicius S, Mehta SR. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet* 2011;377:1409–1420.
46. Hasdai D, Lev EI, Behar S, Boyko V, Danchin N, Vahanian A, Battler A. Acute coronary syndromes in patients with pre-existing moderate to severe valvular disease of the heart: lessons from the Euro-Heart Survey of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2003;24:623–629.
47. Hasin Y, Danchin N, Filippatos GS, Heras M, Janssens U, Leor J, Nahir M, Parkhomenko A, Thygesen K, Tubaro M, Wallentin LC, Zakke I. Recommendations for the structure, organization, and operation of intensive cardiac care units. *Eur Heart J* 2005;26:1676–1682.
48. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, Van De Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Fox KA. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med* 2003;163:2345–2353.
49. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, Mautner B, Corbalan R, Radley D, Braunwald E. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;284:835–842.
50. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Anderson FA Jr, Granger CB. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006;333:1091.
51. Carrillo X, Curo A, Muga R, Serra J, Sanvisens A, Bayes-Genis A. Acute coronary syndrome and cocaine use: 8-year prevalence and in-hospital outcomes. *Eur Heart J* 2011;32:1244–1250.
52. Holmvang L, Clemmensen P, Lindahl B, Lagerqvist B, Venge P, Wagner G, Wallentin L, Grande P. Quantitative analysis of the admission electrocardiogram identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit the most from early invasive treatment. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:905–915.
53. Kaul P, Fu Y, Chang WC, Harrington RA, Wagner GS, Goodman SG, Granger CB, Moliterno DJ, Van de Werf F, Califf RM, Topol EJ, Armstrong PW. Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes: insights from PARAGON-A applied to GUSTO-IIb. PARAGON-A and GUSTO IIb Investigators. Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute Global Organization Network. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:64–71.
54. Nyman I, Wallentin L, Areskog M, Areskog NH, Swahn E. Risk stratification by early exercise testing after an episode of unstable coronary artery disease. The RISC Study Group. *Int J Cardiol* 1993;39:131–142.
55. Amsterdam EA, Kirk JD, Diercks DB, Lewis WR, Turnipseed SD. Immediate exercise testing to evaluate low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:251–256.
56. Scirica BM, Morrow DA, Budaj A, Dalby AJ, Mohanavelu S, Qin J, Aroesty J, Hedgepeth CM, Stone PH, Braunwald E. Ischemia detected on continuous electrocardiography after acute coronary syndrome: observations from the MERLIN-TIMI 36 (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome-Thrombolysis In Myocardial Infarction 36) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1411–1421.
57. Akkerhuis KM, Klootwijk PA, Lindeboom W, Umans VA, Meij S, Kint PP, Simoons ML. Recurrent ischaemia during continuous multilead ST-segment monitoring identifies patients with acute coronary syndromes at high risk of adverse cardiac events; meta-analysis of three studies involving 995 patients. *Eur Heart J* 2001;22:1997–2006.
58. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, Fischer GA, Fung AY, Thompson C, Wybenga D, Braunwald E. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996;335:1342–1349.
59. Kontos MC, de Lemos JA, Ou FS, Wiviott SD, Foody JM, Newby LK, Chen A, Roe MT. Troponin-positive, MB-negative patients with non-ST-elevation myocardial infarction: an undertreated but high-risk patient group: results from the National Cardiovascular Data Registry Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network—Get With The Guidelines (NCD RATION-GWTG) Registry. *Am Heart J* 2010;160:819–825.
60. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, Barnathan ES, Califf R, Topol EJ, Simoons ML, Wallentin L. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation* 2003;108:275–281.
61. Steg PG, FitzGerald G, Fox KA. Risk stratification in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: troponin alone is not enough. *Am J Med* 2009;122:107–108.
62. Thygesen K, Mair J, Mueller C, Huber K, Weber M, Plebani M, Hasin Y, Biasucci LM, Giannitsis E, Lindahl B, Koenig W, Tubaro M, Collinson P, Katus H, Galvani M, Venge P, Alpert JS, Hamm C, Jaffe AS. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: a position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *Eur Heart J* 2011;32:1093–1094.
63. Heeschen C, Hamm CW, Brummer J, Simoons ML. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 Anti-Platelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1535–1542.
64. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, Braunwald E. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. Thrombolysis in Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1460–1465.
65. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2000;343:1139–1147.
66. Currie CJ, Poole CD, Conway P. Evaluation of the association between the first observation and the longitudinal change in C-reactive protein, and all-cause mortality. *Heart* 2008;94:457–462.
67. Aronson D, Hammerman H, Suleiman M, Markiewicz W. Usefulness of changes in fasting glucose during hospitalization to predict long-term mortality in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2009;104:1013–1017.
68. Suleiman M, Hammerman H, Boulos M, Kapeliovich MR, Suleiman A, Agmon Y, Markiewicz W, Aronson D. Fasting glucose is an important independent risk factor for 30-day mortality in patients with acute myocardial infarction: a prospective study. *Circulation* 2005;111:754–760.
69. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, Burton PB, Murphy SA, McCabe CH, Gibson CM, Braunwald E. Association of hemoglobin

- levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation* 2005;111:2042–2049.
70. Mahaffey KW, Yang Q, Pieper KS, Antman EM, White HD, Goodman SG, Cohen M, Kleiman NS, Langer A, Aylward PE, Col JJ, Reist C, Ferguson JJ, Califf RM. Prediction of one-year survival in high-risk patients with acute coronary syndromes: results from the SYNERGY trial. *J Gen Intern Med* 2008;23:310–316.
71. Al Suwaidi J, Reddan DN, Williams K, Pieper KS, Harrington RA, Califf RM, Granger CB, Ohman EM, Holmes DR Jr. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;106:974–980.
72. Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, Zeiher AM, Eiserich JP, Munzel T, Simoons ML, Hamm CW. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;108:1440–1445.
73. Brennan ML, Penn MS, Van Lente F, Nambi V, Shishehbor MH, Aviles RJ, Goormastic M, Pepoy ML, McErlean ES, Topol EJ, Nissen SE, Hazen SL. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. *N Engl J Med* 2003;349:1595–1604.
74. Wollert KC, Kempf T, Peter T, Olofsson S, James S, Johnston N, Lindahl B, Horn-Wichmann R, Brabant G, Simoons ML, Armstrong PW, Califf RM, Drexler H, Wallentin L. Prognostic value of growth-differentiation factor-15 in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation* 2007;115:962–971.
75. Morrow DA, Sabatine MS, Brennan ML, de Lemos JA, Murphy SA, Ruff CT, Rifai N, Cannon CP, Hazen SL. Concurrent evaluation of novel cardiac biomarkers in acute coronary syndrome: myeloperoxidase and soluble CD40 ligand and the risk of recurrent ischaemic events in TACTICS-TIMI 18. *Eur Heart J* 2008;29:1096–1102.
76. Viswanathan K, Kilcullen N, Morrell C, Thistlethwaite SJ, Sivananthan MU, Hassan TB, Barth JH, Hall AS. Heart-type fatty acid-binding protein predicts long-term mortality and re-infarction in consecutive patients with suspected acute coronary syndrome who are troponin-negative. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2590–2598.
77. Van Belle E, Dallongeville J, Vicaute E, Degrandt A, Baulac C, Montalescot G. Ischemia-modified albumin levels predict long-term outcome in patients with acute myocardial infarction. The French Nationwide OPERA study. *Am Heart J* 2010;159:570–576.
78. Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig K, Laule K, Freidank H, Morgenthaler NG, Bergmann A, Potocki M, Noveanu M, Breidthardt T, Christ A, Boldanova T, Merki R, Schaub N, Bingisser R, Christ M, Mueller C. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:60–68.
79. de Araujo Goncalves P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J* 2005;26:865–872.
80. Aragam KG, Tamhane UU, Kline-Rogers E, Li J, Fox KA, Goodman SG, Eagle KA, Gurm HS. Does simplicity compromise accuracy in ACS risk prediction? A retrospective analysis of the TIMI and GRACE risk scores. *PLoS One* 2009;4:e7947.
81. Eggers KM, Kempf T, Venge P, Wallentin L, Wollert KC, Lindahl B. Improving long-term risk prediction in patients with acute chest pain: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) risk score is enhanced by selected non-necrosis biomarkers. *Am Heart J* 2010;160:88–94.
82. Khot UN, Jia G, Moliterno DJ, Lincoff AM, Khot MB, Harrington RA, Topol EJ. Prognostic importance of physical examination for heart failure in non-ST-elevation acute coronary syndromes: the enduring value of Killip classification. *JAMA* 2003;290:2174–2181.
83. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, Wang TY, Gibler WB, Ohman EM, Roe MT, Pollack CV Jr., Peterson ED, Alexander KP. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation* 2009;119:1873–1882.
84. Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E, Clayton T, Dangas GD, Kirtane AJ, Parise H, Fahy M, Manoukian SV, Feit F, Ohman ME, Witzenbichler B, Guagliumi G, Lansky AJ, Stone GW. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2556–2566.
85. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985;27:335–371.
86. Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group. *Lancet* 1986;2:57–66.
87. Telford AM, Wilson C. Trial of heparin versus atenolol in prevention of myocardial infarction in intermediate coronary syndrome. *Lancet* 1981;1:1225–1228.
88. Lubsen J, Tijssen JG. Efficacy of nifedipine and metoprolol in the early treatment of unstable angina in the coronary care unit: findings from the Holland Interuniversity Nifedipine/metoprolol Trial (HINT). *Am J Cardiol* 1987;60:18A–25A.
89. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. I. Treatments following myocardial infarction. *JAMA* 1988;260:2088–2093.
90. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomised placebo-controlled international trial. The MIAMI Trial Research Group. *Eur Heart J* 1985;6:199–226.
91. Miller CD, Roe MT, Mulgund J, Hoekstra JW, Santos R, Pollack CV Jr., Ohman EM, Gibler WB, Peterson ED. Impact of acute beta-blocker therapy for patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Med* 2007;120:685–692.
92. Brandler E, Paladino L, Sinert R. Does the early administration of beta-blockers improve the in-hospital mortality rate of patients admitted with acute coronary syndrome? *Acad Emerg Med* 2010;17:1–10.
93. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, Peto R, Collins R, Jiang LX, Xie JX, Liu LS. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1622–1632.
94. Borzak S, Cannon CP, Kraft PL, Doulat L, Becker RC, Palmeri ST, Henry T, Hochman JS, Fuchs J, Antman EM, McCabe C, Braunwald E. Effects of prior aspirin and anti-ischemic therapy on outcome of patients with unstable angina. TIMI 7 Investigators. Thrombin Inhibition in Myocardial Ischemia. *Am J Cardiol* 1998;81:678–681.
95. Ambrosio G, Del Pinto M, Tritto I, Agnelli G, Bentivoglio M, Zuchi C, Anderson FA, Gore JM, Lopez-Sendon J, Wyman A, Kennelly BM, Fox KA. Chronic nitrate therapy is associated with different presentation and evolution of acute coronary syndromes: insights from 52,693 patients in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J* 2010;31:430–438.
96. Cotter G, Faibel H, Barash P, Shemesh E, Moshkovitz Y, Metzker E, Simovitz A, Miller R, Schlezinger Z, Golik A. High-dose nitrates in the immediate management of unstable angina: optimal dosage, route of administration, and therapeutic goals. *Am J Emerg Med* 1998;16:219–224.
97. Theroux P, Taeymans Y, Morissette D, Bosch X, Pelletier GB, Waters DD. A randomized study comparing propranolol and diltiazem in the treatment of unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:717–722.
98. Parodi O, Simonetti I, Michelassi C, Carpeggiani C, Biagini A, L'Abbate A, Maseri A. Comparison of verapamil and propranolol therapy for angina pectoris at rest: a randomized, multiple-crossover, controlled trial in the coronary care unit. *Am J Cardiol* 1986;57:899–906.
99. Hansen JF. Treatment with verapamil after an acute myocardial infarction. Review of the Danish studies on verapamil in myocardial infarction (DAVIT I and II). *Drugs* 1991;42 Suppl 2:43–53.
100. Moss AJ, Oakes D, Rubison M, McDermott M, Carleen E, Eberly S, Brown M. Effects of diltiazem on long-term outcome after acute myocardial infarction in patients with and without a history of systemic hypertension. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. *Am J Cardiol* 1991;68:429–433.
101. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002;359:1269–1275.

102. Borer JS. Therapeutic effects of I(f) blockade: evidence and perspective. *Pharmacol Res* 2006;53:440–445.
103. Morrow DA, Scirica BM, Karwatowska-Prokopczuk E, Murphy SA, Budaj A, Varshavsky S, Wolff AA, Skene A, McCabe CH, Braunwald E. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA* 2007;297:1775–1783.
104. Theroux P, Ouimet H, McCans J, Latour JG, Joly P, Levy G, Pelletier E, Juneau M, Stasiak J, de Guise P, Pelletier G, Rinzler D, Waters D. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988;319:1105–1111.
105. Theroux P, Waters D, Qiu S, McCans J, de Guise P, Juneau M. Aspirin versus heparin to prevent myocardial infarction during the acute phase of unstable angina. *Circulation* 1993;88:2045–2048.
106. Cairns JA, Gent M, Singer J, Finnie KJ, Froggatt GM, Holder DA, Jablonsky G, Kostok WJ, Melendez LJ, Myers MG, Sackett DL, Staley BJ, Tanser PH. Aspirin, sulfinpyrazone, or both in unstable angina. Results of a Canadian multicenter trial. *N Engl J Med* 1985;313:1369–1375.
107. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849–1860.
108. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, Faxon DP, Rupprecht HJ, Budaj A, Avezum A, Widimsky P, Steg PG, Bassand JP, Montalescot G, Macaya C, Di Pasquale G, Niemela K, Ajani AE, White HD, Chrolavicius S, Gao P, Fox KA, Yusuf S. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010;376:1233–1243.
109. Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN, Rasmussen S, Buch P, Friberg J, Schramm TK, Abildstrom SZ, Kober L, Madsen M, Torp-Pedersen C. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation* 2006;113:2906–2913.
110. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494–502.
111. Yusuf S, Mehta SR, Zhao F, Gersh BJ, Commerford PJ, Blumenthal M, Budaj A, Wittlinger T, Fox KA. Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;107:966–972.
112. Ho PM, Peterson ED, Wang L, Magid DJ, Fihn SD, Larsen GC, Jesse RA, Rumsfeld JS. Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome. *JAMA* 2008;299:532–539.
113. Fox KA, Mehta SR, Peters R, Zhao F, Lakkis N, Gersh BJ, Yusuf S. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 2004;110:1202–1208.
114. Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, Bal-dit-Sollier C, Lellouche N, Steg PG, Slama M, Milleron O, Collet J-P, Henry P, Beygui F, Drouet L. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:931–938.
115. Snoop JD, Hovens MM, Eikenboom JC, van der Bom JG, Jukema JW, Huisman MV. Clopidogrel nonresponsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2007;154:221–231.
116. Aleil B, Jacquemin L, De Poli F, Zaehring M, Collet J-P, Montalescot G, Cazenave J-P, Dickele M-C, Monassier J-P, Gachet C. Clopidogrel 150 mg/day to overcome low responsiveness in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention: results from the VASP-02 (Vasodilator-Stimulated Phosphoprotein-02) Randomized Study. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1:631–638.
117. The CURRENT-OASIS 7 Investigators. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010;363:930–942.
118. Taubert D, von Beckerath N, Grimberg G, Lazar A, Jung N, Goesser T, Kastrati A, Schomig A, Schomig E. Impact of P-glycoprotein on clopidogrel absorption. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80:486–501.
119. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Walker JR, Simon T, Antman EM, Braunwald E, Sabatine MS. Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis. *Lancet* 2010;376:1312–1319.
120. Mega JL, Simon T, Collet JP, Anderson JL, Antman EM, Bliden K, Cannon CP, Danchin N, Giusti B, Gurbel P, Horne BD, Hulot JS, Kastrati A, Montalescot G, Neumann FJ, Shen L, Sibbing D, Steg PG, Trenk D, Wiviott SD, Sabatine MS. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA* 2010;304:1821–1830.
121. Breet N, van Werkum J, Bouman H, Kelder J, Ruven H, Bal E, Deneer V, Harmsze A, van der Heyden J, Rensing B, Suttrop M, Hackeng C, ten Berg J. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *JAMA* 2010;303:754–762.
122. Geisler T, Langer H, Wydymus M, Gohring K, Zurn C, Bigalke B, Stellos K, May AE, Gawaz M. Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after coronary stent implantation. *Eur Heart J* 2006;27:2420–2425.
123. Trenk D, Hochholzer W, Fromm MF, Chialda LE, Pahl A, Valina CM, Stratz C, Schmiebusch P, Bestehorn HP, Buttner HJ, Neumann FJ. Cytochrome P450 2C19 681G.A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1925–1934.
124. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, Tanguay JF, Angiolillo DJ, Spriggs D, Puri S, Robbins M, Garratt KN, Bertrand OF, Stillabower ME, Aragon JR, Kandzari DE, Stinis CT, Lee MS, Manoukian SV, Cannon CP, Schork NJ, Topol EJ. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 2011;305:1097–1105.
125. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y, Michelson AD, Hautvast RW, Ver Lee PN, Close SL, Shen L, Mega JL, Sabatine MS, Wiviott SD. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet* 2009;374:989–997.
126. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt DL, Bjorkman DJ, Clark CB, Furberg CD, Johnson DA, Kahi CJ, Laine L, Mahaffey KW, Quigley EM, Scheiman J, Sperling LS, Tomaselli GF. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation* 2010;122:2619–2633.
127. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CE, Cohen M, Lanus A, Schnitzer TJ, Shook TL, Lapuerta P, Goldsmith MA, Laine L, Scirica BM, Murphy SA, Cannon CP. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010;363:1909–1917.
128. Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, O'Donoghue M, Neumann F-J, Michelson AD, Angiolillo DJ, Hod H, Montalescot G, Miller DL, Jakubowski JA, Cairns R, Murphy SA, McCabe CH, Antman EM, Braunwald E, PRINCIPLE-TIMI 44 Investigators. Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and

- Aggregation Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 Trial. *Circulation* 2007;116:2923–2932.
129. Small DS, Farid NA, Payne CD, Weerakkody GJ, Li YG, Brandt JT, Salazar DE, Winters KJ. Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel. *J Clin Pharmacol* 2008;48:475–484.
130. Wiviott S, Braunwald E, McCabe C, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann F-J, Ardissino D, De Servi S, Murphy S, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson C, Antman E. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001–2015.
131. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, Teng R, Antonino MJ, Patil SB, Karunakaran A, Kereiakes DJ, Paris C, Purdy D, Wilson V, Ledley GS, Storey RF. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSet of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET Study. *Circulation* 2009;120:2577–2585.
132. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA, for the PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045–1057.
133. Cannon C, Harrington R, James S, Ardissino D, Becker R, Emanuelsson H, Husted S, Katus H, Keltai H, Khurmi N, Kontny F, Lewis B, Steg P, Storey R, Wojdyla D, Wallentin L, the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) investigators. Ticagrelor compared with clopidogrel in acute coronary syndromes patients with a planned invasive strategy (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet* 2010;375:283–293.
134. Held C, Asenblad N, Bassand JP, Becker RC, Cannon CP, Claeys MJ, Harrington RA, Horrow J, Husted S, James SK, Mahaffey KW, Nicolau JC, Scirica BM, Storey RF, Vintila M, Ycas J, Wallentin L. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:672–684.
135. Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S, Sandset PM, Wickens M, Peters G. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y₁₂ antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J* 2006;27:1038–1047.
136. Cannon CP, Husted S, Harrington RA, Scirica BM, Emanuelsson H, Peters G, Storey RF. Safety, tolerability, and initial efficacy of AZD6140, the first reversible oral adenosine diphosphate receptor antagonist, compared with clopidogrel, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: primary results of the DISPERSE-2 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1844–1851.
137. Storey RF, Bliden K, Patil SB, Karunakaran A, Ecob R, Butler K, Teng R, Wei C, Tantry US, Gurbel P. Incidence of dyspnea and assessment of cardiac and pulmonary function in patients with stable coronary artery disease receiving ticagrelor, clopidogrel or placebo in the ONSET/OFFSET Study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:185–193.
138. Berger JS, Frye CB, Harshaw Q, Edwards FH, Steinhubl SR, Becker RC. Impact of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes requiring coronary artery bypass surgery: a multicenter analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1693–1701.
139. Kapetanakis EI, Medlam DA, Boyce SW, Haile E, Hill PC, Dullum MK, Bafi AS, Petro KR, Corso PJ. Clopidogrel administration prior to coronary artery bypass grafting surgery: the cardiologist's panacea or the surgeon's headache? *Eur Heart J* 2005;26:576–583.
140. Mehta RH, Roe MT, Mulgund J, Ohman EM, Cannon CP, Gibler WB, Pollack CV Jr., Smith SC Jr., Ferguson TB, Peterson ED. Acute clopidogrel use and outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:281–286.
141. Ebrahimi R, Dyke C, Mehran R, Manoukian SV, Feit F, Cox DA, Gersh BJ, Ohman EM, White HD, Moses JW, Ware JH, Lincoff AM, Stone GW. Outcomes following pre-operative clopidogrel administration in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: the ACUTY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1965–1972.
142. Kim JH, Newby LK, Clare RM, Shaw LK, Lodge AJ, Smith PK, Jolicoeur EM, Rao SV, Becker RC, Mark DB, Granger CB. Clopidogrel use and bleeding after coronary artery bypass graft surgery. *Am Heart J* 2008;156:886–892.
143. Fitchett D, Eikelboom J, Fremes S, Mazer D, Singh S, Bittira B, Brister S, Graham JJ, Gupta M, Karkouti K, Lee A, Love M, McArthur R, Peterson M, Verma S, Yau TM. Dual antiplatelet therapy in patients requiring urgent coronary artery bypass grafting surgery: a position statement of the Canadian Cardiovascular Society. *Can J Cardiol* 2009;25:683–689.
144. Collet JP, Montalescot G, Blanchet B, Tanguy ML, Golmard JL, Choussat R, Beygui F, Payot L, Vignolles N, Metzger JP, Thomas D. Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes. *Circulation* 2004;110:2361–2367.
145. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr., Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, O'Gara P, Whitlow P. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation* 2007;115:813–818.
146. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, Malmberg K, Rupprecht H, Zhao F, Chrolavicius S, Copland I, Fox KA. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527–533.
147. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2411–2420.
148. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliquet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirlot C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schlij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D. Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010;31:2501–2555.
149. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Moliterno DJ, Heesch C, Hamm CW, Robbins MA, Kleiman NS, Theroux P, White HD, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition in acute coronary syndromes. Gradient of benefit related to the revascularisation strategy. *Eur Heart J* 2002;23:1441–1448.
150. Stone GW, Bertrand ME, Moses JW, Ohman EM, Lincoff AM, Ware JH, Pocock SJ, McLaurin BT, Cox DA, Jafar MZ, Chandna H, Hartmann F, Leisch F, Strasser RH, Desaga M, Stuckey TD, Zelman RB, Lieber IH, Cohen DJ, Mehran R, White HD. Routine upstream initiation vs deferred selective use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: the ACUTY Timing trial. *JAMA* 2007;297:591–602.
151. Giugliano RP, White JA, Bode C, Armstrong PW, Montalescot G, Lewis BS, van't Hof A, Berdan LG, Lee KL, Strony JT, Hildemann S, Veltri E, Van de Werf F, Braunwald E, Harrington RA, Califf RM, Newby LK, the EARLY ACS Investigators. Early versus delayed, provisional eptifibatide in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;360:2176–2190.
152. Kastrati A, Mehilli J, Neumann F-J, Dotzer F, ten Berg J, Bollwein H, Graf I, Ibrahim M, Pache J, Seyfarth M, Schühlen H, Dirschinger J, Berger PB, Schomig A, for the Intracoronary Stenting, Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment 2 Trial I. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 Randomized Trial. *JAMA* 2006;295:1531–1538.
153. Dasgupta H, Blankenship JC, Wood GC, Frey CM, Demko SL, Menapace FJ. Thrombocytopenia complicating treatment with intravenous

- glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors: a pooled analysis. *Am Heart J* 2000;140:206–211.
154. Jubelirer SJ, Koenig BA, Bates MC. Acute profound thrombocytopenia following C7E3 Fab (Abciximab) therapy: case reports, review of the literature and implications for therapy. *Am J Hematol* 1999;61:205–208.
 155. Lajus S, Clofent-Sanchez G, Jais C, Coste P, Nurden P, Nurden AT. Thrombocytopenia after abciximab use results from different mechanisms. *Thromb Haemost* 2010;103:651–661.
 156. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa in unstable angina: receptor suppression using integrilin therapy. *N Engl J Med* 1998;339:436–443.
 157. Merlini PA, Rossi M, Menozzi A, Buratti S, Brennan DM, Moliterno DJ, Topol EJ, Ardissino D. Thrombocytopenia caused by abciximab or tirofiban and its association with clinical outcome in patients undergoing coronary stenting. *Circulation* 2004;109:2203–2206.
 158. Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, Powers ER, Grines CL, Cohen DJ, Cohen EA, Bertrand M, Neumann F-J, Stone GW, DiBattiste PM, Yakubov SJ, DeLucca PT, Demopoulos L, the TARGET Investigators. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 2001;344:1888–1894.
 159. Moliterno DJ, Yakubov SJ, DiBattiste PM, Herrmann HC, Stone GW, Macaya C, Neumann F-J, Ardissino D, Bassand J-P, Borzi L. Outcomes at 6 months for the direct comparison of tirofiban and abciximab during percutaneous coronary revascularisation with stent placement: the TARGET follow-up study. *Lancet* 2002;360:355–360.
 160. De Luca G, Ucci G, Cassetti E, Marino P. Benefits from small molecule administration as compared with abciximab among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1668–1673.
 161. Valgimigli M, Biondi-Zoccai G, Tebaldi M, van't Hof AWJ, Campo G, Hamm C, ten Berg J, Bolognese L, Saia F, Danzi GB, Briguori C, Okmen E, King SB, Moliterno DJ, Topol EJ. Tirofiban as adjunctive therapy for acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2010;31:35–49.
 162. O'Donoghue M, Antman EM, Braunwald E, Murphy SA, Steg PG, Finkelstein A, Penny WF, Fridrich V, McCabe CH, Sabatine MS, Wiatt SD. The efficacy and safety of prasugrel with and without a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous intervention: a TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38) analysis. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:678–685.
 163. Buller C, Pate G, Armstrong P, O'Neill B, Webb J, Gallo R, Welsh R. Catheter thrombosis during primary percutaneous coronary intervention for acute ST elevation myocardial infarction despite subcutaneous low-molecular-weight heparin, acetylsalicylic acid, clopidogrel and abciximab pretreatment. *Can J Cardiol* 2006;22:511–515.
 164. Jolly SS, Faxon DP, Fox KA, Afzal R, Boden WE, Widimsky P, Steg PG, Valentin V, Budaj A, Granger CB, Joyner CD, Chrolavicius S, Yusuf S, Mehta SR. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes treated with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors or thienopyridines: results from the OASIS 5 (Fifth Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:468–476.
 165. White HD, Ohman EM, Lincoff AM, Bertrand ME, Colombo A, McLaurin BT, Cox DA, Pocock SJ, Ware JA, Manoukian SV, Lansky AJ, Mehran R, Moses JW, Stone GW. Safety and efficacy of bivalirudin with and without glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: 1-year results from the ACUTY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:807–814.
 166. Lincoff AM, Steinhubl SR, Manoukian SV, Chew D, Pollack CV Jr, Feit F, Ware JH, Bertrand ME, Ohman EM, Desmet W, Cox DA, Mehran R, Stone GW. Influence of timing of clopidogrel treatment on the efficacy and safety of bivalirudin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: an analysis of the ACUTY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1:639–648.
 167. Brieger D, Van de Werf F, Avezum A, Montalescot G, Kennelly B, Granger CB, Goodman SG, Dabbous O, Agnelli G. Interactions between heparins, glycoprotein IIb/IIIa antagonists, and coronary intervention. The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J* 2007;153:960–969.
 168. Alexander KP, Chen AY, Roe MT, Newby LK, Gibson CM, Allen-LaPointe NM, Pollack C, Gibler WB, Ohman EM, Peterson ED, for the CRUSADE Investigators. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA* 2005;294:3108–3116.
 169. Li Y, Spencer F, Becker R. Comparative efficacy of fibrinogen and platelet supplementation on the in vitro reversibility of competitive glycoprotein IIb/IIIa receptor-directed platelet inhibition. *Am Heart J* 2002;143:725–732.
 170. Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, Mehili J, Bollwein H, Bestehorn HP, Schmitt C, Seyfarth M, Dirschinger J, Schomig A. Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment ('cooling-off' strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:1593–1599.
 171. Harrington RA, Becker RC, Cannon CP, Gutterman D, Lincoff AM, Popma JJ, Steg G, Guyatt GH, Goodman SG. Antithrombotic therapy for non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:670S–707S.
 172. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg JS, Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet* 2000;355:1936–1942.
 173. Simoons ML, Bobbink IW, Boland J, Gardien M, Klootwijk P, Lensing AW, Ruzyllo W, Umans VA, Vahanian A, Van De Werf F, Zeymer U; PENTUA Investigators. A dose-finding study of fondaparinux in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the Pentasaccharide in Unstable Angina (PENTUA) Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2183–2190.
 174. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 2006;295:1519–1530.
 175. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;354:1464–1476.
 176. Mehta SR, Steg PG, Granger CB, Bassand JP, Faxon DP, Weitz JI, Afzal R, Rush B, Peters RJ, Natarajan MK, Velianou JL, Goodhart DM, Labrinaz M, Tanguay JF, Fox KA, Yusuf S. Randomized, blinded trial comparing fondaparinux with unfractionated heparin in patients undergoing contemporary percutaneous coronary intervention: Arixtra Study in Percutaneous Coronary Intervention: a Randomized Evaluation (ASPIRE) pilot trial. *Circulation* 2005;111:1390–1397.
 177. Anderson JA, Hirsh J, Yusuf S, Johnston M, Afzal R, Mehta SR, Fox KA, Budaj A, Eikelboom JW. Comparison of the anticoagulant intensities of fondaparinux and enoxaparin in the Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes (OASIS)-5 trial. *J Thromb Haemost* 2010;8:243–249.
 178. Steg PG, Jolly SS, Mehta SR, Afzal R, Xavier D, Rupprecht HJ, Lopez-Sendon JL, Budaj A, Diaz R, Avezum A, Widimsky P, Rao SV, Chrolavicius S, Meeks B, Joyner C, Pogue J, Yusuf S. Low-dose vs standard-dose unfractionated heparin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes treated with fondaparinux: the FUTURA/OASIS-8 randomized trial. *JAMA* 2010;304:1339–1349.
 179. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, Turpie AG, Bernink PJ, Salein D, Bayes De Luna A, Fox K, Lablanche JM, Radley D, Premmeur J, Braunwald E. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic

- events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation* 1999;100:1593–1601.
180. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AG, Fromell GJ, Goodman S, Langer A, Califf RM, Fox KA, Premeur J, Bigonzi F. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:447–452.
181. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. Long-term low-molecular-mass heparin in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet* 1999;354:701–707.
182. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) study group. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease *Lancet* 1996;347:561–568.
183. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126:188S–203S.
184. TIMI 11A Investigators. Dose-ranging trial of enoxaparin for unstable angina: results of TIMI 11A. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11A Trial Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:1474–1482.
185. Montalescot G, Collet JP, Tanguy ML, Ankri A, Payot L, Dumaine R, Choussat R, Beygui F, Gallois V, Thomas D. Anti-Xa activity relates to survival and efficacy in unselected acute coronary syndrome patients treated with enoxaparin. *Circulation* 2004;110:392–398.
186. Choussat R, Montalescot G, Collet JP, Vicaute E, Ankri A, Gallois V, Drobinski G, Sotirov I, Thomas D. A unique, low dose of intravenous enoxaparin in elective percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1943–1950.
187. Collet JP, Montalescot G, Lison L, Choussat R, Ankri A, Drobinski G, Sotirov I, Thomas D. Percutaneous coronary intervention after subcutaneous enoxaparin pretreatment in patients with unstable angina pectoris. *Circulation* 2001;103:658–663.
188. Murphy S, Gibson C, Morrow D, Van de Werf F, Menown I, Goodman S, Mahaffey K, Cohen M, McCabe C, Antman EM, Braunwald E. Efficacy and safety of the low-molecular weight heparin enoxaparin compared with unfractionated heparin across the acute coronary syndrome spectrum: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2007;28:2077–2086.
189. Blazing MA, de Lemos JA, White HD, Fox KA, Verheugt FW, Ardissino D, DiBattiste PM, Palmisano J, Bilheimer DW, Snapinn SM, Ramsey KE, Gardner LH, Hasselblad V, Pfeffer MA, Lewis EF, Braunwald E, Califf RM. Safety and efficacy of enoxaparin vs unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes who receive tirofiban and aspirin: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:55–64.
190. Cohen M, Theroux P, Borzak S, Frey MJ, White HD, Van Mieghem W, Senatore F, Lis J, Mukherjee R, Harris K, Bigonzi F. Randomized double-blind safety study of enoxaparin versus unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes treated with tirofiban and aspirin: the ACUTE II study. The Anti-thrombotic Combination Using Tirofiban and Enoxaparin. *Am Heart J* 2002;144:470–477.
191. Goodman SG, Fitchett D, Armstrong PW, Tan M, Langer A. Randomized evaluation of the safety and efficacy of enoxaparin versus unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes receiving the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor eptifibatide. *Circulation* 2003;107:238–244.
192. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S, Kereiakes DJ, Langer A, Mahaffey KW, Nessel CC, Armstrong PW, Avezum A, Aylward P, Becker RC, Biasucci L, Borzak S, Col J, Frey MJ, Fry E, Gulba DC, Guneri S, Gurfinkel E, Harrington R, Hochman JS, Kleiman NS, Leon MB, Lopez-Sendon JL, Pepine CJ, Ruzyllo W, Steinhilb SR, Teirstein PS, Toro-Figueroa L, White H. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA* 2004;292:45–54.
193. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, Antman EM, Cohen M, Goodman SG, Langer A, Blazing MA, Le-Moigne-Amrani A, de Lemos JA, Nessel CC, Harrington RA, Ferguson JJ, Braunwald E, Califf RM. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. *JAMA* 2004;292:89–96.
194. Sanchez-Pena P, Hulot JS, Urien S, Ankri A, Collet JP, Choussat R, Lechat P, Montalescot G. Anti-factor Xa kinetics after intravenous enoxaparin in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a population model analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2005;60:364–373.
195. Montalescot G, White HD, Gallo R, Cohen M, Steg PG, Aylward PE, Bode C, Chiariello M, King SB 3rd, Harrington RA, Desmet WJ, Macaya C, Steinhilb SR. Enoxaparin versus unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2006; 355:1006–1017.
196. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, White HD, Pocock SJ, Ware JH, Feit F, Colombo A, Aylward PE, Cequier AR, Darius H, Desmet W, Ebrahimi R, Hamon M, Rasmussen LH, Rupprecht HJ, Hoekstra J, Mehran R, Ohman EM; ACUITY Investigators. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;355:2203–2216.
197. Stone GW, White HD, Ohman EM, Bertrand ME, Lincoff AM, McLaurin BT, Cox DA, Pocock SJ, Ware JH, Feit F, Colombo A, Manoukian SV, Lansky AJ, Mehran R, Moses JW. Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) trial investigators. Bivalirudin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) trial. *Lancet* 2007;369:907–919.
198. Stone G, Ware J, Bertrand M, Lincoff A, Moses J, Ohman E, White H, Feit F, Colombo A, McLaurin B, Cox D, Manoukian S, Fahy M, Clayton T, Mehran R, Pocock S. For the ACUITY Investigators. Antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndromes undergoing early invasive management: one-year results from the ACUITY trial. *JAMA* 2007;298:2497–2506.
199. White HD, Chew DP, Hoekstra JW, Miller CD, Pollack CV Jr., Feit F, Lincoff AM, Bertrand M, Pocock S, Ware J, Ohman EM, Mehran R, Stone GW. Safety and efficacy of switching from either unfractionated heparin or enoxaparin to bivalirudin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an invasive strategy: results from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;51: 1734–1741.
200. Alexander JH, Becker RC, Bhatt DL, Cools F, Crea F, Dellborg M, Fox KA, Goodman SG, Harrington RA, Huber K, Husted S, Lewis BS, Lopez-Sendon J, Mohan P, Montalescot G, Ruda M, Ruzyllo W, Verheugt F, Wallentin L. Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) trial. *Circulation* 2009;119:2877–2885.
201. Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, Burton P, Poulter R, Misselwitz F, Hricak V, Barnathan ES, Bordes P, Witkowski A, Markov V, Oppenheimer L, Gibson CM. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet* 2009;374:29–38.
202. Alexander J, Becker R, Bhatt D, Cools F, Crea F, Dellborg M, Fox K, Goodman S, Harrington R, Huber K, Husted S, Lewis B, Lopez-Sendon J, Mohan P, Montalescot G, Ruda M, Ruzyllo W, Verheugt F, Wallentin L. For the APPRAISE Steering Committee and Investigators. Apixaban, an oral, direct, selective factorXa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and SafetyEvents (APPRAISE) trial. *Circulation* 2009;119:2877–2885.
203. Sabatine MS, Antman EM, Widimsky P, Ebrahim IO, Kiss RG, Saai-man A, Polasek R, Contant CF, McCabe CH, Braunwald E. Otamixaban for the treatment of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes (SEPIA-ACS1 TIMI 42): a randomised, double-blind, active-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2009;374:787–795.

204. Lip GY, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Airaksinen JK, Cuisset T, Kirchhof P, Marin F. Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting: executive summary—a Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2010;31:1311–1318.
205. Yan AT, Yan RT, Tan M, Eagle KA, Granger CB, Dabbous OH, Fitchett D, Grima E, Langer A, Goodman SG. In-hospital revascularization and one-year outcome of acute coronary syndrome patients stratified by the GRACE risk score. *Am J Cardiol* 2005;96:913–916.
206. Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, Wallentin L, Boden WE, Spacek R, Widimsky P, McCullough PA, Hunt D, Braunwald E, Yusuf S. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005;293:2908–2917.
207. Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, Bhatt DL, Askari AT. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1319–1325.
208. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, de Winter RJ, Fox KA, Lagerqvist B, McCullough PA, Murphy SA, Spacek R, Swahn E, Wallentin L, Windhausen F, Sabatine MS. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:71–80.
209. Fox KA, Clayton TC, Damman P, Pocock SJ, de Winter RJ, Tijssen JG, Lagerqvist B, Wallentin L. Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of individual patient data. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2435–2445.
210. Montalescot G, Cayla G, Collet JP, Elhadad S, Beygui F, Le Breton H, Choussat R, Leclercq F, Silvain J, Duclos F, Aout M, Dubois-Rande JL, Barthelemy O, Ducrocq G, Bellemain-Appaix A, Payot L, Steg PG, Henry P, Spaulding C, Vicaut E. Immediate vs delayed intervention for acute coronary syndromes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2009;302:947–954.
211. van't Hof AW, de Vries ST, Dambrink JH, Miedema K, Suryapranata H, Hoorntje JC, Gosselink AT, Zijlstra F, de Boer MJ. A comparison of two invasive strategies in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: results of the Early or Late Intervention in unStable Angina (ELISA) pilot study. 2b/3a upstream therapy and acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2003;24:1401–1405.
212. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand JP, Faxon DP, Afzal R, Chrolavicius S, Jolly SS, Widimsky P, Avezum A, Rupprecht HJ, Zhu J, Col J, Natarajan MK, Horsman C, Fox KA, Yusuf S. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;360:2165–2175.
213. Katritsis DG, Siontis GC, Kastrati A, van't Hof AW, Neumann FJ, Siontis KC, Ioannidis JP. Optimal timing of coronary angiography and potential intervention in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2010;32:32–40.
214. Riezebos RK, Ronner E, Ter Bals E, Slagboom T, Smits PC, ten Berg JM, Kiemeneij F, Amoroso G, Patterson MS, Suttrop MJ, Tijssen JG, Laarman GJ. Immediate versus deferred coronary angioplasty in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Heart* 2009;95:807–812.
215. Sorajja P, Gersh BJ, Cox DA, McLaughlin MG, Zimetbaum P, Costantini C, Stuckey T, Cheng JE, Mehran R, Lansky AJ, Grines CL, Stone GW. Impact of delay to angioplasty in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: analysis from the ACUTY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1416–1424.
216. Brener SJ, Milford-Beland S, Roe MT, Bhatt DL, Weintraub WS, Brindis RG. Culprit-only or multivessel revascularization in patients with acute coronary syndromes: an American College of Cardiology National Cardiovascular Database Registry report. *Am Heart J* 2008;155:140–146.
217. Ben-Gal Y, Moses JW, Mehran R, Lansky AJ, Weisz G, Nikolsky E, Argenziano M, Williams MR, Colombo A, Aylward PE, Stone GW. Surgical versus percutaneous revascularization for multivessel disease in patients with acute coronary syndromes: analysis from the ACUTY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:1059–1067.
218. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, Stahle E, Feldman TE, van den Brand M, Bass EJ, Van Dyck N, Leadley K, Dawkins KD, Mohr FW. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:961–972.
219. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K, van den Brand M, Van Dyck N, Russell ME, Mohr FW, Serruys PW. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention* 2005;1:219–227.
220. de Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, Dunselman PH, Janus CL, Bendermacher PE, Michels HR, Sanders GT, Tijssen JG, Verheugt FW. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2005;353:1095–1104.
221. Monteiro P. Impact of early coronary artery bypass graft in an unselected acute coronary syndrome patient population. *Circulation* 2006;114:1467–1472.
222. Parikh SV, de Lemos JA, Jessen ME, Brilakis ES, Ohman EM, Chen AY, Wang TY, Peterson ED, Roe MT, Holper EM. Timing of in-hospital coronary artery bypass graft surgery for non-ST-segment elevation myocardial infarction patients results from the National Cardiovascular Data Registry ACTION Registry-GWTG (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get With The Guidelines). *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:419–427.
223. Chu MW, Wilson SR, Novick RJ, Stitt LW, Quantz MA. Does clopidogrel increase blood loss following coronary artery bypass surgery? *Ann Thorac Surg* 2004;78:1536–1541.
224. Solodky A, Behar S, Boyko V, Battler A, Hasdai D. The outcome of coronary artery bypass grafting surgery among patients hospitalized with acute coronary syndrome: the Euro Heart Survey of acute coronary syndrome experience. *Cardiology* 2005;103:44–47.
225. Kaiser C, Galatius S, Erne P, Eberli F, Alber H, Rickli H, Pedrazzini G, Hornig B, Bertel O, Bonetti P, De Servi S, Brunner-La Rocca HP, Ricard I, Pfisterer M. Drug-eluting versus bare-metal stents in large coronary arteries. *N Engl J Med* 2010;363:2310–2319.
226. Greenhalgh J, Hockenhull J, Rao N, Dundar Y, Dickson RC, Bagust A. Drug-eluting stents versus bare metal stents for angina or acute coronary syndromes. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;5:CD004587.
227. Vlaar PJ, Diercks GF, Svilaas T, Vogelzang M, de Smet BJ, van den Heuvel AF, Anthonio RL, Jessurun GA, Tan ES, Suurmeijer AJ, Zijlstra F. The feasibility and safety of routine thrombus aspiration in patients with non-ST-elevation myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;72:937–942.
228. Rosengren A, Wallentin L, Simoons M, Gitt AK, Behar S, Battler A, Hasdai D. Age, clinical presentation, and outcome of acute coronary syndromes in the Euroheart acute coronary syndrome survey. *Eur Heart J* 2006;27:789–795.
229. Bauer T, Koeth O, Junger C, Heer T, Wienbergen H, Gitt A, Zahn R, Senges J, Zeymer U. Effect of an invasive strategy on in-hospital outcome in elderly patients with non-ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28:2873–2878.
230. Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, Armstrong PW, Gibler WB, Rich MW, Van de Werf F, White HD, Weaver WD, Naylor MD, Gore JM, Krumholz HM, Ohman EM. Acute coronary care in the elderly, part I: non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation* 2007;115:2549–2569.
231. Alexander KP, Chen AY, Roe MT, Newby LK, Gibson CM, Allen-LaPointe NM, Pollack C, Gibler WB, Ohman EM, Peterson ED. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA* 2005;294:3108–3116.

232. Lopes RD, Alexander KP, Marcucci G, White HD, Spinler S, Col J, Aylward PE, Califf RM, Mahaffey KW. Outcomes in elderly patients with acute coronary syndromes randomized to enoxaparin vs. unfractionated heparin: results from the SYNERGY trial. *Eur Heart J* 2008;29:1827–1833.
233. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. FRISC II Investigators. *Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease*. *Lancet* 2000;356:9–16.
234. Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E, Wallentin L. 5-Year outcomes in the FRISC-II randomised trial of an invasive versus a non-invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: a follow-up study. *Lancet* 2006;368:998–1004.
235. Bach RG, Cannon CP, Weintraub WS, DiBattiste PM, Demopoulos LA, Anderson HV, DeLucca PT, Mahoney EM, Murphy SA, Braunwald E. The effect of routine, early invasive management on outcome for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med* 2004;141:186–195.
236. Rosengren A, Wallentin L, Gitt AK, Behar S, Battler A, Hasdai D. Sex, age, and clinical presentation of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2004;25:663–670.
237. Alfredsson J, Stenestrand U, Wallentin L, Swahn E. Gender differences in management and outcome in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Heart* 2007;93:1357–1362.
238. Hvelplund A, Galatius S, Madsen M, Rasmussen JN, Rasmussen S, Madsen JK, Sand NP, Tilsted HH, Thayssen P, Sindby E, Højbjerg S, Abildstrom SZ. Women with acute coronary syndrome are less invasively examined and subsequently less treated than men. *Eur Heart J* 2010;31:684–690.
239. Diercks DB, Owen KP, Kontos MC, Blomkalns A, Chen AY, Miller C, Wiviott S, Peterson ED. Gender differences in time to presentation for myocardial infarction before and after a national women's cardiovascular awareness campaign: a temporal analysis from the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress ADverse Outcomes with Early Implementation (CRUSADE) and the National Cardiovascular Data Registry Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network-Get with the Guidelines (NCDR ACTION Registry-GWTG). *Am Heart J* 2010;160:80–87 e83.
240. Heer T, Gitt AK, Juenger C, Schiele R, Wienbergen H, Towae F, Gottwitz M, Zahn R, Zeymer U, Senges J. Gender differences in acute non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2006;98:160–166.
241. Bavry AA, Kumbhani DJ, Quiroz R, Ramchandani SR, Kenchaiah S, Antman EM. Invasive therapy along with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors and intracoronary stents improves survival in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis and review of the literature. *Am J Cardiol* 2004;93:830–835.
242. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA, Shaw TR, Wheatley DJ, Pocock SJ. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Randomized Intervention Trial of unstable Angina*. *Lancet* 2002;360:743–751.
243. Hoenig MR, Doust JA, Aroney CN, Scott IA. Early invasive versus conservative strategies for unstable angina & non-ST-elevation myocardial infarction in the stent era. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD004815.
244. Glaser R, Herrmann HC, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, Cannon CP, Braunwald E. Benefit of an early invasive management strategy in women with acute coronary syndromes. *JAMA* 2002;288:3124–3129.
245. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Simoons ML. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes. *Lancet* 2002;360:342–343.
246. Berger JS, Elliott L, Gallup D, Roe M, Granger CB, Armstrong PW, Simes RJ, White HD, Van de Werf F, Topol EJ, Hochman JS, Newby LK, Harrington RA, Califf RM, Becker RC, Douglas PS. Sex differences in mortality following acute coronary syndromes. *JAMA* 2009;302:874–882.
247. Bartnik M, Malmberg K, Norhammar A, Tenerz A, Ohrvik J, Ryden L. Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction. *Eur Heart J* 2004;25:1990–1997.
248. Dotevall A, Hasdai D, Wallentin L, Battler A, Rosengren A. Diabetes mellitus: clinical presentation and outcome in men and women with acute coronary syndromes. Data from the Euro Heart Survey ACS. *Diabet Med* 2005;22:1542–1550.
249. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, Mohanavelu S, Murphy SA, Cannon CP, Antman EM. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA* 2007;298:765–775.
250. Hasin T, Hochadel M, Gitt AK, Behar S, Bueno H, Hasin Y. Comparison of treatment and outcome of acute coronary syndrome in patients with versus patients without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2009;103:772–778.
251. De Caterina R, Madonna R, Sourij H, Wascher T. Glycaemic control in acute coronary syndromes: prognostic value and therapeutic options. *Eur Heart J* 2010;31:1557–1564.
252. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knapton M, Perk J, Priori SG, Pyörälä K, Reiner Z, Ruilope L, Sans-Menendez S, Scholte op Reimer W, Weissberg P, Wood D, Yarnell J, Zamorano JL, Walma E, Fitzgerald T, Cooney MT, Dudina A. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2007;28:2375–2414.
253. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, Cook D, Dodek P, Henderson WR, Hebert PC, Heritier S, Heyland DK, McArthur C, McDonald E, Mitchell I, Myburgh JA, Norton R, Potter J, Robinson BG, Ronco JJ. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283–1297.
254. Diaz R, Goyal A, Mehta SR, Afzal R, Xavier D, Pais P, Chrolavicius S, Zhu J, Kazmi K, Liu L, Budaj A, Zubaid M, Avezum A, Ruda M, Yusuf S. Glucose-insulin-potassium therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA* 2007;298:2399–2405.
255. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, Neumann FJ, Robertson DH, DeLucca PT, DiBattiste PM, Gibson CM, Braunwald E. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001;344:1879–1887.
256. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, Boersma E, Booth J, Brooks MM, Carrie D, Clayton TC, Danchin N, Flather M, Hamm CW, Hueb WA, Kahler J, Kelsey SF, King SB, Kosinski AS, Lopes N, McDonald KM, Rodriguez A, Serruys P, Sigwart U, Stables RH, Owens DK, Pocock SJ. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet* 2009;373:1190–1197.
257. Chaitman BR, Hardison RM, Adler D, Gebhart S, Grogan M, Ocampo S, Sopko G, Ramirez JA, Schneider D, Frye RL. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes randomized trial of different treatment strategies in type 2 diabetes mellitus with stable ischemic heart disease: impact of treatment strategy on cardiac mortality and myocardial infarction. *Circulation* 2009;120:2529–2540.
258. Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, Orchard TJ, Chaitman BR, Genuth SM, Goldberg SH, Hlatky MA, Jones TL, Molitch ME, Nesto RW, Sako EY, Sobel BE. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:2503–2515.
259. Banning AP, Westaby S, Morice MC, Kappetein AP, Mohr FW, Berti S, Glauber M, Kellett MA, Kramer RS, Leadley K, Dawkins KD, Serruys PW. Diabetic and nondiabetic patients with left main and/or 3-vessel coronary artery disease: comparison of outcomes with cardiac surgery and paclitaxel-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1067–1075.

260. Hannan EL, Wu C, Walford G, Culliford AT, Gold JP, Smith CR, Higgins RS, Carlson RE, Jones RH. Drug-eluting stents vs. coronary-artery bypass grafting in multivessel coronary disease. *N Engl J Med* 2008;358:331–341.
261. Stettler C, Allemann S, Wandel S, Kastrati A, Morice MC, Schomig A, Pfisterer ME, Stone GW, Leon MB, de Lezo JS, Goy JJ, Park SJ, Sabate M, Suttrop MJ, Kelbaek H, Spaulding C, Menichelli M, Vermeersch P, Dirksen MT, Cervinka P, De Carlo M, Erglis A, Chechi T, Ortolani P, Schalij MJ, Diem P, Meier B, Windecker S, Juni P. Drug eluting and bare metal stents in people with and without diabetes: collaborative network meta-analysis. *BMJ* 2008; 337:a1331.
262. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, Goodman SG, Corbalan R, Purdy DA, Murphy SA, McCabe CH, Antman EM. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation* 2008;118:1626–1636.
263. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, Erlinge D, Husted S, Kontny F, Maya J, Nicolau JC, Spinar J, Storey RF, Stevens SR, Wallentin L. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 2010;31:3006–3016.
264. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Heeschen C, Hamm CW, Moliterno DJ, Califf RM, White HD, Kleiman NS, Theroux P, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104:2767–2771.
265. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;4:CD002967.
266. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, Danchin N, Gitt AK, Boersma E, Fioretti PM, Simoons ML, Battler A. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J* 2002;23:1190–1201.
267. Goldenberg I, Subirana I, Boyko V, Vila J, Elosua R, Permanyer-Miralda G, Ferreira-Gonzalez I, Benderly M, Guetta V, Behar S, Marrugat J. Relation between renal function and outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: real-world data from the European Public Health Outcome Research and Indicators Collection Project. *Arch Intern Med* 2010;170:888–895.
268. Szummer K, Lundman P, Jacobson SH, Schon S, Lindback J, Stenstrand U, Wallentin L, Jernberg T. Relation between renal function, presentation, use of therapies and in-hospital complications in acute coronary syndrome: data from the SWEDEHEART register. *J Intern Med* 2010;268:40–49.
269. Collet JP, Montalescot G, Agnelli G, Van de Werf F, Gurfinkel EP, Lopez-Sendon J, Laufenberg CV, Klutman M, Gowda N, Gulba D. Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in patients with renal dysfunction: benefit of low-molecular-weight heparin alone or with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors on outcomes. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J* 2005;26:2285–2293.
270. Fox KA, Bassand JP, Mehta SR, Wallentin L, Theroux P, Piegas LS, Valentin V, Moccetti T, Chrolavicius S, Afzal R, Yusuf S. Influence of renal function on the efficacy and safety of fondaparinux relative to enoxaparin in non ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med* 2007;147:304–310.
271. James S, Budaj A, Aylward P, Buck KK, Cannon CP, Cornel JH, Harrington RA, Horowitz J, Katus H, Keltai M, Lewis BS, Parikh K, Storey RF, Szummer K, Wojdyla D, Wallentin L. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 2010;122:1056–1067.
272. Pannu N, Wiebe N, Tonelli M. Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy. *JAMA* 2006;295:2765–2779.
273. Szummer K, Lundman P, Jacobson SH, Schon S, Lindback J, Stenstrand U, Wallentin L, Jernberg T. Influence of renal function on the effects of early revascularization in non-ST-elevation myocardial infarction: data from the Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART). *Circulation* 2009;120:851–858.
274. Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, Cohen-Solal A, Aumont MC, Lopez-Sendon J, Budaj A, Goldberg RJ, Klein W, Anderson FA Jr. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation* 2004;109:494–499.
275. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, Daubert JC, Linde C, McMurray J, Ponikowski P, Priori SG, Sutton R, van Veldhuisen DJ, Vahanian A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas P, Widimsky P, Anker SD, Blanc JJ, Gasparini M, Hoes AW, Israel CW, Kalarus Z, Merkely B, Swedberg K, Camm AJ. 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2010;31:2677–2687.
276. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309–1321.
277. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11–21.
278. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877–883.
279. Diercks DB, Roe MT, Mulgund J, Pollack CV Jr., Kirk JD, Gibler WB, Ohman EM, Smith SC Jr., Boden WE, Peterson ED. The obesity paradox in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines Quality Improvement Initiative. *Am Heart J* 2006;152:140–148.
280. Steinberg BA, Cannon CP, Hernandez AF, Pan W, Peterson ED, Fonarow GC. Medical therapies and invasive treatments for coronary artery disease by body mass: the 'obesity paradox' in the Get With The Guidelines database. *Am J Cardiol* 2007;100:1331–1335.
281. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Voehringer M, Sechtem U. 3-Year follow-up of patients with coronary artery spasm as cause of acute coronary syndrome: the CASPAR (coronary artery spasm in patients with acute coronary syndrome) study follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:147–152.
282. Hasin T, Sorkin A, Markiewicz W, Hammerman H, Aronson D. Prevalence and prognostic significance of transient, persistent, and new-onset anemia after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2009; 104:486–491.
283. Bassand JP, Afzal R, Eikelboom J, Wallentin L, Peters R, Budaj A, Fox KA, Joyner CD, Chrolavicius S, Granger CB, Mehta S, Yusuf S. Relationship between baseline haemoglobin and major bleeding complications in acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2010;31:50–58.
284. Chase AJ, Fretz EB, Warburton WP, Klink WP, Carere RG, Pi D, Berry B, Hilton JD. Association of the arterial access site at angioplasty with transfusion and mortality: the M.O.R.T.A.L study (Mortality benefit Of Reduced Transfusion after percutaneous coronary intervention via the Arm or Leg). *Heart* 2008;94:1019–1025.
285. Agostoni P, Biondi-Zoccai GG, de Benedictis ML, Rigattieri S, Turri M, Anselmi M, Vassanelli C, Zardini P, Louvard Y, Hamon M. Radial versus femoral approach for percutaneous coronary diagnostic and interventional procedures; systematic overview and meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:349–356.
286. Alexander KP, Chen AY, Wang TY, Rao SV, Newby LK, LaPointe NM, Ohman EM, Roe MT, Boden WE, Harrington RA, Peterson ED.

- Transfusion practice and outcomes in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2008;155:1047–1053.
287. Hill SR, Carless PA, Henry DA, Carson JL, Hebert PC, McClelland DB, Henderson KM. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;2:CD002042.
288. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, Kaul S, Wiviott SD, Menon V, Nikolsky E, Serebruany V, Valgimigli M, Vranckx P, Taggart D, Sabik JF, Cutlip DE, Krucoff MW, Ohman EM, Steg PG, White H. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium (BARC). *Circulation* 2011;123:2736–2747.
289. Fox KA, Carruthers K, Steg PG, Avezum A, Granger CB, Montalescot G, Goodman SG, Gore JM, Quill AL, Eagle KA. Has the frequency of bleeding changed over time for patients presenting with an acute coronary syndrome? The global registry of acute coronary events. *Eur Heart J* 2010;31:667–675.
290. Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006;114:774–782.
291. Budaj A, Eikelboom JW, Mehta SR, Afzal R, Chrolavicius S, Bassand JP, Fox KA, Wallentin L, Peters RJ, Granger CB, Joyner CD, Yusuf S. Improving clinical outcomes by reducing bleeding in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2009;30:655–661.
292. Mehran R, Pocock SJ, Stone GW, Clayton TC, Dangas GD, Feit F, Manoukian SV, Nikolsky E, Lansky AJ, Kirtane A, White HD, Colombo A, Ware JH, Moses JW, Ohman EM. Associations of major bleeding and myocardial infarction with the incidence and timing of mortality in patients presenting with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a risk model from the ACUTITY trial. *Eur Heart J* 2009;30:1457–1466.
293. Antman EM, Wiviott SD, Murphy SA, Voitek J, Hasin Y, Widimsky P, Chandna H, Macias W, McCabe CH, Braunwald E. Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2028–2033.
294. Berger PB, Bhatt DL, Fuster V, Steg PG, Fox KA, Shao M, Brennan DM, Hacke W, Montalescot G, Steinhubl SR, Topol EJ. Bleeding complications with dual antiplatelet therapy among patients with stable vascular disease or risk factors for vascular disease: results from the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. *Circulation* 2010;121:2575–2583.
295. Sorensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ, Hvelplund A, Andersson C, Jorgensen C, Madsen JK, Hansen PR, Kober L, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet* 2009;374:1967–1974.
296. Joyner CD, Peters RJ, Afzal R, Chrolavicius S, Mehta SR, Fox KA, Granger CB, Franzosi MG, Flather M, Budaj A, Bassand JP, Yusuf S. Fondaparinux compared to enoxaparin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation: outcomes and treatment effect across different levels of risk. *Am Heart J* 2009;157:502–508.
297. Spencer FA, Moscucci M, Granger CB, Gore JM, Goldberg RJ, Steg PG, Goodman SG, Budaj A, FitzGerald G, Fox KA. Does comorbidity account for the excess mortality in patients with major bleeding in acute myocardial infarction? *Circulation* 2007;116:2793–2801.
298. Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, Granger CB, Newby LK, Armstrong PW, Moliterno DJ, Lindblad L, Pieper K, Topol EJ, Stamler JS, Califf RM. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2004;292:1555–1562.
299. Alexander KP, Peterson ED. Minimizing the risks of anticoagulants and platelet inhibitors. *Circulation* 2010;121:1960–1970.
300. Marso SP, Amin AP, House JA, Kennedy KF, Spertus JA, Rao SV, Cohen DJ, Messenger JC, Rumsfeld JS. Association between use of bleeding avoidance strategies and risk of periprocedural bleeding among patients undergoing percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2010;303:2156–2164.
301. Yank V, Tuohy CV, Logan AC, Bravata DM, Staudenmayer K, Eisenhut R, Sundaram V, McMahon D, Olkin I, McDonald KM, Owens DK, Stafford RS. Systematic review: benefits and harms of in-hospital use of recombinant factor VIIa for off-label indications. *Ann Intern Med* 2011;154:529–540.
302. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, Tweeddale M, Schweitzer I, Yetisir E. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999;340:409–417.
303. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, Reddan D. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;355:2085–2098.
304. Menzin J, Wygant G, Hauch O, Jackel J, Friedman M. One-year costs of ischemic heart disease among patients with acute coronary syndromes: findings from a multi-employer claims database. *Curr Med Res Opin* 2008;24:461–468.
305. Smith SC Jr., Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, Grundy SM, Hiratzka L, Jones D, Krumholz HM, Mosca L, Pasternak RC, Pearson T, Pfeffer MA, Taubert KA. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2006;113:2363–2372.
306. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, Fox KA, Anand SS, Yusuf S. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation* 2010;121:750–758.
307. Chew DP, Huynh LT, Liew D, Astley C, Soman A, Brieger D. Potential survival gains in the treatment of myocardial infarction. *Heart* 2009;95:1844–1850.
308. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, Giles WH, Capewell S. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980–2000. *N Engl J Med* 2007;356:2388–2398.
309. Dagenais GR, Pogue J, Fox K, Simoons ML, Yusuf S. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet* 2006;368:581–588.
310. Danchin N, Cucherat M, Thuillez C, Durand E, Kadri Z, Steg PG. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease and absence of heart failure or left ventricular systolic dysfunction: an overview of long-term randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:787–796.
311. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547–1559.
312. Hulten E, Jackson JL, Douglas K, George S, Villines TC. The effect of early, intensive statin therapy on acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:1814–1821.
313. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495–1504.
314. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, Tendera M, Waagstein F, Kjekshus J, Lechat P, Torp-Pedersen C. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J* 2004;25:1341–1362.
315. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr., Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, Klein M, Lamas GA, Packer M, Rouleau J, Rouleau JL, Rutherford J, Wertheimer JH, Hawkins CM. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:669–677.

ESC Guidelines

316. Torp-Pedersen C, Kober L. Effect of ACE inhibitor trandolapril on life expectancy of patients with reduced left-ventricular function after acute myocardial infarction. TRACE Study Group. Trandolapril Cardiac Evaluation. *Lancet* 1999;354:9–12.
317. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349:1893–1906.
318. Fox KA, Steg PG, Eagle KA, Goodman SG, Anderson FA Jr., Granger CB, Flather MD, Budaj A, Quill A, Gore JM. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999–2006. *JAMA* 2007;297:1892–1900.
319. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, Daly C, De Backer G, Hjelm Dahl P, Lopez-Sendon J, Marco J, Morais J, Pepper J, Sechtem U, Simoons M, Thygesen K, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006;27:1341–1381.
320. Rahimi K, Watzlawek S, Thiele H, Secknus MA, Hayerizadeh BF, Niebauer J, Schuler G. Incidence, time course, and predictors of early malignant ventricular arrhythmias after non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with early invasive treatment. *Eur Heart J* 2006;27:1706–1711.