

PROTOCOLUL DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT AL SINDROAMELOR

CORONARIENE ACUTE FARA SUPRADENIVELARE DE SEGMENT ST (NSTE-SCA)

Adaptat după *Ghidul de management al infarctului miocardic* al Ministerului Sănătății, publicat în Monitorul Oficial, Partea I nr. 608bis din 03/09/2009,

Pacienți cu durere toracică acută dar fără supradenivelare persistentă de segment ST. Elă au subdenivelare de segment ST persistentă sau tranzitorie, sau unde T inverse, unde T aplăzate, pseudonormalizare de unda T sau nu au modificări ECG la prezentare. Strategia inițială în cazul acestor pacienți este ameliorarea ischemiei și a simptomatologiei, monitorizarea pacientului prin ECG-uri seriate și măsurători repetitive ale markerilor de necroză miocardică. La prezentare, diagnosticul de 2

lucru al sindroamelor coronariene acute fără supradenivelare de segment ST, bazat pe măsurători ale troponinelor, va conduce mai departe la clasificarea în infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST (NSTE-MI) sau angină instabilă (Figura 1).

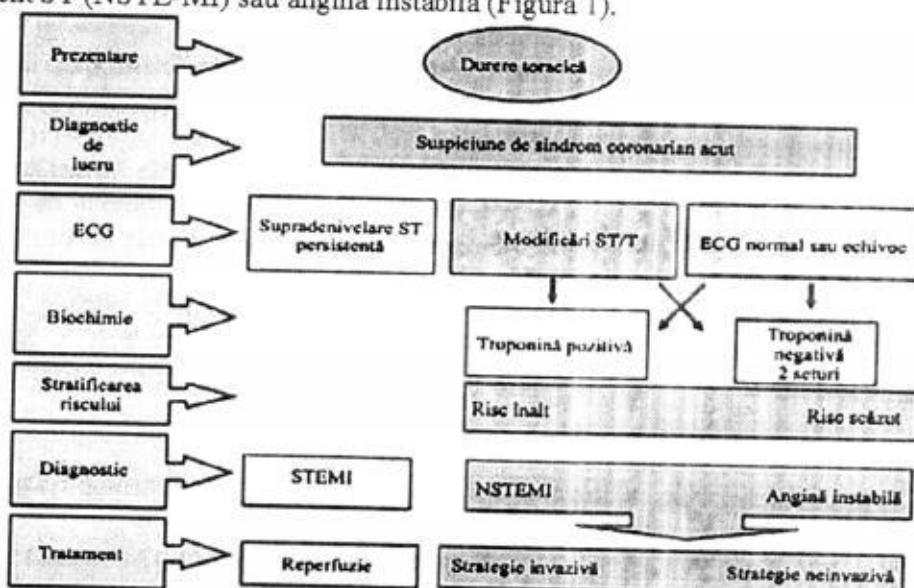


Figura 1. Spectrul sindroamelor coronariene acute

DIAGNOSTIC ȘI APRECIEREA RISCOLUI

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

1. Prezentare clinică și istoric Prezentarea clinică a NSTE-ACS cuprinde o largă varietate de simptome. Clasic, se disting mai multe forme de prezentare clinică:

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

Durerea prelungită a fost observată la 80% din pacienți, în timp ce angina de novo și cea agravată, doar la 20%. Este important de subliniat faptul că nu se poate face distincție între ACS cu sau fără supradenivelare de ST doar pe baza simptomatologiei. Prezentarea clinică tipică în NSTE-ACS este reprezentată de presiunea sau greutatea retrosternală ("angină") care iradiază în brațul stâng, gât sau mandibulă, care poate fi intermitentă (de obicei cu durată de câteva minute) sau persistentă. Poate fi însoțită de alte simptome precum diaforeză, gheță, durere abdominală, dispneă și sincopă. În orice caz, prezentările atipice nu sunt neobișnuite. Printre acestea se numără durerea epigastrică,

indigestia cu debut recent, durerea toracică cu caracter de junghi, durerea toracică cu caracter pleuritic, dispnea progresivă.

Prezentările atipice apar de regulă la pacienții tineri (25-40 ani) și vârstnici (> 75 ani), la femei, pacienți diabetici, pacienți cu insuficiență renală cronică sau demență. Absența durerii toracice duce la subdiagnostic și subtratament.

Provocările diagnostice și terapeutice apar în cazurile în care electrocardiograma este normală sau aproape normală sau, dimpotrivă, când electrocardiograma este anormală din cauza condițiilor subiacente precum defecte de conducere intraventriculară sau hipertrofia ventriculară stângă. Există anumite caracteristici ale simptomatologiei care susțin diagnosticul de boală aterosclerotă coronariană și care pot orienta abordarea bolii. Exacerbarea simptomatologiei la efort sau ameliorarea la repaus sau după administrarea de nitrati pledează pentru diagnosticul de ischemie. Simptomatologia de repaus are prognostic negativ în comparație cu simptomatologia apărută la efort. La pacienții cu simptomatologie intermitentă, creșterea frecvenței episoadeelor anginoase care precedă evenimentul cheie poate avea impact asupra prognosticului. Prezența taхicardiei, hipotensiunii sau insuficienței cardiace sunt indicatori de prognostic negativ și determină diagnosticul rapid și tratament de urgență. Este important a identifica **circumstanțele clinice care pot exacerbă sau precipita NSTE-ACS**, precum anemia, infecția, inflamația, febra și disfuncțiile metabolice sau endocrinologice (în special tiroidiene).

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

Când avem de-a face cu un pacient simptomatic, există câteva **indicii clinice care cresc probabilitatea diagnosticului bolii coronariene aterosclerotice și, implicit a NSTE-ACS**.

ACEste includ:

- vârsta înaintată,
- sexul masculin,
- determinările aterosclerotice în teritorii non-coronariene precum boala arterială periferică sau în teritoriul carotidian,
- prezența factorilor de risc precum diabetul zaharat și insuficiența renală,
- manifestările precedente de boală aterosclerotă coronariană, de exemplu un infarct miocardic în antecedente, intervenția percutanată coronariană (PCI), sau chirurgia coronariană prin by-pass (CABG), de asemenea cresc probabilitatea de NSTE-ACS.

Totuși, toți acești factori sunt nespecifici, aşadar valoarea lor nu trebuie supraestimată.

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

3. Electrocardiograma

3.1.Electrocardiograma de repaus este prima modalitate de diagnostic în evaluarea pacientului suspectat de NSTE-ACS. Ea ar trebui să fie obținută în 10 minute de la prezentarea în camera de gardă și interpretată de urgență de un medic specialist. Supradenivelare persistentă de segment ST (> 20 min) sugerează STEMI care beneficiază de tratament diferit. În absența supradenivelării segmentului ST, trebuie obținute înregistrări suplimentare când pacientul este simptomatic și comparate cu înregistrările în care pacientul era asimptomatic. Dacă sunt disponibile, înregistrările mai vechi au utilitate, mai ales dacă pacientul prezintă patologie cardiacă coexistentă precum

hipertrofie ventriculară stângă sau infarct miocardic în antecedente. Înregistrările ECG trebuie repetate la cel puțin 6 ore și la 24 ore, și în caz de recurență a simptomatologiei. Este recomandată efectuarea unei electrocardiograme înainte de externare. Modificările de segment ST și cele ale undei T sunt indicatori ai bolii aterosclerotice coronariene instabile. Numărul derivațiilor și amplitudinea subdenivelărilor de segment ST sunt indicatori ai severității și extensiei ischemiei și se coreleză cu prognosticul. Subdenivelările segmentului ST \Rightarrow 0,5 mm (0,05 mV) în două sau mai multe derivații continue într-un context clinic sugestiv, indică NSTE-ACS și se coreleză cu prognosticul. Subdenivelările minore (0,5 mm) de segment ST pot fi dificil de măsurat în practica clinică. Mai semnificative sunt subdenivelările de ST \geq 1 mm (0,1 mV) și care se asociază cu rată a mortalității și infarct miocardic de 11% la un an. Subdenivelarea de ST \geq 2 mm crește de șase ori riscul mortalității. Subdenivelarea segmentului ST asociată cu supradenivelarea tranzitorie de segment ST identifică un subgrup cu risc înalt. Pacienții cu subdenivelare de segment ST au un risc mai crescut de a dezvolta evenimente cardiace ulterioare în comparație cu cei cu inversiuni ale undei T (> 1 mm) în derivațiile cu unde R predominante, care la rândul lor sunt la risc mai mare în comparație cu cei cu electrocardiograma normală la internare. Totuși, undele T negative, simetrice, adânci în derivațiile precordiale se coreleză adesea cu stenoza semnificativă a arterei descendente anterioare sau trunchiului comun. Trebuie sătul faptul că o electrocardiogramă normală nu exclude posibilitatea de NSTE-SCA. În câteva studii, în jur de 5% din pacienții cu ECG normal și care au fost externați din camera de gardă s-a dovedit în final a avea fie infarct miocardic acut, fie angină instabilă. În mod particular, ischemia în teritoriul arterei circumflexe "scapă" frecvent electrocardiograma cu 12 derivații, dar poate fi detectată în derivațiile V4R și V3R, ca și în derivațiile V7-V9. Episoadele tranzitorii de bloc de ramură apar ocazional în timpul atacurilor ischemice.

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

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

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

4.1. Markerii injuriei miocardice Troponinele cTnT sau cTnI sunt markerii preferați ca reflectând injuria miocardică deoarece ele sunt mai specifice și mai sensibile decât enzimele miocardice clasice precum creatinkinaza (CK) sau izoenzima acesteia, MB (CK-MB). În acest sens, mioglobina nu este suficient de specifică și sensibilă pentru a detecta injuria miocardică și de aceea nu este recomandată pentru diagnosticul de rutină și stratificarea riscului. Creșterea troponinelor miocardice se crede a reflecta necroza ireversibilă a celulelor miocardice, rezultând tipic din embolizarea distală a trombilor bogăți în plachete, de la locul de ruptură a plăcii. Ca atare, troponinele pot fi privite ca un marker de formare activă a trombilor. În cadrul ischemiei

miocardice (durere anginoasă, modificări de segment ST), creșterea troponinelor este etichetată ca infarct miocardic în acord cu Documentul Consensului.

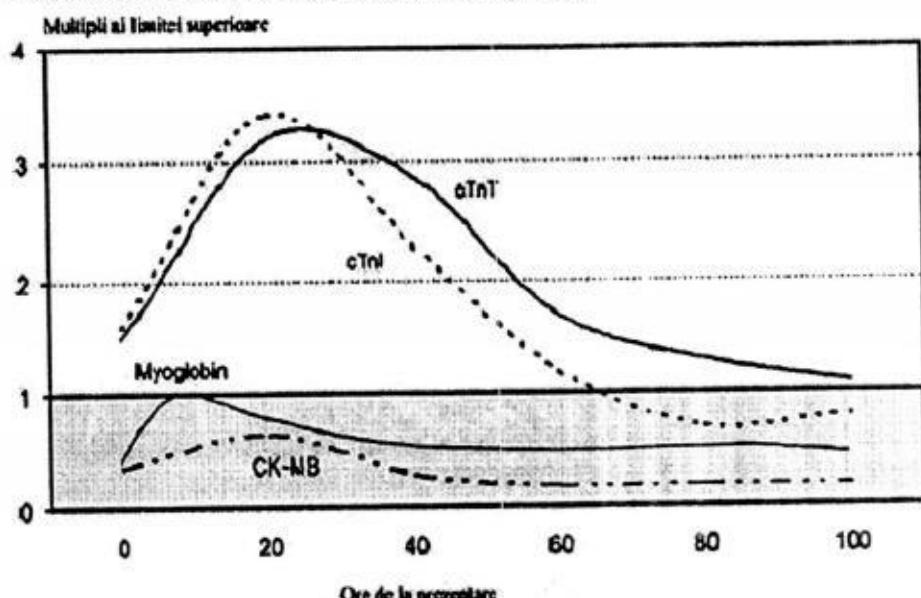


Figura 2. Exemplu de eliberare a markerilor cardiaci la un pacient cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST (suprafața gri indică valori normale)

Troponinele sunt cei mai buni markeri biochimici pentru aprecierea prognosticului pe termen scurt (la 30 zile) în ceea ce privește riscul de infarct miocardic și deces. Valoarea prognostică pe termen lung a troponinelor a fost demonstrată, de asemenea (la 1 an și peste 1 an). Creșterea riscului asociată cu niveluri crescute ale troponinelor este independentă și aditivă celorlalți factori de risc precum modificările ECG în repaus sau la monitorizarea continuă, sau markeri ai activității inflamatorii. În plus, identificarea pacienților cu niveluri crescute ale troponinelor este de asemenea utilă pentru selecția terapiei adecvate la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST. La pacienții cu infarct miocardic, o creștere inițială a troponinelor în sângele periferic apare în decurs de 3-4 ore. Niveluri crescute pot persista până la 2 săptămâni datorită proteolizei aparatului contractil. La pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST, creșteri minore ale troponinelor pot fi măsurate doar la 48-72 ore (Figura 2). Sensibilitatea înaltă a testelor la troponină permite detectarea lezării miocardice nedeterminată prin CK-MB până la o treime din pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST. Creșterile minore sau moderate ale troponinelor par să compore cel mai înalt risc precoce la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST. Un singur test negativ al troponinei în momentul prezentării la spital este insuficient pentru a exclude o creștere ulterioară, în condițiile în care la cei mai mulți pacienți creșterea poate fi detectată în orele care urmează. Astfel, sunt necesare probe sanguine și măsurători repetitive 6-12 ore de la internare și după episoadele anginoase severe, cu scopul de a demonstra sau a exclude lezarea miocardică. O a doua determinare poate fi necesară doar în cazul în care ultimul episod anginos a fost prezent la mai mult de 12 ore anterior determinării inițiale a troponinelor. Este important de subliniat că și alte condiții patologice amenințătoare de viață, care se prezintă clinic cu durere toracică, precum disecția anevrismelor aortice sau embolismul pulmonar pot determina creșterea nivelului troponinelor și trebuie întotdeauna avute în vedere ca diagnostic diferențial. Creșteri ale troponinelor cardiace apar de asemenea în cadrul leziunilor miocardice non-coronariene.

Cauze non-coronariene de creștere a troponinelor

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

Acest lucru trebuie interpretat ca sensibilitate a acestor markeri pentru lezarea celulelor miocardice, și nu vor fi etichetate ca rezultate fals pozitive. Adevaratele rezultate fals pozitive au fost documentate în miopatiile musculaturii scheletice și în insuficiența renală cronică. Creșteri ale troponinelor sunt frecvent determinante atunci când nivelul creatininei serice este $> 2,5 \text{ mg/dL}$ (221 umol/L) în absența sindroamelor coronariene acute dovedite, și se asociază cu prognostic nefavorabil. Creșteri inexplicabile ale nivelurilor troponinelor sunt rare. Nu există diferențe semnificative între troponina T și troponina I. Diferențele rezultate din diverse studii sunt explicate prin variabilitatea criteriilor de includere, diferențele între probe și limitele de laborator diferite. În cazul infarctului miocardic, limita diagnostică a dozărilor de troponine se bazează pe percentila 99 a nivelului determinat la subiecții sănătoși, așa cum este recomandat de către Consensul expertilor. Abaterea acceptată (coeficient de variabilitate) față de percentila 99 trebuie să fie $\leq 10\%$ pentru fiecare probă. Fiecare laborator trebuie să revalueze periodic nivelul de referință. Diagnosticul NSTE-ACS nu trebuie să se facă pe baza markerilor cardiaci exclusiv, al căror nivel trebuie interpretat în contextul clinic.

4.2. Markeri ai activității inflamatorii Printre markerii inflamatorii investigați în ultima decadă, proteina C reactivă măsurată prin determinări de înaltă sensibilitate (hsCRP) a fost cea mai studiată și s-a corelat cu cele mai finale rate de evenimente adverse. Sursa clară a creșterii de hsCRP în cadrul sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST rămâne neclară. Având în vedere faptul că lezarea miocardului este un stimul major al inflamației, se presupune că un proces inflamator acut se suprapune peste un status inflamator cronic, ambele influențând prognosticul pe termen lung în sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST. Există dovezi puternice că printre pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST troponin-negative, nivelurile crescute ale hsCRP sunt predictori ai mortalității pe termen lung (> 6 luni). Totuși, hsCRP nu are rol diagnostic pentru sindroamele coronariene acute.

4.3. Markeri ai activării neuromotorale Activarea neuromotorală a cordului poate fi monitorizată prin măsurători ale nivelului plasmatic al peptidelor natriuretice secrete de către cord. Peptidele natriuretice precum tipul brain [peptidul natriuretic tip B (BNP)] sau prohormonul acestuia reprezentat de fragmentul N-terminal (NT-proBNP), au o sensibilitate înaltă și reprezintă markeri specifici pentru detectarea disfuncției ventriculare stângi. În cadrul NSTE-ACS, există date retrospective convingătoare care arată faptul că pacienții cu niveluri crescute ale BNP sau NT-proBNP prezintă rate ale mortalității de trei până la cinci ori mai mari comparativ cu pacienții cu niveluri mai scăzute. Nivelul se asociază semnificativ cu riscul de deces, chiar și atunci când este

ajustat în funcție de vîrstă, clasă Killip, fracția de ejection a ventriculului stâng. Valorile constataate la câteva zile după debutul simptomatologiei par a avea valoare predictivă superioară comparativ cu măsurătorile de la interare. Peptidele natriuretice sunt markeri utili în camera de gardă în evaluarea durerii toracice sau a dispneei și s-au dovedit a fi folositori în diagnosticul diferențial al dispneei de cauză cardiacă sau non-cardiacă. Totuși, ei reprezintă markeri de prognostic pe termen lung, și au valoare limitată în stratificarea inițială a riscului și, de aceea, pentru alegerea strategiei terapeutice inițiale a NSTE-ACS.

4.4. Markeri ai funcției renale Alterarea funcției renale reprezintă un important predictor independent pe termen lung al mortalității la pacienții cu ACS. Nivelul creatininei serice este un indicator mai puțin sigur în comparație cu clearance-ul creatininei serice (ClCr) sau cu rata filtrării glomerulare (RFG), deoarece este influențată de o multitudine de factori precum vîrstă, greutate, masă musculară, rasa sau medicamente. Variate formule au fost folosite pentru a îmbunătăți acuratețea măsurătorilor creatininei serice care să reflecte rata filtrării glomerulare, incluzând formula Cockcroft-Gault90 și ecuația simplificată din Modificarea dietei în boală renală. Mortalitatea pe termen lung este influențată de gradul disfuncției renale, aceasta crescând exponențial cu scăderea RFG/ClCr. Cistatinul C este considerat un marker al funcției renale superior ClCr sau RFG. Cistatinul C este un inhibitor al cistein proteinazei, sintetizat de toate celulele nucleate, într-un ritm constant și excretat în sânge. Din cauza greutății moleculare mici (13 kDa), este filtrat la nivel glomerular, reabsorbit aproape în întregime și catabolizat, dar nu secretat, la nivelul celulelor tubulare. Nivelul de cistatin C s-a dovedit a fi un bun marker de prognostic, deși încă nu este larg folosit.

4.5. Biomarkeri noi Un număr considerabil de pacienți totuși nu poate fi identificat ca fiind la risc crescut cu ajutorul markerilor actuali. În consecință, în ultimii ani au fost investigați numeroși biomarkeri, cu scopul de a stabili utilitatea lor ca mijloc diagnostic și de stratificare a riscului, alături de markerii convenționali. Au fost studiați mai mulți biomarkeri noi. Printre aceștia se numără markeri ai stressului oxidativ (mieloperoxidază), markeri ai trombozei și inflamației (ligandul solubil CD40) sau markeri ai cascadei inflamației, de exemplu markeri specifici ai inflamației vasculare. Toți s-au dovedit a fi superiori troponinelor în analizele retrospective, dar nu au fost testați în studii prospective și nu sunt disponibili încă pentru uzul de rutină. Abordarea multimarker Deoarece NSTE-ACS reprezintă un eveniment complex, mai mulți markeri ce reflectă lanțurile fizio-patologice pot fi avantajoși în stratificarea riscului.

Este util a distinge între markerii de risc acut de IM și cei de mortalitate pe termen lung. Folosirea combinată a markerilor de necroză miocardică, inflamație, disfuncție miocardică și renală, și activare neurohumorală contribuie semnificativ la îmbunătățirea identificării corecte a pacienților la risc înalt pentru evenimente cardiovasculare ulterioare. Mai multe studii au demonstrat că abordarea multimarker îmbunătășește stratificarea riscului. În mod curent, pentru stratificarea riscului acut la internare este recomandat a folosi troponinele (cTnT sau cTnI). În același timp sau în zilele următoare, ClCr și BNP sau NTproBNP permit estimarea oricărei disfuncții renale sau miocardice, ca și impactul inherent al acestora asupra tratamentului și prognosticului pe termen lung. În mod curent, doar hsCRP este disponibilă de rutină pentru evidențierea activității inflamatorii responsabilă pentru mortalitatea pe termen lung. Indicații ale testării biomarkerilor **Diagnosticul sindroamelor coronariene acute fără supradenivelare de segment ST și încadrarea în grupe de risc trebuie făcute cât de rapid posibil**. Testările pentru markerii biochimici sunt importante pentru stabilirea diagnosticului.

5. Ecocardiografia și metodele imagistice miocardice non-invazive Funcția sistolică a ventriculului stâng este o variabilă importantă de prognostic la pacienții cu boală cardiacă ischemică și poate fi apreciată ușor și cu acuratețe cu ajutorul ecocardiografiei. Hipokinezia tranzitorie locală sau akinezia segmentară a pereților ventriculului stâng poate fi identificată în timpul ischemiei, cu revenirea la normal a kineticii parietale odată cu rezoluția ischemiei. Mai mult, pot fi identificate diagnostice diferențiale precum stenoza aortică, disecția de aortă, embolismul pulmonar sau cardiomiopatia hipertrofică. De aceea, ecocardiografia trebuie practicată de rutină în unitățile de urgență. **Ecocardiografia de stress** este utilă la pacienții stabilizați pentru a obține dovezi obiective ale ischemiei și are aceleași indicații ca și celelalte metode de stress. În mod similar, **scintigrafia**

de stress sau rezonanță magnetică nucleară pot fi utilizate dacă sunt disponibile. Rezonanța magnetică este utilă pentru a aprecia viabilitatea miocardică. Scintigrafia miocardică de repaus să-a demonstrat a fi utilă în trierea inițială a pacienților cu durere toracică fără modificări ECG sau semne de infarct miocardic.

6. Imagistica anatomiei coronarelor Metodele imagistice furnizează informații unice asupra prezenței și severității bolii coronariene aterosclerotice. Standardul de aur este reprezentat de angiografia coronariană. Pacienții cu boală multivasculară ca și aceia cu stenoze "left main" se află la risc înalt de a dezvolta evenimente cardiace semnificative. Aprecierea angiografică a caracterelor și localizării leziunilor responsabile ca și a celorlalte leziuni este esențială dacă se are în vedere revascularizarea. Leziunile complexe, lungi, calcificate, vasele angulate și tortuoase constituie indicatori de risc. Riscul cel mai înalt este asociat cu apariția defectelor de umplere care indică prezența trombilor intracoronarieni. La momentul actual, tomografia computerizată cardiacă nu este recomandată ca metodă imagistică coronariană în NSTEMI-ACS datorită acurateței diagnostice suboptimale. În viitor, evoluția tehnică rapidă poate îmbunătăți acuratețea diagnostică, ceea ce va conduce la reconsiderarea acestei metode în procesul diagnostic. Mai mult, datorită probabilității înalte de PCI, se pierde timp, pacientul este expus la iradiere inutilă și la substanțe de contrast în cazul utilizării CT ca primă opțiune diagnostică. Rezonanța magnetică nu este considerată ca metodă imagistică a arterelor coronare. Ea poate fi utilizată în cursul internării pentru cuantificarea injuriei miocardice sau pentru excluderea miocarditei. CT sau RMN pot fi folosite pentru diagnosticul diferențial cu embolismul pulmonar sau disecția de aortă.

Diagnostic diferențial Există câteva condiții cardiace sau non-cardiace care pot simula NSTEMI-ACS

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

Bolile cardiace cronice subiacente precum cardiomiotropia hipertrofică și valvulopatiile (de exemplu, stenoza aortică, insuficiența aortică) se pot asocia cu simptomatologie tipică sindroamelor coronariene acute fără supradenivelare de segment ST, creșteri ale markerilor cardiaci și modificări ECG. În condițiile în care anumiți pacienți cu bolile sus-menționate prezintă și boală aterosclerotă coronariană, procesul diagnostic poate fi îngreunat. Miocardita, pericardita, miopericardita de diverse etiologii se pot asocia cu durere toracică care seamănă cu angina din cadrul NSTEMI-ACS și pot apărea creșteri ale nivelurilor markerilor cardiaci, modificări ECG și tulburări de kinetică parietală. Adesea, aceste condiții sunt precedate sau însoțite de un sindrom gripal, febril, cu simptomatologie atribuită tractului respirator superior. Totuși, infecțiile, în special cele ale tractului respirator superior precedă sau însoțesc, de asemenea NSTEMI-ACS. Frecvent, diagnosticul final de miocardită sau miopericardită este stabilit în cursul perioadei de spitalizare. Condiții non-cardiace, amenințătoare de viață, pot simula NSTEMI-ACS și de aceea trebuie diagnosticate. Printre acestea, embolismul pulmonar se asociază cu dispnee, durere toracică, modificări ECG, precum și cu creșteri ale nivelurilor markerilor cardiaci, similar NSTEMI-ACS. Radiografia toracică, CT sau angiografia RMN a arterelor pulmonare, scintigrafia perfuziei pulmonare sau dozarea nivelurilor plasmatic ale D-dimerilor sunt teste diagnostice recomandate. NSTEMI-ACS poate fi o complicație a disecției aortice, atunci când disecția implică arterele

coronare. La un pacient cu disecție de aortă nediagnosticată, terapia curentă pentru NSTEMI poate agrava starea pacientului, cu represurii asupra. Accidentul vascular cerebral poate fi însoțit de modificări ECG, tulburări de kinetica parietală și creșteri ale nivelurilor markerilor cardiaci. Dimpotrivă, în cazuri rare, simptome atipice precum cefaleea și vertijul pot fi singurele acuze în cadrul ischemiei miocardice.

Scoruri de risc Câteva scoruri pentru stratificarea riscului au fost concepute și validate în populații largi. În practica clinică sunt utilizate doar scorurile simple. Scorul de risc GRACE, a fost conceput pe o populație largă neselecționată din cadrul unui registru internațional ce cuprinde întreg spectrul ACS. Factorii de risc obținuți s-au referit la decesele intraspitalicești și decesele după externare la 6 luni, acestea având putere predictivă independentă. Variabile clinice/ECG/paraclinice ușor de apreciat, precum vârstă, frecvența cardiacă, tensiunea arterială sistolică, nivelul creatinină serice, clasa Killip de insuficiență cardiacă la internare, prezența subdenivelărilor segmentului ST, creșterea markerilor cardiaci, precum și stopul cardiac au fost luate în calcul. Modelele GRACE au avut o putere discriminativă foarte bună. Complexitatea lor cere, totuși, tehnici speciale pentru aprecierea riscului (grafice, tabele, programe computerizate). Software-uri PC sau PDA a nomogramelor simplificate sunt disponibile gratuit la <http://www.outcomes.org/grace>.

Conform scorului de risc GRACE, au fost dezvoltate 3 categorii de risc. Pe baza comparației directe, scorul de risc GRACE este recomandat pentru clasificare la internare și la externare în practica clinică curentă.

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

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

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

Recomandări pentru diagnostic și stratificarea riscului

- Diagnosticul și stratificarea riscului pe termen scurt în NSTEMI trebuie să se bazeze pe o combinație între istoricul pacientului, simptomatologie, ECG, markeri biologici și rezultatele scorurilor de risc (I-B).
- Evaluarea riscului individual reprezintă un proces dinamic care trebuie actualizat în funcție de evoluția clinică.
 - O electrocardiogramă cu 12 derivații trebuie obținută în 10 minute de la primul contact medical și interpretată de un specialist (I-C). Trebuie înregistrate derivații suplimentare (V3R și V4R, V7-V9). Electrocardiograma trebuie repetată în caz de recurență a simptomatologiei, la 6 și la 24 ore precum și la externare (I-C).
 - Trebuie efectuate dozări prompte ale troponinelor (cTnT sau cTnI). Rezultatele trebuie să fie disponibile în 60 min (I-C). Testarea trebuie repetată la 6-12 ore dacă testarea inițială este negativă (I-A).
 - Trebuie implementate scorurile de risc stabilite (precum scorul de risc GRACE) în vederea aprecierii riscului inițial și ulterior (I-B).
 - Ecocardiografia este recomandată pentru excluderea diagnosticelor diferențiale (I-C).
 - La pacienții fără recurență a durerii și teste negative la troponină, testul de efort este recomandat înainte de externare (I-A).
 - Următorii predictori ai decesului pe termen lung sau infarctului miocardic trebuie luati în considerare în stratificarea riscului (I-B):

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

TRATAMENT Opțiunile terapeutice descrise în această secțiune se bazează pe dovezi obținute din numeroase studii clinice sau meta-analize. Sunt discutate patru categorii ale tratamentului acut: agenți antiischemici, anticoagulante, antiagregante plachetare și revascularizarea coronariană. În general, abordarea terapeutică privește doar terapia medicală sau, suplimentar, angiografia și revascularizarea. Multe dintre opțiunile terapeutice au fost evaluate de peste două decenii sau testate în subseturi specifice de pacienți. Recomandările țin cont de aceste circumstanțe.

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

1.1. Beta-blocantele Dovezi ale efectului benefic al beta-blocantelor în angina instabilă se bazează pe date limitate din trialurile randomizate, împreună cu considerațiile fiziopatologice și extrapolările din experiența acumulată din angina stabilă și infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST. Beta-blocantele inhibă competitiv efectele la nivel miocardic ale catecolaminelor circulante. În NSTE-ACS, beneficiul primar al betablocantelor sunt legate de efectele lor asupra receptorilor beta-1, rezultând scăderea consumului miocardic de oxigen. Două trialuri randomizate dublu-orb au comparat beta-blocantele cu placebo în angina instabilă. O meta-analiză a sugerat că tratamentul cu beta-blocante a determinat reducerea cu 13% a riscului de evoluție în STEMI. Deși în aceste trialuri relativ mici, nu a fost demonstrat nici un efect semnificativ asupra mortalității în NSTE-ACS, rezultatul poate fi extrapolat din studiile largi randomizate la pacienții cu infarct miocardic nespecificat. Beta-blocantele sunt recomandate în NSTE-ACS în absența contraindicațiilor și sunt de regulă bine tolerate. În cele mai multe cazuri, tratamentul oral este suficient. Frecvența cardiacă țintă pentru un efect benefic al tratamentului trebuie să fie între 50-60/min. Pacienții la care conducerea atrioventriculară este afectată semnificativ, cei cu istoric de astm bronșic și cei cu disfuncție acută de VS nu trebuie să primească beta-blocante.

1.2. Nitrați Utilizarea nitratelor în angina instabilă se bazează pe considerațiile fiziopatologice și experiența clinică. Beneficiile terapeutice ale nitratelor și claselor similare de medicamente precum sydnoniminele sunt legate de efectele lor periferice și la nivelul circulației coronariene. Beneficiul terapeutic major este probabil legat de efectele venodilatatoare care determină scăderea presării și a volumului telediastolic al VS, rezultând scăderea consumului miocardic de oxigen. Suplimentar, nitrati produc dilatație la nivelul arterelor coronare normale și aterosclerotice și cresc fluxul sanguin în vasele colaterale. Studiile asupra nitratelor în angina instabilă sunt mici și observaționale. Nu există trialuri randomizate placebo-controlate pentru a confirma beneficiile cardiace adverse semnificative. Există puține informații în legătură cu calea optimă de administrare a nitratelor (intravenoasă, orală, sublinguală sau topic) și în ceea ce privește doza și durata tratamentului. La pacienții cu NSTE-ACS care necesită internare, nitrati vor fi administrați intraventos, dacă nu există contraindicații. Doza trebuie crescută până la ameliorarea simptomatologiei (angină și/sau dispnee) dacă nu apar efecte secundare (în special céfalee sau hipotensiune). O limitare a terapiei continue cu nitrati este fenomenul de toleranță, care este legat atât de doză, cât și de durata tratamentului. Odată simptomatologia controlată, nitrati administrați intraventos pot fi înlocuiți cu medicamente non-parenterale, păstrând intervalul liber adecvat. O alternativă este folosirea medicamentelor nitrat-like precum sydnonimine sau activatori ai canalelor de potasiu. Terapia cu donori de oxid nitric (nitrati sau sydnonimine) este contraindicată la pacienții ce primesc tratament cu inhibitori de 5-fosfodiesterază (sildenafil, vardenafil, tadalafil) din cauza riscului de vasodilatație intensă și prăbușirea tensiunii arteriale în caz de administrare concomitantă.

1.3. Blocantele canalelor de calciu sunt medicamente vasodilatatoare. Suplimentar, unele prezintă efecte semnificative directe asupra conducerii atrio-ventriculare și a frecvenței cardiace. Există trei subclase de blocanți ai canalelor de calciu, care sunt diferite din punct de vedere chimic și au efecte farmacologice diferite: dihidropiridinele (de exemplu nifedipina), benzotiazepinele (de exemplu, diltiazemul) și fenilalchilaminele (de exemplu verapamilul). Agenții din fiecare subclasă diferă în funcție de gradul de vasodilatație produs, de gradul de scădere al contractilității miocardice, și de gradul de deprimare al conducerii atrioventriculare. Blocurile A-V pot fi produse de preparate non-dihidropiridinice. Nifedipina și amlodipina au cel mai mare efect vasodilatator asupra arterelor periferice, în timp ce diltiazemul are cel mai slab efect vasodilatator. Toate subclasele produc vasodilatație coronariană în mod similar. Există doar puține trialuri randomizate ce testează blocantele canalelor de calciu în NSTE-ACS. În general, eficacitatea lor în ameliorarea simptomatologiei apare echivalentă cu cea a beta-blocantelor. Studiul HINT, cel mai mare studiu randomizat, a testat nifedipina și metoprolol într-un design 2X2. Deși nu au fost notate diferențe statistice semnificative, se observă o tendință spre creșterea riscului de infarct miocardic sau angină recurrentă cu nifedipină (în comparație cu placebo), în timp ce tratamentul cu metoprolol sau o combinație a celor două să fie asociat cu reducerea acestor evenimente. Efectele benefice după extensie sunt oarecum controversate. O meta-analiză a efectelor blocantelor canalelor de calciu asupra decesului sau infarctului miocardic non-fatal în angina instabilă a sugerat că această clasă de medicamente nu previne dezvoltarea infarctului miocardic acut și nu reduce mortalitatea. În mod particular, analiza datelor colectate din studiile observaționale a sugerat că, la pacienții cu boala aterosclerotică coronariană, nifedipina cu acțiune scurtă poate fi asociată cu efecte nefavorabile asupra mortalității, dependente de doză. Pe de altă parte, există dovezi în ceea ce privește rolul protector al diltiazemului în NSTEMI într-un singur trial. Blocantele canalelor de calciu, și în mod particular dihidropiridinele, sunt medicamente de primă intenție în angina vasospastică.

1.4. Medicamente noi Recent, au fost investigate medicamente antianginoase noi, cu mecanisme diferite de acțiune. **Ivabradina** inhibă selectiv curentul primar la nivelul nodului sinusă, și, de aceea, poate fi folosită la pacienții care au contraindicație de beta-blocante.

Trimetazidina exercită efecte metabolice, fără modificări hemodinamice. Ranolazina exercită efecte antianginoase prin inhibarea curenților lenți de sodiu. A fost ineficient în reducerea evenimentelor majore cardiovasculare în MERLIN-TIMI. **Nicorandilul** are proprietăți nitrat-like. Nicorandilul reduce semnificativ rata de apariție a endpointului primar compozit (deces coronarian, infarct miocardic non-fatal sau spitalizare pentru durere cardiacă) la pacienții cu angină cronică stabilă în studiul IONA, dar nu a fost niciodată testat la pacienții cu NSTE-ACS. Recomandări pentru medicamentele antiischemice Beta-blocantele sunt recomandate în absența contraindicațiilor, în mod particular la pacienții cu hipertensiune arterială sau tachicardie (I-B). Nitrații în administrare intravenoasă sau orală sunt eficienți pentru ameliorarea simptomatologiei în managementul acut al episoadeelor anginoase (I-C). Blocantele canalelor de calciu determină ameliorarea simptomelor la pacienții aflați deja în tratament cu nitrati și beta-blocante; sunt utili la pacienții ce prezintă contraindicații la beta-blocante și într-un subgrup de pacienți cu angină vasospastică (I-B). Nifedipina sau alte dihidropiridine, nu trebuie utilizate decât în combinație cu betablocante (III-B).

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

- Heparina nefracționată (UFH) în perfuzie intravenoasă;
- Heparine cu greutate moleculară mică în administrare subcutanată;
- Fondaparină în administrare subcutanată;
- Inhibitori direcți ai trombinei în perfuzie intravenoasă.

- Antagoniști ai vitaminei K în administrare orală.

2.1. Heparina nefracționată Farmacologie Heparina nefracționată este un amestec heterogen de molecule polizaharidice, cu greutate moleculară între 2000 și 30 000 (majoritatea 15-18 000) Da. O treime din moleculele din heparina standard nefracționată conține secvența pentazaharidică care se leagă de antitrombină și accelerează rata de inhibare a factorului Xa de către antitrombină. Inhibarea factorului IIa necesită legarea heparinei la trombină și antitrombină, lucru care poate fi realizat dacă lanțurile conținând secvența polizaharidică conține cel puțin 18 unități zaharidice pentru a realiza o catenă suficient de lungă pentru a lega factorul IIa. UHF este slab absorbită prin administrare subcutanată, așa încât este preferată administrarea intravenoasă. Fereastra terapeutică este îngustă, necesitând monitorizarea frecventă a timpului parțial de tromboplastină activată (aPTT), cu un nivel țintă optim de 50-75 sec, corespunzând la 1,5-2,5 ori mai mare ca limita superioară a normalului. La valori mari ale aPTT, crește riscul de complicații hemoragice, fără beneficii antitrombotice. La valori scăzute ale aPTT, mai mici de 50 sec, efectul antitrombotic este limitat și nu scade numărul evenimentelor ischemice. Se recomandă o doză de heparină nefracționată ajustată în funcție de greutate cu un bolus inițial de 60-70 UI/kg, maxim 5000 UI, urmată de perfuzie intravenoasă continuă cu 12-15 UI/kg/h, cu maximum 1000 UI/h. Cu acest regim se poate obține nivelul țintă al aPTT. Menținerea anticoagulației optime cu heparină nefracționată în administrare intravenoasă este dificilă la pacienții cu NSTE-ACS, mai ales dacă condiția clinică a pacientului se îmbunătățește în primele 24 ore, când adesea pacienții încep să se mobilizeze și chiar sunt externați. Efectul anticoagulant al heparinei nefracționate se pierde la câteva ore de la întrerupere. În timpul primelor 24 ore de la întrerupere, există riscul reactivării procesului coagulației și, în consecință un risc tranzitor crescut de recurență, în ciuda administrării concomitente de acid acetilsalicilic (aspirină). În studii ce compară combinația heparină nefracționată plus aspirină versus aspirină singură, o tendință spre beneficiu a fost observată în favoarea combinației UHF-aspirina, dar cu prețul creșterii riscului de sângerare. Recurența evenimentelor după întreruperea heparinei nefracționate explică de ce acest beneficiu nu poate fi menținut în timp, cu excepția cazului în care pacientul a fost revascularizat înainte de întreruperea heparinei.

2.2. Heparinele cu greutate moleculară mică Farmacologie Heparinele cu greutate moleculară mică reprezintă o clasă de compuși derivați din heparină cu greutate moleculară între 2000 și 10 000 Da. HGMM sunt mai avantajoase din punct de vedere farmacologic față de heparina nefracționată. Ele se leagă de antitrombină prin secvența pentazaharidică, aceasta fiind la baza activității factorului antiXa. Activitatea factorului anti IIa este mai scăzută decât cu heparina nefracționată și depinde de greutatea moleculară, cu creșterea activității odată cu creșterea greutății moleculare. Avantajele HGMM sunt absorbția aproape completă prin administrarea subcutanată, legarea mai scăzută de proteinele plasmatice, activarea plachetară mai redusă, și, prin aceasta, un efect predictibil doză-elef. Mai mult decât atât, există un risc mai mic de trombocitopenie indușă de heparina (HIT) cu HGMM comparativ cu UFH, datorită interacțiunii mai mici cu factorul plachetar 4 (PF4). HGMM sunt eliminate parțial pe cale renală. Sunt contraindicate în insuficiența renală cu $\text{ClCr} < 30 \text{ mL/min}$ (în anumite țări precum USA, este recomandată adaptarea dozei în caz de insuficiență renală; Dozele de HGMM folosite în NSTE-ACS sunt ajustate în funcție de greutatea corporală și sunt identice cu cele utilizate în tromboembolismul venos, care sunt mai mari decât cele utilizate în profilaxia trombozei venoase profunde (TVP). În NSTE-ACS HGMM sunt administrate de obicei subcutanat la 12 ore pentru evitarea unui nivel inadecvat de factor antiXa. S-a pledat de asemenea pentru administrarea unui bolus inițial intravenos la pacienții aflată la risc înalt. Din studiile tromboembolismului venos, nivelul terapeutic al activității factorului antiXa a fost considerat a fi 0,6-1,0 UI/mL, fără o corelație evidentă între activitatea factorului antiXa și ameliorarea clinică. Totuși, riscul de sângerare crește peste 1,0 UI/mL. În TIMI-11A, unde doza de enoxaparină a fost de 1,5 mg/kg de două ori pe zi, pacienții cu sângerări majore aveau nivelul de activitate al factorului antiXa între 1,8-2 UI/mL. Sângerarea excesivă determină reducerea dozei. Folosind dozele curente, monitorizarea activității antiXa nu este necesară, cu excepția pacienților cu insuficiență renală și obezitate. Tratamentul poate fi prelungit fără ca pacientul să fie imobilizat, ceea ce permite ca tratamentul să poată fi continuat până la decizia efectuării coronarografiei. Deoarece nu este asigurată o protecție superioară împotriva recurențelor

evenimentelor ischemice și crește riscul evenimentelor hemoragice la prelungirea tratamentului. Întreruperea tratamentului cu HGMM este recomandată la externare. Riscul de sângerare se coreleză cu doza și crește cu vîrstă, sexul feminin, greutate corporală mică, disfuncție renală și proceduri invazive. Efecte terapeutice Eficacitatea HGMM la pacienții cu NSTE-ACS tratați cu aspirină vs. placebo a fost evaluată în studiul FRISC, folosind dalteparină 120 U/kg de două ori pe zi și într-un alt studiu de dimensiuni mai mici. Rezultatele au arătat reducerea substanțială a riscului de deces și infarct miocardic, cu o creștere modestă a riscului de sângerare. Mai multe studii au evaluat eficacitatea și siguranța diferitelor heparine cu greutate moleculară mică comparativ cu heparina nefracționată.

Dalteparina și nadroparina s-au arătat la fel de eficiente ca și UFH la pacienții aflați în tratament cu aspirină. Dalteparina a fost mai eficientă la pacienții cu troponină pozitivă decât la cei cu troponină negativă. Enoxaparina a fost comparată cu UFH în mai multe studii clinice. Enoxaparina a fost folosită în combinație cu aspirina și thienopiridinele în multe studii clinice și observaționale recente, aparent fără a pune probleme de siguranță, în mod particular în ceea ce privește sângerarea. Totuși, deoarece creșterea riscului de sângerare prin combinarea diferenților agenti antitrombotici nu a reprezentat obiectivul principal al acestor studii, este dificil a trage concluzii asupra siguranței acestora. Totuși, este cunoscut din datele provenite din registre că asocierea agentilor antitrombotici este un predictor al riscului crescut de sângerare.

Enoxaparina și alte HGMM au fost testate în asociere cu inhibitori GP IIb/IIIa în mai multe studii clinice și observaționale, în majoritatea acestora, fără adaptarea dozei.

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

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

Studiile clinice au evidențiat avantaje ale inhibitorilor de factor Xa în comparație cu UFH și HGMM în profilaxia trombozei venoase profunde în procedurile ortopedice și de chirurgie generală, la pacienții cu patologie acută și în tratamentul tromboembolismului venos. În două studii mici de fază doi, fondaparina s-a dovedit promițătoare ca un substitut pentru enoxaparina sau UFH la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST și FCI. Formarea trombilor în timpul cateterismului la PCI a fost raportată în ambele grupuri, cu o rată semnificativ mai mare pentru fondaparină (vezi secțiunea).

2.4. Inhibitorii direcți ai trombinei Farmacologie IDT se leagă direct la trombină (factorul IIa) și inhibă conversia mediată de trombină a fibrinogenului în fibrină. Ei inactivează fracțiunea legată de fibrină, ca și trombina în fază fluidă. Deoarece nu se leagă de proteinele plasmatic, efectul anticoagulant este mai previzibil. Spre deosebire de heparină, IDT nu interacționează cu PF4. Modelul experimental este reprezentat de hirudină extrasă din *Hirudo medicinalis*. În mod curent, sunt disponibile mai multe IDT (hirudină, argartoban, bivalirudină). Hirudina și derivații ei sunt eliminate pe cale renală. Hirudina și bivalirudina prelungesc aPTT și ACT. Testele de coagulare se coreleză bine cu concentrațiile plasmatic. De aceea, aceste două teste pot fi folosite pentru a monitoriza activitatea anticoagulantă a acestora. Efecte terapeutice Inhibarea directă a trombinei cu hirudină administrată pe cale intravenoasă a fost comparată cu heparina nefracționată sub control

APTT în mai multe studii clinice. Într-o meta-analiză ce cuprinde toate aceste studii, s-a înregistrat o rată a evenimentelor semnificativ mai mică cu hirudină vs heparină. Totuși, aceste diferențe nu au fost constante în timpul urmăririi pe termen lung. În plus, utilizarea hirudinei ca terapie primară în NSTE-ACS a fost asociată cu o rată înaltă de sângeare, de aceea utilizarea ei în acest scop nu a fost aprobată. S-a constatat o reducere semnificativă a ratei de evenimente adverse cardiace majore (deces, infarct miocardic sau repetarea revascularizării) prin folosirea bivalirudinei în comparație cu UFH în cadrul PCI, precum și a săngerării în favoarea bivalirudinei vs UFH. Bivalirudina este recomandată în prezent ca o alternativă de tratament anticoagulant pentru PCI electivă de urgență. Hirudina, bivalirudina și argatrobanul au fost utilizate în tratamentul trombocitopeniei induse de heparină complicate cu evenimente trombotice.

2.5. Antagoniștii vitaminei K Antagoniștii vitaminei K au efect anticoagulant prin interferarea cu metabolismul hepatic al vitaminei K din care rezultă proteine parțial carboxilate și decarboxilate cu activitate coagulantă diminuată. Efectele terapeutice apar după 3-5 zile de tratament, și, de aceea, tratamentul nu este eficace în faza acută a NSTE-ACS. În scopul menținerii unei anticoagulații eficiente și a evitării riscului de sângeare, se monitorizează timpul de protrombină pentru un INR (international normalized ratio) de 2-3. Pentru menținerea unui nivel eficient al anticoagulației este necesară monitorizarea continuă deoarece apar interacțiuni de tip food-drug și drug-drug. Tratamentul cu antagoniști ai vitaminei K, și, în mod special, asocierea acestora cu aspirină și dovedit mai eficientă decât aspirina singură în prevenția pe termen lung a decesului, reinfarcțiere și accident vascular cerebral, dar cu un preț crescut al riscului de sângeare. Eficacitatea crescută și siguranța combinației antagoniștii ai vitaminei K plus aspirină sunt obținute doar în cazul unei complianțe adecvate. În era actuală a combinației aspirină-clopidogrel pentru NSTE-ACS, antagoniștii de vitamina K sunt utilizati special în cazul în care există și alte indicații de anticoagulare orală, precum fibrilația atrială sau după implantarea de proteze valvulare mecanice. Terapia antitrombotică optimă post-PCI, de exemplu la pacienții cu fibrilație atrială, rămâne a fi definită. Administrarea de aspirină și clopidogrel la pacienții ce primesc deja antagoniști ai vitaminei K crește riscul de sângeare, în timp ce temporizarea administrării terapiei antiplachetare crește riscul evenimentelor trombotice, și, în mod particular în cazul implantării unui stent. Întreruperea administrării antagoniștilor de vitamina K crește riscul evenimentelor tromboembolice. Nu există date derivate din studii clinice care să stabilească tratamentul optim al acestor pacienți iar fezabilitatea acestor studii este discutabilă. De aceea, deciziile terapeutice se iau pe baza datelor individuale și trebuie să ia în calcul factori cheie, inclusiv riscurile de sângeare și tromboembolice. Pe baza experienței din practică, se pare că asocierea anti-agregantelor plachetare și antagoniștilor de vitamina K determină doar o creștere modestă a riscului de sângeare la pacienții vârstnici, determinând un control riguros al INR (vezi secțiunea 6.3.4 Rezistență la agenții antiplachetari/interacțiuni medicamentoase pentru asocierea unui antagonist de vitamina K și terapia duală antiplachetară). La pacienții cu NSTE-ACS în tratament cu antagoniști de vitamina K, inițierea anticoagulantelor recomandate în timpul fazei acute (UFH, HGMM, fondaparină, bivaliradină) trebuie temporizată cât timp nu se cunoaște valoarea INR și nu trebuie începută atât timp cât INR nu este < 2. Administrarea de vitamina K pentru anularea efectului anticoagulant nu este recomandată decât dacă este necesar pentru complicațiile hemoragice.

2.6. Anticoagularea în timpul PCI pentru sindroamele coronariene acute fără supradenivelare de segment ST Inhibarea plachetară cu aspirină și anticoagularea sistemică cu heparină nefracționată este metoda standard. Recomandările actuale, bazate pe dovezi empirice, sunt de administrare a heparinei nefracționate în bolus intravenos de 100 UI/kg sau 50-60 UI/kg dacă se administrează inhibitori de GP IIb/IIIa. Eficacitatea heparinei se monitorizează prin ACT. Totuși, relația dintre ACT și rata evenimentelor clinice, precum și utilitatea reală a monitorizării prin ACT rămnă controverse. Inhibarea directă a trombinei cu bivaliradină și perfuzia temporară cu inhibitor de GP IIb/IIIa s-a dovedit cel puțin la fel de eficientă și asociată cu un risc mai mic de sângeare decât heparină nefracționată/heparină cu greutate moleculară mică plus inhibitori de GP IIb/IIIa. În plus, bivaliradina în timpul PCI a fost testată în comparație cu heparină nefracționată/heparină cu greutate moleculară mică sau bivalirudina plus inhibitor de GP IIb/IIIa în studiul ACUITY. Așa cum a fost menționat anterior, s-a constatat o reducere semnificativă a riscului de sângeare pentru

bivalirudina în monoterapie în comparație cu heparină nefracționată/heparină cu greutate moleculară mică sau bivalirudina asociată cu inhibitor de GP IIb/IIIa, dar cu o rată semnificativ mai mare de evenimente ischemice la pacienții fără tratament anterior cu clopidogrel. Deoarece majoritatea datelor și dovezilor prePCI au fost colectate în contextul utilizării heparinei nefracționate și bivalirudinei, inclusiv în NSTE-ACS, ambele medicamente sunt recomandate ca primă alegere dacă pacientul este supus coronarografiei de urgență fiind la risc de deces sau din cauza ischemiei refractare și sau anginei.

Heparinele cu greutate moleculară mică au fost utilizate prePCI, dar majoritatea datelor sunt obținute cu enoxaparină. Nu s-a constat nicio diferență de prognostic în timpul sau după PCI, indiferent de medicamentul utilizat (heparina nefracționată sau enoxaparina). Totuși, s-a constatat o tendință la sângeare excesivă (sângeare majoră TIMI neasociată cu CABG) cu enoxaparina când aceasta a fost comparată cu heparina nefracționată, posibil agravată după randomizare prin asociere cu terapia antitrombotică. Tromboza prin cateterism a fost mai des observată la fondaparină. Formarea trombilor la cateterism a fost eliminată prin administrarea heparinei nefracționate nefracționată (50-100 UI/kg bolus) înainte sau în timpul intervenției coronariene precutanate.

Recomandări pentru anticoagulare

- Anticoagularea este recomandată tuturor pacienților în asociere cu terapia antiagregantă (I-A)
- Alegerea terapiei anticoagulante trebuie făcută ținând cont atât de evenimentele ischemice, cât și de riscul hemoragic (I-B)
- Sunt disponibile mai multe substanțe anticoagulante, și anume: heparina nefracționată, heparinele cu greutate moleculară mică, fondaparina și bivalirudina. Alegerea depinde de strategia inițială
- În abordarea invazivă de urgență, heparina nefracționată (I-C), enoxaparina (IIa-B) sau bivalirudina (I-B) trebuie inițiată imediat.
- Într-o situație mai puțin urgentă, unde se discută între abordarea intervențională precoce și tratamentul conservator, se vor avea în vedere următoarele
 - Fondaparina este recomandată pe baza profilului favorabil de eficiență-siguranță (I-A)
 - Enoxaparina cu un profil mai puțin favorabil eficiență/siguranță comparativ cu fondaparina, ar trebui utilizată doar dacă riscul de sângeare este scăzut (IIa-B).
 - Deoarece profilul eficiență/siguranță al heparinelor cu greutate moleculară mică (altele decât enoxaparina) sau al heparinei nefracționate raportat la fondaparină este necunoscut, acestea nu pot fi recomandate înaintea fondaparinei (IIa-B).
 - În cadrul intervenției coronariene precutanate, anticoagularea trebuie menținută atât timp cât pacientul primește terapie anticoagulantă cu heparină nefracționată (I-C), enoxaparină IIa-B) sau bivalirudină (I-B), în timp ce doze standard suplimentare de heparină nefracționată (50-100 UI/kg bolus) sunt recomandate dacă anticoagularea se face cu fondaparina (IIa-C).
 - Anticoagularea poate fi întreruptă în 24 ore după procedura invazivă (IIa-C).

Dacă abordarea este conservativă, fondaparina, enoxaparina sau alte heparine cu greutate moleculară mică pot fi menținute până la externare (I-B).

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

3.1. Acidul acetilsalicilic (aspirina) inhibă ireversibil COX-1 din trombocite, și în felul acesta limitează formarea tromboxanului A₂ și astfel este inhibată agregarea plachetară. Trei studii clinice au demonstrat cu tărie că aspirina scade mortalitatea și riscul de infarct miocardic la

bivalirudina în monoterapie în comparație cu heparină nefracționată/heparină cu greutate moleculară mică sau bivalirudina asociată cu inhibitor de GP IIb/IIIa, dar cu o rată semnificativ mai mare de evenimente ischemice la pacienții fără tratament anterior cu clopidogrel. Deoarece majoritatea datelor și dovezilor prePCI au fost colectate în contextul utilizării heparinei nefracționate și bivalirudinei, inclusiv în NSTE-ACS, ambele medicamente sunt recomandate ca primă alegere dacă pacientul este supus coronarografiei de urgență fiind la risc de deces sau din cauza ischemiei refractare și sau anginei.

Heparinele cu greutate moleculară mică au fost utilizate prePCI, dar majoritatea datelor sunt obținute cu enoxaparină. Nu s-a constat nicio diferență de prognostic în timpul sau după PCI, indiferent de medicamentul utilizat (heparina nefracționată sau enoxaparina). Totuși, s-a constatat o tendință la săngerare excesivă (sângerare majoră TIMI neasociată cu CABG) cu enoxaparina când aceasta a fost comparată cu heparina nefracționată, posibil agravată după randomizare prin asociere cu terapia antitrombotică. Tromboza prin cateterism a fost mai des observată la fondaparină. Formarea trombilor la cateterism a fost eliminată prin administrarea heparinei nefracționate nefracționată (50-100 UI/kg bolus) înainte sau în timpul intervenției coronariene precutanate.

Recomandări pentru anticoagulare

- Anticoagularea este recomandată tuturor pacienților în asociere cu terapia antiagregantă (I-A).
- Alegerea terapiei anticoagulante trebuie făcută ținând cont atât de evenimentele ischemice, cât și de riscul hemoragic (I-B).
- Sunt disponibile mai multe substanțe anticoagulante, și anume: heparina nefracționată, heparinele cu greutate moleculară mică, fondaparina și bivalirudina. Alegerea depinde de strategia inițială.
- În abordarea invazivă de urgență, heparina nefracționată (I-C), enoxaparina (IIa-B) sau bivalirudina (I-B) trebuie inițiată imediat.
- Într-o situație mai puțin urgentă, unde se discută între abordarea intervențională precoce și tratamentul conservator, se vor avea în vedere următoarele
 - Fondaparina este recomandată pe baza profilului favorabil de eficiență-siguranță (I-A)
 - Enoxaparina cu un profil mai puțin favorabil eficiență/siguranță comparativ cu fondaparina, ar trebui utilizată doar dacă riscul de săngerare este scăzut (IIa-B).
 - Deoarece profilul eficiență/siguranță al heparinelor cu greutate moleculară mică (alteie decât enoxaparina) sau al heparinei nefracționate raportat la fondaparina este necunoscut, acestea nu pot fi recomandate înaintea fondaparinei (IIa-B).
 - În cadrul intervenției coronariene precutanate, anticoagularea trebuie menținută atât timp cât pacientul primește terapie anticoagulantă cu heparină nefracționată (I-C), enoxaparina IIa-B) sau bivalirudină (I-B), în timp ce doze standard suplimentare de heparină nefracționată (50-100 UI/kg bolus) sunt recomandate dacă anticoagularea se face cu fondaparina (IIa-C).
 - Anticoagularea poate fi întreruptă în 24 ore după procedura invazivă (IIa-C).

Dacă abordarea este conservativă, fondaparina, enoxaparina sau alte heparine cu greutate moleculară mică pot fi menținute până la externare (I-B).

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

3.1. Acidul acetilsalicilic (aspirina) inhibă ireversibil COX-1 din trombocite, și în felul acesta limitează formarea tromboxanului A₂ și astfel este inhibată agregarea plachetară. Trei studii clinice au demonstrat cu tărie că aspirina scade mortalitatea și riscul de infarct miocardic la

pacienții cu angină instabilă. Într-o meta-analiză a Antithrombotic Trialist Collaboration, s-a demonstrat o reducere cu 46% a riscului de evenimente vasculare. Această meta-analiză a arătat că 75-150 mg aspirină a fost la fel de eficientă precum dozele mai mari. Nu a fost demonstrată nicio legătură puternică între doză și eficiență. Sunt recomandate doze inițiale de 160-325 mg de aspirină mestecată, non-absorbabilă, până ce apare inhibiția COX-1. Aspirina intravenoasă este o altă modalitate de administrare a aspirinei, dar care nu a fost validată prin studii clinice.

Cea mai des întâlnită reacție adversă la aspirină este intoleranța gastrointestinală, raportată la 5-40% din pacienții tratați cu aspirină. Sângerarea gastrointestinală apare la utilizarea dozelor mai mari. În studiul CAPRIE, rata de săngerare gastrointestinală ce a determinat întreruperea terapiei cu aspirină a fost de 0,93%. Hipersensibilitatea (alergia) la aspirină este rară, dar prevalența ei depinde de manifestările clinice. Desensibilizarea poate fi o opțiune la pacienții selecționați. Cel mai frecvent apar manifestări ale tractului respirator exacerbate de aspirină. Rashul indus de aspirină sau manifestările dermatologice apar la 0,2-0,7% din populația generală. Reacții mai grave precum șocul anafilactic apar extrem de rar. În studiul CURIE, aspirina a fost administrată în asociere cu clopidogrelul în doze de la 75 mg la 325 mg. Incidența săngerărilor majore a crescut proporțional cu doza de aspirină, atât la pacienții tratați cu aspirină în monoterapie, cât și la cei ce au primit asociere de aspirină cu clopidogrel. Riscul de săngerare a fost minim cu doze de aspirină de maxim 100 mg, și nu s-a demonstrat o eficiență superioară cu doze mai mari de aspirină. **6.3.2.** Thienopiridinele Atât ticlopidina, cât și clopidogrel sunt antagoniști ai receptorilor ADP, care blochează activarea plachetelor mediată de ADP prin inhibarea specifică a receptorului P2Y12. La pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST, ticlopidina a fost cercetată într-un singur studiu, unde s-a constatat o reducere semnificativă cu 46% a mortalității și riscului de infarct miocardic la 6 luni. Totuși, ticlopidina nu este utilizată datorită riscului potențial de efecte adverse, în mod particular gastrointestinale, riscului de neutropenie și trombocitopenie, precum și de instalare lentă a efectului antiplachetar. Ca o consecință, ticlopidina a fost înlocuită cu clopidogrelul.. Doza și perioada de administrare a clopidogrelului Într-o serie de studii s-au folosit doze mai mari de încărcare cu clopidogrel (de obicei 600 mg) și s-a dovedit că aceste doze determină o inhibiție mai rapidă a agregării plachetare în comparație cu doza de încărcare de 300 mg. Cu toate acestea, niciun studiu la scară largă nu a testat doze mari de clopidogrel în sindroamele coronariene acute fără supradenivelare de segment ST. Oricum, experiența acumulată în alte condiții clinice a arătat că inhibarea mai rapidă a antiagregării plachetare cu doze mari de încărcare (> 600 mg) este mai eficientă în reducerea endpointurilor clinice. Dovezile definitive ale raportului risc beneficiu rămân a fi stabilite de studiile clinice pe scară largă. Pretratamentul cu clopidogrel la pacienții neselecționați înainte de angiografie determină rezultate mai bune ale PCI. Amânarea administrării clopidogrelului până la cunoașterea anatomiei coronariene la pacienții supuși coronarografiei precoce, nu se bazează pe dovezi. Avantajul acestei abordări este de a evita riscul de săngerare la pacienții ce vor fi supuși ulterior revascularizări chirurgicale. Totuși această situație este rar întâlnită, și, de obicei intervenția chirurgicală se efectuează după câteva zile. De aceea, amânarea tratamentului cu clopidogrel până după angiografie nu este recomandată, din cauza ratei crescute de evenimente care se produc în fază precoce la pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST. La pacienții la care nu poate fi administrat clopidogrelul înainte de PCI, se recomandă administrarea de inhibitori ai GP IIb/IIIa. Există date limitate asupra asocierii aspirinei, clopidogrelului și inhibitorilor GP IIb/IIIa în cadrul sindroamelor coronariene acute fără supradenivelare de segment ST..

Recomandări pentru terapia antiplachetară orală

- Aspirina este recomandată tuturor pacienților cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST, fără contraindicații, într-o doză inițială de încărcare de 160-325 mg (non-enterică) (I-A), cu o doză de întreținere de 75-100 mg pe termen lung (I-A).
- Clopidogrelul în doză de încărcare de 300 mg, administrată imediat, urmată de o doză de întreținere de 75 mg pe zi, este recomandată tuturor pacienților (I-A). Clopidogrelul trebuie administrat timp de 12 luni, cu excepția cazurilor în care există un risc crescut de săngerare (I-A).
- Pacienților cu contraindicații la tratamentul cu aspirină, trebuie să li se administreze clopidogrel în locul aspirinei (I-B).

- Pacienții care vor fi supuși unei proceduri invazive/PCI li se va administra o doză de 600 mg clopidogrel pentru o inhibiție plachetară mai rapidă (IIa-B).
- La pacienții în tratament cu clopidogrel și care vor fi supuși revascularizării prin CABG, intervenția va fi amânată cu 5 zile, timp în care se întrerupe administrarea de clopidogrel dacă clinic este posibil (IIa-C).

Utilizarea clinică a tratamentului antitrombotic

Tratamentul antiplachetar oral

Aspirina în doza inițială de 160-325 mg non-enterică, urmată de 75-100 mg o dată pe zi
Clopidogrel 75 mg pe zi, după o doză de încărcare de 300 mg (600 mg când se dorește instalarea rapidă a efectului)

Anticoagulanți

Fondaparina^a 2,5 mg pe zi

Enoxaparina^a 1 mg/kg subcutanat la 12 ore

Dalteparina^a 120 UI/kg la 12 ore

Nadroparina^a 86 UI/kg la 12 ore

Heparina nefracționată bolus iv 60-70 U/kg (maxim 5000UI), urmată de perfuzie 12-15 UI/kg (maxim 1000 UI/h) ajustată pentru APTT de 1,5-2,5 ori mai mare decât controlul Bivalirudina^a bolus iv de 0,1 mg/kg, apoi perfuzie de 0,25 mg/kg/h. Suplimentar, bolus iv 0,5 mg/kg și creșterea debitului perfuziei la 1,75 mg/kg/h înainte de PCI

Inhibitori GP IIb/IIIa^a

Abciximab bolus iv 0,25 mg/kg, urmat de piv 0,125 ug/kg/min (maxim 10 ug/min) pentru 12-24 ore

Eptifibatida 180 ug/kg bolus iv (al 2lea bolus după 10 min în caz de PCI), urmat de perfuzie 2 ug/kg/min pentru 72-96 ore

Tirofiban 0,4 ug/kg/min iv în 30 min, urmat de perfuzie 0,10 ug/kg/min pentru 48-96 ore. Un regim cu doze superioare (25 ug/kg bolus, apoi perfuzie cu 0,15 ug/kg/min pentru 18 ore) este testat în studiile clinice.

^a Vezi boala renală cronică pentru reguli de administrare în caz de insuficiență renală

3.3. Inhibitorii receptorilor GP IIb/IIIa Trei inhibitori ai GP IIb/IIIa au fost aprobați pentru utilizarea practică, și anume abciximab, eptifibatidă și tirofiban. Ei blochează calea comună finală a activării plachetare legându-se la fibrinogen, și, în condiții de stress parietal crescut, de factorul von Willebrand, inhibând în felul acesta agregarea plachetelor activate. Abciximabul este un fragment de anticorp monoclonal, eptifibatida este o peptidă ciclică, iar tirofibanul un inhibitor peptido-mimetic. Studiile clinice cu inhibitori orali ai GP IIb/IIIa au fost opriate din cauza excesului de evenimente ischemice și hemoragice. Rezultatele obținute prin utilizarea inhibitorilor GP IIb/IIIa diferă în funcție de cum aceștia au fost utilizați în strategiile conservative sau invazive. O meta-analiză ce a cuprins 31402 pacienți cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST tratați cu inhibitori de GP IIb/IIIa a arătat o reducere semnificativă cu 9% a riscului de deces și infarct miocardic la 30 zile. Reducerea riscului a fost apreciabilă în subgrupe multiple și în mod particular în grupele situate la risc înalt (pacienți diabetici, subdenivelare de segment ST, pacienți cu troponină pozitivă) și la pacienții supuși angioplastiei în cursul internării inițiale. Inhibitorii GP IIb/IIIa sunt lipsiți de efect la pacienții cu troponină negativă și la femei. Totuși, cei mai mulți pacienți au avut troponină negativă, iar femeile cu creștere de troponine au avut același beneficiu cu bărbații. Utilizarea inhibitorilor de GP IIb/IIIa a fost asociată cu creșterea ratei complicațiilor hemoragice majore, dar nu s-a constatat creșterea ratei sângeărărilor intracraaniene.

Recomandări pentru utilizarea inhibitorilor GP IIb/IIIa

- La pacienții situați la risc intermediar-crescut, și în mod particular la pacienții cu nivel crescut al troponinelor, subdenivelare de segment ST sau pacienții diabetici, atât eptifibatida, cât și tirofibanul, în tratamentul precoce, sunt recomandate în asociere cu terapia antiplachetară orală (IIa-A).
- Selectarea combinației agentilor antiplachetari și anticoagulanți trebuie făcută în corelație cu riscul de evenimente ischemice și hemoragice (I-B).

- Pacienți care au primit tratament inițial cu eptifibatidă sau tirofiban înainte de angiografie, trebuie menținuți pe aceeași terapie în timpul și după PCI (IIa-B).
- La pacienții situați la risc înalt care nu au primit tratament cu inhibitori GP IIb/IIIa și care au fost supuși PCI, abciximabul este recomandat imediat după angiografie (I-A). Utilizarea eptifibatidei sau tirofibabanului este mai puțin clară (IIa-B).
- Inhibitorii GP IIb/IIIa trebuie asociați cu medicamente anticoagulante (I-A).
- Bivalirudina poate fi folosită ca o alternativă la inhibitorii GP IIb/IIIa plus heparina nefracționată/heparine cu greutate moleculară mică (IIa-B).
- Când anatomia coronariană este precizată iar pacientul are indicație de PCI în primele 24 ore, abxicimabul este mai sigur, atunci când pacientul se află în tratament cu inhibitor GP IIb/IIIa.

3.4. Rezistența la agenții antiplachetari/interacțiuni medicamentoase

Rezistența la agenții antiplachetari este descrisă ca eșecul total sau parțial în obținerea inhibiției funcțiilor plachetare, și, din acest motiv este denumită mai corect hipo-responsivitate sau răspuns scăzut la terapia antiplachetară. Termenul se referă la variabilitatea intensității răspunsului inhibării agregării plachetare măsurată ex vivo într-o populație de pacienți tratați. Rezistența la terapia antiplachetară este frecvent confundată cu recurența evenimentelor la pacienții cu terapie antiplachetară. Acest lucru nu implică neapărat faptul că rezistența antiplachetară este fenomenul cauzal, din moment ce aterotromboza este un fenomen multifactorial, iar recurența evenimentelor poate fi produsă de alte cauze decât rezistența la tratament. Rezistența la terapia antiplachetară poate fi testată printr-o serie de teste ce evaluatează funcția plachetelor. Intensitatea rezistenței reale la terapia antiplachetară este definită precar. Niciun test simplu nu a fost validat pentru evaluarea inhibării funcției plachetare. Rezistența la aspirină/interacțiuni medicamentoase. Rezistența la aspirină se referă la un spectru de fenomene, inclusiv incapacitatea de protecție individuală împotriva fenomenelor trombotice, incapacitatea de alungire a timpului de săngerare, incapacitatea de a reduce producția de tromboxan A2 și eșecul de a produce efectul anticipat într-unul sau mai multe teste in vitro ce explorează funcția plachetară, inclusiv la agregometrie, activarea indușă și exprimarea receptorilor de suprafață. O proporție a pacienților tratați pentru orice manifestare clinică a bolii aterotrombotice, boala arterială coronariană, boala cerebrovasculară sau boala arterială periferică poate dezvolta în timp rezistență la tratamentul antiplachetar, chiar la creșterea dozelor.

Recomandări pentru rezistența la tratamentul antiplachetar/interacțiuni medicamentoase

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

3.5. Întreruperea tratamentului antiplachetar

Date actuale au arătat că, la pacienții cu ECI, întreruperea tratamentului antiplachetar, indiferent de motiv, poate duce la creșterea ratei de recurență a evenimentelor.

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

nu poate fi controlată prin tratament local, nicio terapie alternativă terapeutică nu s-a dovedit a fi eficace ca substituent. Diferite alternative la terapia duală antiplachetară au fost propuse, în funcție de datele clinice, tipul de stent și data implantării și tipul de intervenție chirurgicală. Niciuna din ele nu a fost dovedită anterior eficace și toate se bazează pe consensul de opinie al experților. HGMM a fost recomandată, deși fără o dovedă concretă de eficacitate.

Recomandări pentru întreruperea tratamentului antiplachetar

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

4. Revascularizarea coronariană Revascularizarea pentru NSTE-ACS este practicată în vederea întreruperii anginei și a ischemiei miocardice în desfășurare și în scopul prevenirii evoluției spre IM și moarte. Indicațiile pentru revascularizare miocardică și abordarea preferată (ICP sau By-Pass aortocoronarian) depind de extinderea și severitatea leziunilor evidențiate la arteriografia coronariană, de condiția pacientului și de co-morbidități.

4.1. Arteriografia coronariană invazivă rămâne metoda de referință pentru determinarea oportunității pentru revascularizare percutană și/sau chirurgicală. Se recomandă efectuarea angiografiei după administrarea intracoronariană de vasodilatație (nitrați) în vederea atenuării vasoconstriției și a eliminării componente dinamice frecvent prezente în SCA. La pacienții compromiși hemodinamic (edem pulmonar, hipotensiune, aritmii amenințătoare de viață), este recomandabil de a efectua examinarea după amplasarea unui balon de contrapulsare aortică, pentru a limita numărul de injecții coronariene și omisia angiografiei de VS.. Incidența stenozei de trunchi principal coronarian variază de la 4 la 8%. Deși severitatea stenozei este în mod obișnuit bine determinată de angiografie, uneori ecografia intracoronariană poate fi utilă. Angiografia coronariană coroborată cu datele ECG și anomalii de cinetică parietală permit identificarea stenozei responsabile, care este frecvent excentrică, prezintă suprafață neregulată, ulcerații, imagine neclară, defecte de umplere sugestive pentru prezența trombusului intracoronarian. Totuși, uneori poate fi dificil să determineți leziunea responsabilă, fie pentru că semnele mai sus menționate sunt prezente la nivelul mai multor vase, fie pentru că lipsesc. Infiltrarea atherosclerotică difuză fără stenoze semnificative apare în 14-19% din cazuri. În prezent sunt în evaluare un număr de metode noi de investigație invazivă diagnostică capabile să identifice leziunile vulnerabile, să monitorizeze schimbările care se produc spontan sau sub tratament și să coreleze acei markeri de vulnerabilitate a plăcii cu prognosticul pacientului. Acumularea focală a componentelor specifice ale plăcii cum ar fi miezul lipidic și scăderea rezistenței capișonului fibros sunt asociate cu instabilitatea. În acest moment este neclar dacă segmentele coronariene neresponsabile, care prezintă semne de vulnerabilitate necesită intervenție mecanică.

4.2. Strategia invazivă vs. conservatoare Angiografia coronariană trebuie planificată cât mai repede posibil (strategia invazivă de urgență) la pacienții cu angină severă în evoluție, modificări ECG severe sau în dinamică, aritmii majore, sau instabilitate hemodinamică la internare sau anterior. Acești pacienți reprezintă 2-15% din pacienții internați cu NSTE-ACS. La pacienții cu elemente de risc intermediar spre risc înalt, dar fără semne de risc vital menționate mai sus, angiografia coronariană precoce (în interval de 72 de ore) urmată de revascularizare atunci când este posibilă și indicată sau stabilizare inițială medicală și efectuarea selectivă a coronarografiei bazată pe evoluția clinică au fost testate ca strategii alternative. La pacienții cu risc scăzut, evaluarea non-invazivă a ischemiei provocabile trebuie efectuată înainte de externare. Dacă aceasta este pozitivă, angiografia coronariană trebuie efectuată. Când se compară beneficiul relativ privitor la mortalitate între strategiile de revascularizare de rutină și selectivă cu diferența reală în

rata revascularizației între brațele definite, reiese o relație liniară: cu cât este mai mare rata de revascularizare, cu atât crește beneficiul asupra mortalității. Alegerea momentului de investigare invazivă Cu excepția indicațiilor pentru angiografie de urgență și revascularizare, rămâne controversată alegerea momentului optim între internarea în spital, inițierea terapiei medicale și evaluarea invazivă. Dovezile existente în prezent nu susțin o abordare sistematică prin angiografie imediată la pacienții cu NSTE-ACS stabilizați prin terapie farmacologică contemporană. Similar, transferul de rutină al pacienților stabilizați internați în spitale fără posibilitatea de cateterism cardiac nu este obligatoriu, dar ar trebui organizat în 72 de ore.

4.3. Intervenția coronariană percutană Prognosticul după ICP în NSTE-ACS a fost substanțial îmbunătățit prin stentare intracoronariană și terapie contemporană antitrombotică și antiplachetară. Riscul complicațiilor hemoragice este contrabalanșat de severitatea ischemiei și profilul de risc al pacientului. Alegerea locului de abord arterial depinde de experiența operatorului și preferințele locale. Strategiile non-farmacologice de reducere a complicațiilor hemoragice la locul punției includ utilizarea dispozitivelor de închidere și abordul radial. Abordul femural este preferat la pacienții compromiși hemodinamic pentru a permite utilizarea balonului de contrapulsare intra-aortică. Ca pentru toți pacienții supuși ICP, implantarea stentului în această abordare ajută la reducerea ocluzionării abrupte și a restenozării. Siguranța și eficacitatea stenturilor active (DES) nu a fost testată prospectiv în această populație specifică, deși pacienții cu NSTE-ACS reprezintă mai mult de 50% din pacienții inclusi în majoritatea trialurilor privind ICP. DES aprobată par să fie la fel de eficiente în reducerea restenozei, așa cum o arată analiza trialurilor randomizate și datele din afara studiilor. Deși incidența trombozei (sub) acute în stent este mai mare la pacienții cu NSTE-ACS, comparativ cu pacienții stabili supuși ICP, utilizarea DES nu pare să comporte un risc mai mare de tromboză (sub) acută în stent în această situație specifică. În vederea evitării consecințelor severe ale unei tromboze acute sau subacute în stent, este recomandabilă utilizarea unui stent metalic descoperit (BMS) la pacienții programati pentru o intervenție chirurgicală extracardiacă sau care necesită întreruperea clopidogrelului în primul an după implantarea stentului. Această strategie trebuie, de asemenea, considerată la pacienții care necesită tratament cu AVK de lungă durată. În plus, în prezent sunt neclarătăți privind riscul trombozei în stent și eficacitatea pe termen lung a DES în ceea ce privește riscul de mortalitate și IM, în mod particular când sunt utilizate în afara indicațiilor din prospect, în situații complexe. Date recente sugerează că terapia duală antiplachetară trebuie menținută 1 an în cazul DES, indiferent de substanța activă prezentă (sirolimus sau paclitaxel). Câtă vreme situația nu este clarificată complet, alegerea între BMS și DES trebuie să se bazeze pe evaluarea individuală a beneficiului vs. risc potențial. Problema principală a ICP pentru NSTE-ACS rămâne incidența relativ înaltă a IM periprocedural, până la 10% în trialul ICTUS. Utilizarea terapiei antiplachetare a redus semnificativ incidența IM periprocedural. Totuși, embolizarea resturilor și a fragmentelor din placă nu poate fi în întregime prevenită de terapia adjuvantă actuală antitrombotică și antiplachetară. O mare varietate de filtre și/sau dispozitive distale de protecție au fost testate, dar au eşuat în îmbunătățirea prognosticului, cu excepția unui subset de intervenții la nivelul graftului venos safen. În prezent, datele cu privire la prognostic nu susțin ICP de rutină în obstrucțiile responsabile sau ne-responsabile, nesemnificative, descrise de angiografie, chiar și cu utilizarea DES («lipirea plăcii»).

4.4. By-pass-ul aorto-coronarian Proportia pacienților cu NSTE-ACS supuși chirurgiei de by-pass aorto-coronarian în timpul spitalizării inițiale este de circa 10%. Este important de luat în considerare riscul complicațiilor hemoragice la pacienții care efectuează by-pass și care au fost inițial tratați agresiv cu antiagregante plachetare. În ansamblu, pre-tratamentul cu antiagregante plachetare în regim triplu sau dual trebuie considerat o contraindicație relativă la chirurgia de by-pass precoce, dar necesită anumite măsuri specifice chirurgicale pentru a reduce sângerarea și transfuziile plachetare (vezi capitolele 6.3.3 inhibitorii receptorilor Glicoproteinei IIIb/IIIa și 7.2 Trombocitopenia).

Indicații pentru intervenție coronariană percutană sau by-pass aorto-coronarian Cu excepția unei proceduri de urgență, alegerea tehnicii de revascularizare în NSTE-ACS este aceeași ca și pentru procedurile de revascularizare selective. Din trialurile randomizate controlate care compară ICP cu stentare multivasculară cu by-pass-ul aortocoronarian, rezultă că nu există o relație între prezența NSTE-ACS, strategia terapeutică și prognostic. La pacienții cu boală multivasculară,

toate stenozele semnificative pot fi tratate în același timp. O procedură standardizată poate fi considerată, cu ICP imediat al leziunii responsabile și reevaluarea ulterioară a nevoii de tratament al celorlalte leziuni.

Recomandări pentru evaluare invazivă și revascularizare

- Este recomandată angiografia coronariană de urgență la pacienții cu angină refractoră sau recurență asociată cu modificări în dinamică de ST, insuficiență cardiacă, aritmii cu risc vital sau instabilitate hemodinamică (I-C).
- Este recomandată angiografia coronariană precoce (< 72 ore) urmată de revascularizare (ICP sau BPAC) la pacienții cu risc intermediar și înalt (I-A).
- Nu este recomandată evaluarea invazivă de rutină la pacienții fără risc intermediar sau înalt (III-C), dar este indicată evaluarea non-invazivă a ischemiei provocate (I-C).
- Nu este recomandată efectuarea ICP pentru leziunile nesemnificative (III-C).
- Se va decide tipul de stent ce va fi implantat (BMS sau DES) după evaluarea critică a raportului risc/beneficiu și dependent de co-morbidități și nevoie potentială a chirurgiei non-cardiacе pentru termen scurt sau mediu (e.g. intervenții planificate sau alte condiții), care necesită întreruperea temporară a terapiei antiplachetare duale (I-C).

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

5.1. Stilul de viață Câteva modificări ale stilului de viață, descrisă în detaliu în alte rapoarte s-au dovedit a fi eficiente în reducerea riscului de recurență a evenimentelor la pacienții cu BCI, inclusiv cei cu NSTE-ACS. Întreruperea fumatului este dificil de realizat pe termen lung. Reluarea fumatului este frecventă. Consilierea activă, adăugată la intervenția terapeutică adjuvantă, cum ar fi înlocuirea cu nicotină și bupropiona, sunt necesare. Activitatea fizică regulată trebuie încurajată. Sunt recomandate treizeci de minute de activitate fizică moderată aerobică, dacă este posibil zilnic, sau măcar de cinci ori pe săptămână. Poate fi necesar un program supervizat medical pentru pacienții cu risc înalt. Dieta sănătoasă bazată pe consum de sare scăzut și reducerea aportului de grăsimi saturate este esențială. Este încurajat consumul regulat de fructe și vegetale. Consumul moderat de alcool poate fi benefic.

5.2. Reducerea greutății Reducerea greutății la pacienții obezi și supraponderali trebuie încurajată. Reîntorcerea la activitatea fizică facilitează pierderea în greutate. Reducerea semnificativă a greutății este dificil de realizat, și, până în prezent, nicio farmacoterapie nu poate fi ferm recomandată, deși anumite medicamente care interacționează specific cu sistemul endocannabinoid s-au dovedit a determina pierderea susținută a greutății, cu efecte adverse minime. Reducerea greutății are un impact favorabil asupra profilului lipidic și a controlului glicemic. Tinta teoretică este aceea de a atinge un index de masă corporală (IMC) < 25 kg/m² sau o circumferință abdominală < 102 cm la bărbați și < 88 cm la femei. În timp ce acestea sunt tinte pe termen lung, o reducere inițială a greutății cu 10% din greutatea inițială este primul pas. Reducerea ulterioară a greutății poate fi realizată dacă este atinsă cu succes și menținută pierderea inițială a 10% din greutate.

5.3. Controlul tensiunii arteriale Tinta terapeutică este obținerea unei tensiuni arteriale < 140/90 mmHg la pacienții non-diabetici și < 130/80 mmHg la pacienții diabetici sau cu boală renală cronică. Intervențiile asupra stilului de viață sunt mijloace importante de a obține controlul tensiunii arteriale, în mod particular activitatea fizică, adăugată reducerii în greutate și farmacoterapiei.

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

5.5. Modificarea profilului lipidic Intervențiile asupra colesterolului din lipoproteinele cu densitate mică (LDLc) și lipoproteinele cu densitate înaltă ca și asupra trigliceridelor sunt o componentă importantă a tratamentului pe termen lung al NSTE-ACS. Majoritatea dovezilor au fost obținute privitor la reducerea LDLc, care este cel mai bine obținută cu statine sau combinația statine și alți agenți hipolipemianți. Alte intervenții privind corecția HDLc scăzut sau a trigliceridelor crescute pot fi necesare la anumiți pacienți, deși impactul acestor măsuri pe termen lung nu este bine stabilit. **Tratamentul cu statine** Terapia pe termen lung cu statine îmbunătățește prognosticul pe termen lung în toate formele BCI, după NSTE-ACS sau la pacienții cu manifestări cronice ale BCI. Acest efect benefic a fost dovedit în toate sub-grupele, inclusiv bărbați și femei, vârstnici, fumători, diabetici, hipertensiivi sau pacienți cu boală renală cronică (BRC). Ghidurile recente recomandă asocierea măsurilor dietetice cu farmacoterapia cu statine sau o combinație între statine cu alți agenți hipolipemianți, pentru a reduce LDLc < 100 mg/dL (< 2,6 mmol/L). Totuși, două aspecte ale reducerii LDLc trebuie detaliate, și anume prescrierea precoce a statinelor în faza acută a NSTE-ACS și impactul terapiei agresive cu statine în vederea obținerii unui nivel al LDLc < 70 mg/dL (< 1,81 mmol/L). Argumentele inițierii prompte a terapiei cu statine includ posibilitatea stabilizării plăcii, efecte antiinflamatorii și refacerea funcției endoteliale. Mai mult, prezența NSTE-ACS poate determina în mod categoric inițierea și menținerea pe termen lung a terapiei cu statine, în timp ce în faza cronică tratamentul poate fi acceptat și urmat cu o vigilanță mai scăzută. Până acum, tratamentul cu statine inițiat precoce după faza acută nu a fost dovedit a avea un beneficiu sau a prezenta un beneficiu minim, așa cum a fost raportat în trialuri, registre, meta-analize și analize post-hoc ale studiilor privind NSTE-ACS. Trialuri randomizate mai recente, adresate specific acestui aspect au arătat că terapia hipolipemiantă agresivă, precoce a dus la o scădere rapidă și importantă a LDLc aparent fără un impact major asupra prognosticului pe termen scurt. Terapia hipolipemiantă intensivă, asociată cu reducerea LDLc sau a hsCRP la valori < 70 mg/dL (1,81 mmol/L), respectiv < 2 mg/L, duce la îmbunătățirea prognosticului după ACS. **Alți agenți hipolipemianți** Datele privind beneficiul fibrajilor, acidului nicotinic și ezetimibului în NSTE-ACS sunt limitate..

Recomandări privind terapia hipolipemiantă

- Statinele sunt recomandate pentru toți pacienții cu NSTE-ACS (în absența contra-indicațiilor), indiferent de nivelul colesterolului, administrate precoce (în primele 1-4 zile) după internare, cu scopul de a obține un nivel al LDLc < 100 mg/dL (< 2,6 mmol/L) (I-B).
- Terapia hipolipemiantă intensivă cu nivel țintă LDLc < 70 mg/dL (1,81 mmol/L) inițiată în primele 10 zile de la internare este recomandabilă (IIa-B).

5.6. Terapia antiplachetară și anticoagulantă

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

Recomandări privind administrarea beta-blocantelor • Beta-blocantele trebuie administrate tuturor pacienților cu funcție VS deprimată (I A).

5.8. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sunt beneficii în reducerea remodelării și îmbunătățirea supraviețuirii la pacienții cu funcție sistolică VS redusă (cu sau fără insuficiență cardiacă clinică) după IM. De aceea, administrarea lor în contextul SCA a fost limitată la pacienții cu funcție sistolică VS redusă. Ulterior, câteva trialuri au sugerat un efect antiaterogenic al IECA la pacienții cu factori de risc pentru atheroscleroză sau boală aterosclerotă prezentă, indiferent de

funcția VS și dincolo de efectul lor asupra tensiunii arteriale. Meta-analize ale trialurilor majore având ca obiectiv principal demonstrarea efectului antiaterogen al IECA au arătat o reducere cu 14% a riscului de deces la 4 ani. Până acum, doar ramipril și perindopril s-au dovedit eficace. Prescrierea IECA cu această indicație trebuie restrânsă la agenții și în dozele dovedite eficace. Aplicarea acestor date, deși documentate în context de BCI stabilă, s-a extins la toți pacienții cu NSTE-ACS. Pentru pacienții cu funcție VS redusă, administrarea IECA oral trebuie inițiată în prima zi a internării, în absența contraindicațiilor. Pentru ceilalți pacienți, tratamentul trebuie inițiat în cursul spitalizării.

Recomandări privind administrarea IECA

- IECA sunt indicații pe termen lung la toți pacienții cu FEVS < 40% și la pacienții cu diabet, hipertensiune sau BRC dacă nu sunt contraindicații (I-A).
- IECA trebuie considerați pentru toți pacienții pentru prevenția recurenței evenimentelor ischemice (II a-B).
- Sunt recomandați agenții și dozele dovedite eficace (II a-C).

5.9. Blocanții receptorilor de angiotensină

Recomandări privind administrarea blocanților receptorilor de angiotensină

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

5.10. Antagoniștii receptorilor de aldosteron Spironolactona s-a dovedit a fi benefică în tratamentul pacienților cu disfuncție sistolică cronică de VS și în insuficiență cardiacă cronică severă (clasa NYHA III și IV). În perioada administrării cronice a spironolactonei, o minoritate a pacienților dezvoltă ginecomastie legată de cuplarea drogului de receptorii progesteronici. Eplerenona este un nou antagonist al receptorilor aldosteronici, cu o afinitate de 1000 de ori mai scăzută pentru receptorii progesteronici decât spironolactona. Eplerenona a fost evaluată în trialuri randomizate, placebo-controlate, la pacienții post IM (cu sau fără 33 supradenivelare de ST) și disfuncție sistolică de VS, fie cu insuficiență cardiacă simptomatică, fie cu diabet zaharat. Administrarea acută a eplerenonei oral, adăugată terapiei optime medicale și invazive, a fost asociată cu ameliorarea prognosticului (morbidity și mortalitate). Antagoniștii receptorilor de aldosteron nu trebuie utilizați în insuficiență renală severă (creatinina serică > 2,5 mg/dL (221 umol/L) pentru bărbați și > 2 mg/dL (177 umol/L) pentru femei), hiperpotasemie, sau incapacitatea de a efectua examinări repetitive pentru a monitoriza potasemia serică.

Recomandări privind administrarea antagoniștilor receptorilor de aldosteron

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

RECUPERAREA ȘI ÎNTOARCEREA LA ACTIVITATEA FIZICĂ După NSTE-ACS este necesară evaluarea capacității funcționale și a abilității de a efectua activitățile zilnice sau muncă. Această abilitate este influențată, printre alți factori de funcția cardiacă, extinderea BCI, prezența și magnitudinea ischemiei reziduale și predispoziția pentru aritmii cardiaice. După NSTE-ACS, fiecare pacient trebuie evaluat prin test de efort ECG (sau alt test neinvaziv dacă efortul nu poate fi efectuat sau dacă ECG este dificil de interpretat) în termen de 4-7 săptămâni de la externare. Ca regulă, activitatea fizică care include timpul liber, activitatea profesională și activitatea sexuală trebuie redusă la 50% din capacitatea de efort maxim, exprimată în echivalente metabolice (METS), și crescută progresiv în timp. Un pacient cu funcția sistolică VS păstrată ($FE > 0,40$) și fără ischemie provocabilă sau aritmii la un test de stress se poate reîntoarce la lucru. Dacă activitatea constă în muncă de birou, programul poate fi de 8 ore. Dacă activitatea este fizică, nu trebuie depășită 50% din capacitatea maximă de efort la testul de stress. Ziua de muncă nu trebuie să depășească 4 ore în prima lună, cu creștere ulterioară de 2 ore pe lună. Un pacient cu disfuncție sistolică moderată de VS (FE între 0,3 și 0,4) sau cu ischemie usoară la testul de stress poate relua munca de birou dar, aceasta trebuie să fie statică. Un pacient cu disfuncție sistolică severă de VS ($FE < 0,30$) sau ischemie semnificativă la un test de stress poate efectua muncă de birou dacă capacitatea de efort este > 5 METS fără simptome. Altfel, pacientul trebuie să se abțină de la activitatea profesională. În ceea ce privește alt tip de activitate fizică, inclusiv activitatea sexuală,

testarea neinvazivă poate ghida recomandările medicului. În general, un pacient cu capacitate de efort > 5 METS poate practica activitate sexuală de rutină. Medicul trebuie să informeze pacientul asupra momentului de reluare a activității fizice și sexuale, ținând cont de parametrii cardiaci mai sus menționați, ca și de alți factori cum ar fi statusul locului de punctie arterială la un pacient după cateterism cardiac. În toate cazurile, colaborarea apropiată între cardiolog și medicul generalist este esențială. **Recomandări privind recuperarea și întoarcerea la activitatea fizică**

- După NSTE-ACS este recomandată evaluarea capacitații funcționale (I-C).
- După NSTE-ACS fiecare pacient trebuie să efectueze un test de efort ECG (dacă este realizabil tehnic) sau un echivalent al testării neinvazive pentru ischemie, în termen de 4-7 săptămâni de la externare (II a-C).
- Pe baza statusului cardiovascular și a rezultatelor la testarea capacitații de efort, pacienții trebuie informați privitor la planificarea momentului reluării și a nivelului recomandat al activității fizice, incluzând activitățile din timpul liber, muncă și activitate sexuală (I-C).

COMPLICĂȚII ȘI ABORDARE TERAPEUTICĂ

1. **Complicațiile hemoragice** sunt cele mai frecvente complicații non-ischemice ale NSTE-ACS. Câteva definiții, incluzând aspectele clinice ale sângerărilor (localizare și impact hemodinamic) și/sau necesitatea transfuziilor ca și ampoloarea scăderii hemoglobinei, sunt utilizate pentru a clasifica severitatea sângerărilor. Sângerarea este clasificată ca fiind severă, cu risc vital, majoră sau minoră. Totuși, același termen poate reprezenta un grad diferit de severitate, depinzând de definiția utilizată. Aceasta implică faptul că diferite rate de complicații hemoragice pot fi observate în aceleasi studii populataionale depinzând de diferite definiții ale severității sângerării. Aceasta implică și aspectul privind dificultatea comparării frecvenței sângerării în diferite studii.

Clasificarea TIMI a sângerărilor	
Majoră	Sângerare intracraniană sau sângerare evidentă clinic (sau imagistic) cu o scădere > 5 g/dl a hemoglobinei
Minoră	Sângerare evidentă clinic (inclusiv imagistic) cu o scădere a hemoglobinei între 3 și 5 g/dl
Minimă	Sângerare evidentă clinic (inclusiv imagistic) cu o scădere a hemoglobinei < 3 g/dl
Clasificarea GUSTO ^{**} a sângerărilor	
Severă sau cu risc vital	Sângerare intracraniană sau sângerare care determină compromitere hemodinamică și necesitate intervenție
Moderată	Sângerare care necesită transfuzii de sânge dar nu determină compromitere hemodinamică
Ușoară	Sângerare care nu întrunește condițiile clasa severă sau moderată

Înțând cont de toate aceste limite privind definirea complicației hemoragice, este estimată că frecvența sângerărilor majore variază de la 2 la 8% în cadrul spectrului NSTE-ACS și depinde semnificativ de tipul de tratament aplicat, în mod particular de tipul și doza antitromboticului și a antiagregantului plachetar, de procedura invazivă și de alii factori.

Predictori independenți ai riscului de sângerare în registrul GRACE au fost: vîrstă avansată, sexul feminin, istoricul de sângerare, abordarea terapeutică prin ICP, istoric de insuficiență renală și utilizarea inhibitorilor GP IIb/IIIa, printre alții. Doze terapeutice crescute, în special la femei, vîrstnici, sau cei cu insuficiență renală pot crește riscul de sângerare. Disfuncția renală joacă un rol critic. Riscul de sângerare crește exponențial cu scăderea ClCr. O creștere abruptă a riscului de sângerare a fost deja observată la un nivel al ClCr sub 60 mL/min. Este necesară o mai bună definire a dozelor adecvate de agenți antitrombotici care să fie administrate concordant cu nivelul disfuncției renale. În plus, aceleasi caracteristici bazale, și anume, vîrstă, sexul, disfuncția renală influențează și riscul de moarte și pe cel de sângerare. În

registru GRACE, creșterea riscului de sângerare cu scăderea funcției renale merge paralel cu creșterea riscului de deces.. Aceasta implică o atenție deosebită la pacienții cu risc înalt atunci când se optează pentru un tratament agresiv invaziv sau și anticoagulant/antiagregant. O atenție particulară trebuie acordată selecției dozelor de anticoagulant la pacienții cu BRC. Conform rapoartelor recente, nivelul de bază al hemoglobinei/hematocritului s-a dovedit a fi, de asemenea un predictor independent al complicațiilor hemoragice în sângerările determinate de procedură sau independente de aceasta.

Impactul sângerărilor asupra prognosticului Sângerarea are un impact puternic asupra prognosticului. Sângerarea majoră în registrul GRACE a fost asociată cu creșterea riscului de mortalitate spitalicească . Conform cu unele rapoarte incluzând o meta-analiză largă a registrelor și trialurilor incluzând mai mult de 30000 de pacienți, sângerarea majoră s-a asociat cu un risc de patru ori mai mare de creștere a mortalității, de cinci ori mai mare de creștere a IM recurrent și de trei ori mai mare de stroke la 30 de zile . Cățiva factori contribuie la prognosticul prost asociat sângerării. Insuficiența renală, consecințele hemodinamice ale sângerării precum și efectele nefavorabile ale transfuziilor, pot contribui la riscul crescut. În plus, sângerarea constituie un trigger pro-trombotic și proinflamator. Componenta principală a riscului este, probabil, necesitatea intreruperii terapiei antiplachetare și antitrombotice, care poate duce la un risc crescut de evenimente prin fenomenul de rebound. Totuși, cum factorii pentru sângerare și evenimente ischemice sunt în mare aceiași, pacienții cu risc mai mare sunt expuși la ambele riscuri și supuși celei mai agresive terapii și strategii procedurale. În consecință, apariția sângerării poate fi un simplu factor precipitant pentru un diagnostic negativ într-o populație fragilă.

Tratamentul complicațiilor hemoragice Prevenția sângerării a devenit un obiectiv la fel de important ca și prevenția evenimentelor ischemice. Prevenirea sângerării cuprinde alegerea medicamentului mai sigur, doza adecvată (înănd cont de vîrstă, sex și ClCr), reducerea duratei de tratament antitrombotic, utilizarea unei combinații de antitrombotic și antiplachetar conform cu indicațiile dovedite, ca și abordarea radială de preferat celei femurale, dacă angiografia și ICP sunt prevăzute. În plus, dacă este planificată o procedură invazivă, sunt de evitat întârzierile inutile, deoarece acestea prelungesc perioada de risc de sângerare. Sângerările minore, dacă nu sunt persistente, nu impun intreruperea tratamentului activ. Sângerările majore, cum ar fi cele gastro-intestinale, retroperitoneale, hemoragie intracraniană sau pierdere majoră de sânge, impun intreruperea și neutralizarea atât a terapiei antiplachetare cât și antitrombotice, dacă sângerarea nu poate fi controlată de intervenții adecvate. Este posibil ca intreruperea tratamentului antitrombotic/antiplachetar să nu fie necesară, dacă controlul hemoragiei poate fi obținut prin tratament local. În practica clinică, riscul intreruperii agentilor antitrombotici și antiplachetari trebuie căntărit cu riscul apariției unui eveniment trombotic, în mod particular dacă pacientul a fost supus revascularizației și implantării de stent. Riscul evenimentelor acute trombotice după intreruperea tratamentului antitrombotic/antiplachetar este maxim la 4-5 zile, dar persistă până la 30 de zile.

36

HNF poate fi inhibată de o concentrație echimolară de sulfat de protamină, care neutralizează activitatea factorului IIa activat. Totuși, sulfatul de protamină are un impact scăzut sau absent asupra neutralizării activității factorului X, determinată de HGMM sau fondaparinux. În această situație este recomandat factorul VII recombinat. Totuși, nu există dovezi ferme că acesta poate controla sângerarea și date recente arată că utilizarea factorului VII a recombinant este asociată cu un risc crescut de complicații trombotice. Activitatea antiplachetară este, de asemenea, dificil de anihilat. Aspirina și clopidogrelul sunt inhibitori ireversibili ai trombocitelor. Acțiunea lor este lent reversibilă prin continua generare de noi plachete (circa 10-20% pe zi), astfel încât efectele antiplachetare persistă încă 5-10 zile de la intreruperea tratamentului. Nu s-a descoperit niciun compus care să se opună semnificativ activității farmacologice a clopidogrelului. Dacă este necesară corecția promptă a timpului de sângerare, singura posibilitate de a se opune efectelor clopidogrelului/aspirinei este transfuzia plachetară. Doza minim recomandată la adulți este de 0,5-0,7x 10¹¹ plachete/7 kg de greutate corporală. Aceasta nu se bazează pe dovezi ferme ci pe consensul experților. Inhibitorii GP IIb/IIIa au proprietăți farmacologice diferite, aspect important de luat în considerare în evaluarea modalităților de contracarare. Deoarece în plasmă circulă puțin

abciximab liber, perfuzia trombocitară completează numărul de receptori GP IIb/IIIa viabili, permitând astfel întoarcerea la o hemostază normală. Totuși, deși administrarea plachetelor poate fi benefică la pacienții cu sângerări majore după abciximab, nu există recomandări privind cantitatea necesară pentru a inhiba efectul antiplachetar. Situația este diferită cu tirofiban și eptifibatid. Cum aceste medicamente sunt supuse eliminării renale semnificative, funcția bazală a plachetelor la pacienții cu funcție renală normală poate reveni la normal la 4-8 ore de la întreruperea perfuziei. Dacă este necesară blocarea imediată a inhibiției plachetare, transfuzia plachetară izolată poate să nu fie suficientă din cauza unei cantități mari de molecule circulante libere. Suplimentarea cu plasmă cu fibrinogen poate ajuta la refacerea agregării plachetare. Agenții antitrombotici sau/și antiplachetari nu pot fi reintrodusi decât după ce s-a obținut controlul strict al hemoragiei pentru cel puțin 24 de ore. În cazul ulcerului peptic, reintroducerea terapiei antiplachetare, oricare ar fi combinația de medicamente utilizată, trebuie asociată inhibitorilor pompei de protoni.

Impactul transfuziei de sânge Transfuzia de sânge poate fi necesară pentru a controla anemia și compromiterea hemodinamică. Totuși, există în continuare o controversă privind eficacitatea reală și siguranța în NSTE-ACS. Transfuzia de sânge s-a dovedit a îmbunătăți prognosticul la pacienții vârstnici cu IM acut cu nivel al hematocritului < 30% și poate fi utilă pentru un hematocrit cuprins între 30 și 33%. Utilitatea transfuziei de sânge pentru un hematocrit mai mare nu a fost dovedită. Într-o altă raportare, transfuzia de sânge a îmbunătățit prognosticul la o lună la pacienții cu STEMI, dacă hemoglobina bazală era < 12 g/dL. Totuși, în același raport, transfuzia a fost asociată cu creșterea riscului de deces, IM, și ischemie refractară în NSTE-ACS. Similar, transfuzia de sânge a fost asociată cu un prognostic mai prost, chiar și după ajustarea pentru caracteristicile de bază și procedurile intraspitalicești, într-o meta-analiză implicând mai mult de 24000 pacienți cu ACS. Într-o meta-analiză mai recentă, o creștere cu 20% a mortalității a fost raportată la cei care au primit transfuzii. Unele trialuri mici, randomizate au testat eficiența transfuziilor la pacienții în stare critică, cu chirurgie vasculară sau cu traume recente și au arătat că transfuzia de sânge poate să nu aibă efect asupra mortalității, sau chiar să fie asociată cu o supraviețuire mai redusă. În două trialuri clinice, o strategie restrictivă a transfuziei de sânge a dus la rezultate mai bune decât o strategie liberală în termeni de mortalitate și insuficiență de organ la 30 de zile, la pacienții în stare critică suferind de condiții acute (inclusiv cardiace) și tratați în unități de terapie intensivă. Totuși, nu s-a constatat o diferență semnificativă a prognosticului la 30 zile, la pacienții cardiaci. În aceste trialuri, transfuzia de sânge a fost efectuată la un nivel al hemoglobinei < 7 g/dL, întindând un nivel al hemoglobinei între 7 și 9 g/dL în strategia restrictivă și între 10 și 12 g/dL în strategia liberală. Totuși, în ciuda a câteva studii, hematocritul corect sau nivelul de hemoglobină care trebuie atinse după transfuzia de sânge la pacienții cu anemie (cu sau fără boală cardiovasculară) nu au fost adecvat definite. Nu este clar înțeles de ce transfuzia poate fi asociată cu un prognostic prost. Alterările eritrocitare, biologia oxidului nitric în sângele stocat, și afinitatea înaltă a hemoglobinei pentru oxigen datorată unei rate scăzute a acidului 2,3 difosfogliceric, conducând la o scădere a eliberării oxigenului în țesuturi, pot fi incriminate, ca și creșterea mediatorilor inflamatori. În concluzie, informațiile privind eficacitatea și indicațiile transfuziei de sânge trebuie considerate critice. În anemia ușoară spre moderată (hematocrit > 25% sau hemoglobină > 8 g/dL) transfuzia de sânge poate fi asociată cu un risc crescut de deces la 30 de zile și trebuie evitată dacă anemia este tolerată hemodinamic bine. La un nivel mai scăzut decât cel menționat al hematocritului/hemoglobinei transfuzia de sânge trebuie administrată.

Recomandări privind complicațiile hemoragice

- Evaluarea riscului de sângerare este o componentă importantă a procesului de luare a deciziilor. Riscul de sângerare este crescut de dozele finale sau excesive de agenți antitrombotici, de durata tratamentului, de combinațiile diferitelor terapii antitrombotice, înlocuirea între diferite terapii anticoagulante, ca și de vârstă înaintată, funcția renală redusă, greutatea corporală mică, genul feminin, hemoglobina bazală și procedurile invazive (I-B).
- Riscul de sângerare trebuie luat în considerare când se decide strategia terapeutică. Medicamentele, combinațiile terapeutice și procedurile non-farmacologice (accesul vascular) cunoscute pentru un risc scăzut de sângerare trebuie preferate la pacienții cu risc înalt de sângerare (I-B).
- Este de preferat ca sângerările minore să fie tratate fără întreruperea tratamentului activ (I-C).

- Sângerările majore necesită întreruperea și/sau neutralizarea atât a tratamentului anticoagulant cat și antiplachetar, dacă hemoragia nu poate fi controlată prin intervenții specifice hemostatice (I-C).
- Transfuzia de sânge poate avea efecte nefavorabile asupra prognosticului și trebuie considerate individual și nu este recomandată la pacienții stabili hemodinamic cu hematocrit > 25% sau hemoglobină > 8 g/dL (I-C).

Trombocitopenia este definită ca o scădere a numărului de trombocite sub 100000 u/L sau o scădere cu > 50% din numărul de trombocite bazal. Trombocitopenia este considerată moderată dacă numărul de trombocite este între 20000 și 50000 u/L și severă dacă este mai mică de 10000 u/L. **Trombocitopenia se poate produce în timpul tratamentului cu HNF sau HGMM**, dar are semnificație și potențial diferit ce poate determina complicații depinzând de mecanismul imun mediat. Declinul ușor și tranzitoriu în numărul trombocitelor ce apare la 1-4 zile de la inițierea terapiei este obișnuit și apare la 15% din pacienții tratați cu HNF. Nu este imun mediat și duce rar la o reducere severă a nivelului plachetar. Se rezolvă spontan, în ciuda continuării terapiei cu HNF. Pseudo-trombocitopenia este un artefact de laborator datorat aglutinării plachetare în eprubetele cu EDTA și poate fi evitat prin utilizarea citratului în loc de EDTA. Forma imun-mediată a trombocitopeniei induse de heparină (TIH) este o complicație serioasă care duce frecvent la evenimente tromboembolice severe. Nu este dependent de doză, de obicei determină o scădere severă a numărului de trombocite (cu cel puțin 50%) și tipic apare la 5-14 zile de la debutul tratamentului cu HNF, dar mult mai repede la pacienții cu expunere la HNF recentă (în interval de 3 luni). A fost descrisă și instalarea întârziată a TIH, ce are loc la câteva zile sau săptămâni de la oprirea HNF. Este în afara scopului acestui document de a discuta mecanismele și cauzele TIH. Când este suspionată TIH, confirmarea de laborator poate fi obținută prin teste variate, dar tratamentul TIH trebuie aplicat cât mai devreme posibil, când există suspiciunea diagnostică, fără a aștepta confirmarea de laborator. TIH trebuie suspionat când există o scădere a numărului de plachete > 50% sau o scădere a trombocitelor < 100000 ug/dL. Întreruperea imediată a HNF sau a HGMM este obligatorie. Terapia alternativă anti-trombotică trebuie introdusă, chiar și în absența complicațiilor antitrombotice. Heparinoizi cum ar fi danaparoid sodic (Orgaran) poate fi utilizat, deși reacții încrucișate cu HNF sau HGMM au fost observate in vitro, aparent fără a determina tromboze. Alternativa este de a utiliza DTIs, cum ar fi argatroban, sau hirudin sau derivate, care nu au risc de trombocitopenie și fac posibilă o activitate antitrombotică susținută și controlabilă, ușor de monitorizat prin aPTT. Fondaparinux (pentazaharid) are, de asemenea, potențialul de a fi utilizat într-o astfel de situație, pentru că are un efect antitrombotic potent, fără a reacționa încrucișat cu plachetele, dar nu este aprobat cu această indicație.

Trombocitopenia indusă de inhibitorii GP IIb/IIIa În trialuri clinice privind administrarea parenterală a inhibitorilor GP IIb/IIIa s-a raportat trombocitopenia cu o frecvență de la 0,5 la 5,6%, o rată comparabilă cu cea observată la administrarea HNF singure. În comparație cu placebo, abciximab prezintă o incidență dublă a trombocitopeniei severe. Riscul este mai scăzut cu eptifibatid (0,2% trombocitopenie în PURSUIT) sau tirofiban. În studiul Target, trombocitopenia s-a dezvoltat la 2,4% din pacienții tratați cu abciximab și 0,5% la cei tratați cu tirofiban ($P < 0,001$). Este în afara scopului acestui document discutarea mecanismului și a cauzelor trombocitopeniei induse de inhibitorii GP IIb/IIIa. Trombocitopenia severă și profundă indusă de inhibitorii GP IIb/IIIa poate rămâne asimptomatică exprimându-se doar prin mici sângerări la locul puncției sau cu alte localizări. Sângerările majore sunt rare, dar au risc vital. Este recomandat ca la toți pacienții tratați cu inhibitori GP IIb/IIIa să se realizeze o numărătoare plachetară la 8 ore de la inițierea perfuziei sau în caz de sângerare. În cazul trombocitopeniei acute profunde (< 10000 ug/dL), este recomandată întreruperea inhibitorilor GP IIb/IIIa, ca și a HNF sau a HGMM. Transfuziile plachetare sunt indicate în caz de sângerare. A fost recomandată suplimentarea cu fibrinogen, prin administrare de plasmă proaspătă sau crioprecipitat, singure sau în combinație cu transfuzie plachetară. După întreruperea terapiei, trombocitopenia indusă de tirofiban se rezolvă după o perioadă medie de 2,1 zile (1-6 zile), în timp ce trombocitopenia indusă de abciximab se rezolvă după o medie de 4,5 zile (1-24 zile). Trombocitopenia indusă de inhibitorii GP IIb/IIIa este asociată cu cel mai rău prognostic, inclusiv creșterea de sângerare la 30 de zile, ischemie recurrentă, revascularizare de urgență, și deces.

Recomandări privind trombocitopenia

- Trombocitopenia semnificativă (< 100000 fig/dL sau scăderea cu > 50% a numărului de plachete) ce are loc în timpul tratamentului cu inhibitorii GP IIb/IIIa și/sau heparină (HNF sau HGMM) necesită intreruperea imediată a acestor medicații (I-C).
- Trombocitopenia severă (< 10000 fig/dL) indușă de inhibitorii GP IIb/IIIa necesită transfuzie plachetară cu sau fără suplimentare cu fibrinogen prin plasmă proaspătă sau crioprecipitat în cazul săngerării (I-C).
- Întreruperea heparinei (HNF sau HGMM) este obligatorie în cazul TIH suspectat sau documentat. În cazul complicațiilor trombotice, anticoagularea poate fi realizată prin DTI (I-C).
- Prevenția HIT poate fi realizată prin utilizarea anticoagulantelor fără risc de TIH, cum ar fi fondaparinux sau bivalirudina, sau prin prescrierea de scurtă durată a heparinei (HNF sau HGMM) în cazul în care acestea sunt alese ca anticoagulant (I-B).

POPULAȚII ȘI CONDIȚII SPECIALE Anumite populații speciale necesită considerații suplimentare privind tratamentul NSTE-ACS. Următoarele grupuri de pacienți sunt la risc substanțial de evenimente cardiace adverse sau necesită strategii terapeutice alternative. Deși discutate separat, prezintă o mare suprapunere în cadrul subgrupelor, i.e. mulți pacienți vârstnici sunt femei și/sau au disfuncție renală, diabet sau anemie. În acest capitol, vor fi prezentate câteva considerații privind aceste populații. Informații cuprinzătoare pot fi consultate în alte materiale.

.1. Vârstnicii În lume există o creștere substanțială a populației vârstnice cu BCI. Deși nu există o definiție comună în ceea ce privește vârstnicul, fie vîrstă > 65 de ani, fie > 75 de ani reprezintă două dintre cele mai comune definiții. Deși aceste separări nete sunt în general folositoare, trebuie recunoscut că riscul mortalității crește într-o manieră continuă, curbiliniu cu fiecare decadă după 50 de ani. De aceea, riscul evenimentelor cardiace cum ar fi deces, stroke, DVI și insuficiență cardiacă este substanțial printre pacienții peste 75 de ani cu BCI..

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

Recomandări privind vârstnicii

- Pacienții vârstnici (> 75 ani) au frecvent simptome atipice. Screeningul activ pentru NSTE-ACS trebuie inițiat la un nivel mai mic de suspiciune decât la pacienții mai tineri (< 75 ani) (I-C).
- Deciziile terapeutice la vârstnici trebuie ajustate corespunzător cu speranța de viață estimată, dorințele pacientului și co-morbiditățile pentru a minimaliza riscul și a îmbunătăji prognosticul legat de morbiditate și mortalitate la această populație fragilă și cu risc înalt (I-C).
- Pacienții vârstnici trebuie considerați pentru strategia invazivă de rutină precoce, după evaluarea atentă a riscului inherent de complicații legate de procedură, în special în timpul BPAC (I-B).

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

Recomandarea revascularizației, percutane sau chirurgicale, a fost semnificativ mai scăzută pentru femei. Pentru majoritatea terapiilor, nici pentru cele moderne, nu a existat nici un efect terapeutic diferit în funcție de sex. Totuși, în ceea ce privește inhibitorii de GP IIb/IIIa și revascularizația precoce (fie ICP, fie BPAC), câteva trialuri au raportat mai multe evenimente adverse la femei, în special cele cu risc mai scăzut. Datele din registre nu sugerează că genul ar fi un factor independent de risc nefavorabil pentru prognostic. De aceea este recomandat ca femeile să fie evaluate și tratate similar cu bărbații, cu o atenție specială asupra factorilor de risc co-morbizi în NSTE-ACS.

Este recomandat ca utilizarea inhibitorilor de GP IIb/IIIa în NSTE-ACS la femei să se adreseze celor troponin pozitive și cu probabilitate mare de BCI.

Este recomandat ca strategia invazivă precoce de rutină să fie considerată în primul rând la femeile cu criterii de risc înalt cum ar fi persistența ischemiei și nivelul ridicat al troponinelor, ținând cont și de co-morbiditățile existente.

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

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

Pacienții cu glicemie bazală modificată sau toleranță alterată la glucoză au de asemenea un prognostic mai prost decât pacienții fără anomalii de glicoreglare, dar ușor mai bun decât cei cu diabet zaharat confirmat. Deoarece pacienții cu diabet au un risc mai mare de evenimente nefavorabile, este recomandată o abordare cuprinzătoare privind prevenția primară și secundară.. Cunoștințele curente indică faptul că administrarea IV a insulinei este necesară la pacienții diabetici cu un nivel crescut al glicemiei la internare, pentru a atinge nivelul normoglicemic cât mai devreme posibil. Creșteri moderate sau minore ale nivelului glicemic la internare pot fi controlate cu agenți hipoglicemianți orali. Ulterior, controlul strict al glicemiei este benefic. Dieta adecvată, modificarea stilului de viață, agenții orali și insulina pot fi necesari pentru a atinge acest scop. Informații mai detaliate asupra acestui aspect sunt prezentate în ghiduri specifice privind managementul diabetului și boala cardiovasculară. În cazul angiografiei și/sau a angioplastiei, utilizarea substanței de contrast crește riscul nefropatiei induse de substanța de contrast (NIC). Ideal, metforminul trebuie întrerupt cu 24 de ore înaintea examinării sau cel puțin în ziua procedurii. Riscul de acidoză lactică este foarte scăzut, dar crește în cazul insuficienței renale. Metforminul poate fi reintrodus la 48 de ore de la utilizarea substanței de contrast, dacă nu s-a dezvoltat insuficiență renală. Similar, strategia terapeutică invazivă și antitrombotică potentă este recomandată.. Terapiile contemporane cu stenturi intracoronariene și inhibitorii GP IIb/IIIa au fost aplicate extensiv, dar nu s-a înregistrat o diferență semnificativ statistică. Datele din registre au arătat că o abordare invazivă precoce cu terapie farmacologică contemporană și utilizarea extensivă a stenturilor reduce semnificativ mortalitatea intra-spitalicească, comparativ cu abordarea conservatoare.

Recomandări privind diabetul

- Este recomandată obținerea normoglicemiei cât mai rapid printr-un control glicemic strâns la toți pacienții diabetici în faza acută NSTE-ACS (I-C).

- Pentru a obține normoglicemie, insulina în perfuzie poate fi necesară la pacienți selecționați cu NSTE-ACS și cu un nivel înalt al glicemiei la internare (IIa-C).
- Este recomandată strategia invazivă precoce la pacienții diabetici cu NSTE-ACS (I-A).
- Pacienții diabetici cu NSTE-ACS trebuie să primească inhibitori ai GP IIb/IIIa ca parte a terapiei medicamentoase inițiate, care trebuie continuată până la finalizarea prin ICP (IIa-B).

4.Boala renală cronică (BRC) este clasificată în cinci stadii diferite . Funcția renală este cel mai bine evaluată prin RFG corespunzător ecuației MDRD, care include în calcul etnicitatea și sexul. Aceasta trebuie evaluată la toți pacienții cu sau la risc crescut de BCI. Totuși, în practica zilnică, este utilizat ClCr în locul RFG. Un bun marker surogat pentru disfuncția renală s-a dovedit a fi cystatin C. Boala renală cronică, marker al riscului de boală coronariană Diabetul zaharat, care este responsabil de circa 50% din cauzele disfuncției renale în stadiu final, este un factor agravant. Disfuncția renală este frecvent observată în NSTE-ACS ca și în alte forme de BCI. Este asociată cu un prognostic mai prost la pacienții cu manifestări clinice ale aterosclerozei, incluzând NSTE-ACS, STE-ACS și ICP, ca și la pacienții diabetici. În plus, disfuncția renală este un predictor potent independent al riscului de sângeare la pacienții cu SCA; cu cât este mai severă disfuncția renală, cu atât este mai mare riscul de sângeare

Stadiile bolii renale cronice, corespunzător National Kidney Foundation

Stadiu Descriere	GFR (mL/min/1.73 m ²)
Afectare renală cu RFG normală sau crescută	=> 90
Afectare renală cu scădere ușoară a RFG	60-89
Scădere moderată a RFG	30-59
Scădere severă RFG	15-29
Insuficiență renală	< 15 (sau dializă)

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

Recomandări privind utilizarea medicamentelor în boala renală cronică

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

. Recomandările sunt indicate acolo unde pot fi respectate. Se presupune că aceleasi recomandări sunt valabile pentru alte medicamente din aceiasi clasă farmacologică, dar aceasta trebuie evaluat specific (altă HGMM, altă statină, IECA, și inhibitor al receptorului angiotensinei.), deoarece în cadrul aceleiasi clase farmacologice, calea de eliminare poate varia. Recomandările privind utilizarea medicamentelor listate în acest tabel pot varia dependent de prospectul fiecărui medicament din țara în care este utilizat. Anumite diferențe în prospect pot apărea între diferite țări.

Nefropatia indușă de substanța de contrast Disfuncția bazală renală poate crește riscul NIC în cazul angiografiei/angioplastiei. Riscul NIC este în mod particular crescut la pacienții mai vârstnici, diabetici, cu deshidratare, la injecția unui volum mare a mediului de contrast și la utilizarea substanțelor înalt-osmolare, opus utilizării substanțelor non-ionice cu osmolaritate scăzută. Hidratarea înainte și după angiografie și/sau coronarografie este strategia care s-a dovedit a avea cel mai mare impact în reducerea riscului de NIC. Pacienții care necesită angiografie și/sau angioplastie trebuie să primească îngrijiri speciale pentru a reduce sau evita NIC. Protocoalele curente recomandă hidratarea cu 250-500 ml de Clorură de sodiu 0,9% înainte și după procedură, cu atenție la pacienții cu istoric de insuficiență cardiacă. Cantitatea de mediu de contrast trebuie limitată la 50 ml pentru procedura diagnostică. Pentru detectarea NIC evaluarea nivelului creatininei este necesar timp de trei zile de la injectare. La pacienții cu disfuncție renală severă, angiografia și/sau revascularizarea poate fi amânată, mai puțin în cazul în care clinic este indicată, pentru a reduce riscul de insuficiență acută post-intervenție. Dacă PCI este necesară, aceasta ar trebui amânată câteva zile după angiografie, dacă simptomatologia clinică permite. În cazul PCI pentru leziunile multivasculare se consideră această intervenție a fi oportună. CABG este asociat cu un risc crescut de disfuncție renală și de aceea raportul risc/beneficiu trebuie bine cântărit.

Managementul bolii renale cronice la pacienții cu boală coronariană IEC și sartanii, ambele clase de medicamente au dovedit că reduc microalbuminuria și progresia spre stadiul renal final. IEC trebuie administrați sub strictă monitorizare a creatininei serice, care poate inițial să crească la introducerea IEC și ulterior să revină la valoarea de bază a pacienților. Acestea sunt contra-indicate

la pacienții cu stenoza de arteră renală. Sartanii pot fi folosiți ca alternativă la IEC. Doar IEC și statinele au dovedit că reduc riscul cardiovascular la pacienții cu disfuncție renală și ar trebui folosite la pacienții cu SCA fără supradenivelare de segment ST. Date privind impactul asupra revascularizării la pacienții cu boală renală cronică sunt puține, deoarece în cele mai multe trialuri, disfuncția renală a fost un criteriu de excludere așa încât pacienții cu boală renală cronică sunt subrepräsentanți. Revascularizarea, în multe registre ca și în substudii ale unor trialuri a demonstrat că îmbunătățește rezultatele la pacienții cu boală renală cronică, nu doar la cei în stadiile finale, că și în stadiile moderate ale disfuncției renale. În câteva registre, a fost arătat că pacienții cu disfuncție renală sunt adesea tratați suboptimal și nu primesc terapia recomandată de ghiduri.

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

Recomandări pentru pacienții cu boală renală cronică

- ClCr și/sau RFG ar trebui calculate pentru fiecare pacient spitalizat pentru SCA fără supradenivelare de segment ST (I-B). Vârstnicii, femeile și pacienții cu indice de masă corporal scăzut, merită atenție sporită căci valori normale ale creatininei serice pot fi asociate cu un ClCr și o RFG mai scăzute (I-B).
- Pacienții cu boală renală cronică ar trebui să primească același tratament de primă linie ca orice alt pacient, în absența contraindicațiilor (I-B).
- La pacienții cu ClCr < 30 mL/min sau RFG < 30 mL/min/1.73 m², este recomandată o atenție sporită la administrarea anticoagulantelor, până când doza ajustată este cea necesară, în timp ce la unii este contraindicată (I-C).
- HNF ajustată în funcție de APTT este recomandată când ClCr < 30 mL/min sau RFG < 30 mL/min/1.73 m² (I-C).
- Inhibitorii de GP IIb/IIIa pot fi utilizati în cazul insuficienței renale. Adaptarea dozei este necesară la eptifibatide și tirofiban. Este recomandată evaluarea riscului de sângerare pentru abciximab (I-B).
- Pacienții cu boală renală cronică cu ClCr < 60 mL/min au risc înalt de evenimente ischemice și ar trebui evaluați invaziv și revascularizați când este posibil (IIa-B).
- Măsuri corecte sunt recomandate în scopul reducerii riscului de nefropatie de contrast (I-B).

5. Anemia

Anemia s-a demonstrat a fi asociată cu prognostic prost, și în special cu o mortalitate crescută în unele condiții care includ: insuficiență cardiacă, insuficiență renală, diverse tipuri de intervenții chirurgicale, neoplazii, dar și în cadrul unui spectru de boli cardiace ischemice, incluzând IMA cu supradenivelare de ST, SCA fără supradenivelare de ST, PCI și CABG. În acord cu criteriile World Health Organization (hematocrit 39% sau hemoglobina 13 g/dL la bărbați și 12 g/dL la femei), anemia poate fi prezentă la 5-10% din pacienții cu SCA fără supradenivelare de segment ST.. Anemia în SCA fără supradenivelare de ST este asociată cu prognostic prost. Probabilitatea de moarte cardiovasculară, IM, sau ischemie recurrentă este crescută la scăderea hemoglobinei sub 11 g/dL .Rata de evenimente cardiovasculare este de asemenea crescută la niveluri ale hemoglobinei mai mari de 16 g/dL.³⁹¹ Alte condiții cum ar fi SCA cu supradenivelare de segment ST, PCI, și CAGB au identificat anemia ca marker de prognostic negativ. Anemia este asociată cu alte comorbidități cum ar fi: vârstă înaintată, diabetul zaharat și insuficiența renală dar și cu alte condiții non-cardiovasculare (diateza hemoragică sau neoplaziile) care pot contribui la un prognostic nefavorabil. Oricum, după ajustarea caracteristicilor de bază, o relație între răspunsul la doză și spectrul SCA a fost observat; cea mai caracteristică fiind hemoglobina indicând un prognostic mai prost. Se pare că există o strânsă relație între anemie și riscul de moarte cardiovasculară. Anemia crește frecvența cardiacă și debitul cardiac, ducând la dezvoltarea hipertrofiei VS, și un dezechilibru între consumul și cererea de oxigen miocardic. Aceste mecanisme în adiție cu dezechilibrul între consumul și cererea de oxigen care apare în cadrul miocardului infarctizat sau ischemic pot duce la creșterea dimensiunii infarctului, apariția aritmiiilor, pot agrava hipotensiunea

și eventual înrăutăți prognosticul. Valoarea de bază a hemoglobinei este de asemenea un predictor independent al riscului de săngerare, o valoare scăzută a hemoglobinei având un risc mai mare atât în cadrul procedurilor care presupun sau nu risc de săngerare. Astfel, tratamentul modern al SCA fără supradenivelare de segment ST poate duce la agravarea anemiei datorită creșterii riscului de săngerare, o atenție deosebită trebuie acordată nivelului de bază al hemoglobinei când se ia o hotărâre asupra deciziei terapeutice.

Recomandări pentru anemie

- Nivelul de bază al hemoglobinei este un predictor independent al riscului ischemic și de săngerare la 30 de zile. Ar trebui luat în considerare la evaluarea inițială (I-B).
- Toate măsurile necesare ar trebui luate în timpul evaluării initiale pentru a preveni înrăutățirea anemiei prin săngerare (I-B)
- Anemia bine tolerată la pacienții cu SCA fără supradenivelare de segment ST nu indică transfuzia de sânge sistematică, ar putea fi considerată doar în cazul în care este compromis statusul hemodinamic (I-C)

6. Arterele coronare normale O mare parte dintre pacienții cu SCA fără supradenivelare de segment ST au artere coronare normale sau minime anomalii. Fiziopatologia SCA fără supradenivelare de segment ST nu este omogenă și include mai multe mecanisme: (i) spasm coronarian (angina Prinzmetal), (ii) placă intramurală complicate cu tromboză acută și ulterior recanalizare, (iii) emboli coronarieni, și (iv) sindromul X. La pacienții admisi cu suspiciune de SCA fără supradenivelare de segment ST, demonstrarea angiografică a arterelor coronare normale sau aproape normale schimbă diagnosticul. Oricum, modificările de segment ST și prezența biomarkerilor la pacienții cu durere retrosternală tipică și cu artere coronare patente fără leziuni stenotice semnificative pot fi datorate necrozei miocardice mai mult decât rezultatelor fals-poitive. Aproape 15% dintre pacienții cu SCA fără supradenivelare de segment ST au artere coronare normale sau minime anomalii. Pare mai frecvent la femei. Plăcile atherosclerotice pot fi prezente chiar și în absența stenozelor semnificative angiografic și se pot datora remodelării peretelui arterial. Prognosticul acestor pacienți este similar cu cel al pacienților SCA fără supradenivelare de segment ST și atheroscleroză coronariană semnificativă, și aceștia merită tratament antitrombotic optim și prevenție secundară cu agenți antiplachetari și statine. Angina variată Prinzmetal se referă la un sindrom atipic de durere cardiacă secundară ischemiei miocardice care nu e precipitat de efortul fizic sau stressul emoțional și este asociat cu supradenivelare tranzitorie de segment ST. Ipoteza originală care ar susține vasospasmul coronarian a fost demonstrată angiografic. Vasospasmul duce la o scădere marcată a diametru lui arterelor epicardice coronare, producând ischemie miocardică severă. Vasospasmul poate apărea în cadrul stenozelor focale severe, dar cel mai adesea la pacienții cu vase aparent normale angiografic. Pacienții cu angină variată tind să fie mai tineri decât cei SCA fără supradenivelare de segment ST convențional și de cele mai multe ori sunt mari fumători. Simptomele sunt adesea severe și pot fi însoțite de sincopă. Atacurile de angină Prinzmetal tind să apară între miezul nopții și ora opt dimineața. Spasmul arterelor epicardice coronare, datorat ischemiei transmuranale este marca diagnostică a anginei Prinzmetal.

Sasmul poate fi spontan sau provocat de acetilcolină sau ergonovină sau testul de hiperventilație. Tratamentul anginei Prinzmetal presupune administrarea de blocante de calciu, demonstate a fi eficiente în prevenirea spasmului coronarian, singuri sau în asociere cu nitrati. Aceștia ar trebui prescriși la doza maximă tolerată și pe termen lung. În cazuri rare, SCA fără supradenivelare de segment ST cu artere coronare normale sau minime anomalii angiografic poate fi datorat embolismului coronarian secundar fibrilației atriale sau flutterului atrial. Cum fibrilația atrială este deseori nedagnosticată clinic, frecvența mecanismului SCA fără supradenivelare de segment ST poate fi subestimat. Termenul de "Sindrom X" se folosește la descrierea pacienților cu angină precipitată de efortul fizic, subdenivelare de segment ST la testul de efort și artere coronare non-obstructive angiografic. Durerea toracică poate crește în frecvență sau intensitate, sau poate apărea în repaus. Pacienții pot prezenta caracteristici tipice ale anginei instabile. Prognosticul este de obicei excelent. Cauza acestui sindrom nu este bine definită, dar cel mai frecvent este asociată cu disfuncție endotelială dependentă de vasodilatație arterială, scăderea producției de oxid nitric și

scăderea sensibilității la stimularea simpanică. Sunt tot mai multe evidențe care arată că acești pacienți au un răspuns exagerat la durere. Datorită faptului că prognosticul este excelent, ceea mai importantă terapie este tratamentul simptomatic cu nitrati, beta-blocante și blocante de calciu care să arătă că sunt eficiente. Balonizarea apicală, recent descrisă, se poate prezenta ca un SCA fără supradenivelare de segment ST și se caracterizează prin artere coronare permeabile angiografic însotite de akinezie apicală și uneori medioventriculară fără legătură cu distribuția arterelor coronare. Tipic este reversibilă în câteva săptămâni. Mecanismul exact al acestui sindrom este necunoscut.

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

1. **Prima etapă: evaluarea inițială** Durerea toracică sau disconfortul va fi simptomul care îndrumă pacientul spre consultație medicală sau spitalizare. Pacientul cu SCA fără supradenivelare de segment ST suspectat trebuie evaluat în spital și examinat imediat de un medic calificat. Durerea toracică comportă o atenție sporită. Primul pas este evaluarea pacientului fără întârzierea diagnosticului pe care se va baza strategia de tratament.

Criteriile sunt următoarele:

- caracteristicile durerii toracice și simptomele orientate în funcție de examinarea clinică;
- evaluarea probabilității bolii cardiace ischemice (ex. vîrstă, factorii de risc, IM anterior, CAGB, PCI);
- ECG (segmentul ST sau alte anomalii). Pe baza acestor criterii care ar trebui realizate în mai puțin de 10 minute de la primul contact medical, pacientul trebuie încadrat în unul din cele 3 diagnostice majore:
 - SCA cu supradenivelare de segment ST care necesită reperfuzie imediată
 - SCA fără supradenivelare de segment ST
 - SCA improbabil

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

2. A doua etapă: confirmarea diagnosticului și evaluarea riscului

2.1. **Confirmarea diagnosticului** După ce pacientul este inclus în grupul SCA fără supradenivelare de segment ST se va începe tratamentul intravenos și oral conform Tabelului 11. Prima linie de tratament este constituită de nitrati, beta-blocante, aspirină, clopidogrel, și anticoagulante, în funcție de strategia de tratament, terapia invazivă de urgență sau conservatoare. Conduita va fi bazată pe următoarele informații/date:

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

- Evaluarea riscului de săngerare Pe parcursul acestei etape, alte diagnostice pot fi confirmate sau excluse, cum ar fi anemia, embolismul pulmonar, și anevrismul de aortă

2.2. Evaluarea riscului Tratamentul individualizat este ajustat în funcție de riscul evaluat în cadrul examinării initiale 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 evaluatează atât riscul de ischemie cât și de săngerare. Factorii de risc pentru săngerare și evenimentele ischemice se suprapun considerabil, astfel încât pacienții cu risc crescut pentru evenimentele ischemice au de asemenea risc crescut pentru săngerare. Astfel, alegerea terapiei farmacologice (dublă sau triplă antiagregare, anticoagulante) poate deveni periculoasă, în funcție de doza de medicament. În cazul în care este necesară terapia invazivă, abordul vascular este foarte important din moment ce abordul radial a arătat că reduce riscul de săngerare comparativ cu abordul femural. În acest context, o atenție deosebită trebuie acordată disfuncției renale, prezentă în rândul pacienților vârstnici și a pacienților diabetici. În timpul acestei etape se ia decizia dacă pacientul ar trebui să efectueze cateterism cardiac sau nu.

Măsuri terapeutice primare

Oxigen	4-8 L/min dacă saturatia de oxigen este 90%
Nitrați	Sublingual sau intravenos (atenție dacă TA sistolică, 90 mmHg)
Aspirina	Doza inițială de 160-325 mg formula gastrorezistentă urmată de 75-100 mg/zi (administrarea intravenoasă este acceptată)
Clopidogrel	Doza de încărcare 300 mg (sau 600 mg pentru instalare rapidă a acțiunii) urmată de 75 mg zilnic
Anticoagulante	Diferite opțiuni dependente de strategie: <ul style="list-style-type: none"> HNF bolus intravenos 60-70 IU/kg (maxim 5000 IU) urmată de infuzie 12-15 IU/kg/h (maxim 1000 IU/h) titrare în funcție de aPTT 1.5-2.5 Fondaparinux 2.5 mg/zi subcutanat Enoxaparina 1 mg/kg de 2 ori/zi subcutanat Dalteparina 120 IU/kg de 2 ori/zi subcutanat Nadroparin 86 IU/kg de 2 ori/zi subcutanat Bivalirudin 0.1 mg/kg bolus urmată de 0.25 mg/kg/h
Morfina	3-5 mg intravenos sau subcutanat, depinzând de severitatea durerii.
Beta-blocante po	Dacă există tahicardie sau hipertensiune fără semne de insuficiență cardiacă
Atropina	0.5-1 mg intravenos dacă există bradicardie sau reacție vagală

- 3. A treia etapă: strategia invazivă** Cateterismul cardiac este indicat în scopul prevenirii complicațiilor precoce și/sau să îmbunătățească prognosticul pe termen lung (Figura 14). Timpul până la evaluarea invazivă trebuie sănărit în funcție de riscul celor trei categorii: strategia conservatoare, invazivă precoce și invazivă de urgență.

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

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

Riscul scăzut este asociat cu un score-risc care suportă o terapie conservatoare. Managementul acestor pacienți se suprapune cu evaluarea bolii cardiace stable. După extințare, un test de stress pentru inducerea ischemiei este util în luarea deciziilor ulterioare. Pacienții care nu îndeplinesc criteriile mai sus menționate ar trebui să efectueze cateterism cardiac.

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

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

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

- niveluri crescute ale troponinei
- modificări în dinamică ale segmentului ST sau a undei T (simptomatice sau silentioase)
- Diabet zaharat
- Reducerea funcției renale (RFG, 60 mL/min/1.73 m²)
- FEVS scăzută, 40%
- Angina precoce postinfarct
- PCI în ultimele 6 luni
- CAGB anterior
- Risc-score intermediu-înalt

. Decizia privind timpul de efectuare a cateterismului trebuie continuu reevaluată și modificată în funcție de evoluția clinică.

4. A patra etapă: modalități de revascularizare Dacă angiografia nu arată stenoze coronariene critice pacientul va primi terapie medicamentoasă. Diagnosticul de SCA fără supradenivelare de segment ST poate fi reconsiderat și acordată o atenție deosebită altor cauze ale simptomelor de la prezentare înainte ca pacientul să fie externat Oricum, absența leziunilor critice nu e o regulă dacă prezentarea clinică sugerează durere toracică de origine ischemică și biomarkerii sunt pozitivi. În această situație pacienții ar trebui să primească tratament corespunzător recomandărilor SCA fără supradenivelare de segment ST. Recomandările pentru revascularizare în SCA fără supradenivelare de segment ST sunt similare cu cele pentru procedurile de revascularizare elective. La pacienții cu boală univasculară, PCI cu stent pe vasul incriminat este prima opțiune. La pacienții cu boală multivasculară, decizia de PCI sau CAGB trebuie individualizată. Abordarea PCI cu stent pe vasul incriminat urmată de CAGB electiv poate fi avantajoasă la unii pacienți. Tratamentul anticoagulant nu ar trebui schimbat pentru PCI. La pacienții tratați anterior cu fondaparinux, HNF ar trebui adăugată înaintea PCI. La pacienții tratați anterior cu tirofiban sau eptifibatide, perfuzia trebuie menținută pe tot parcursul intervenției. Pacienții nef tratați cu inhibitori de GP IIb/IIIa ar fi de preferat să primească abciximab înaintea PCI. Sunt mai puține evidențe privind utilizarea de eptifibatide sau tirofiban în acest caz. Dacă este planificat CAGB, clopidogrelul ar trebui întrerupt cu 5 zile înainte, dacă condiția clinică și leziunile angiografice permit. Dacă leziunile angiografice nu permit opțiuni de revascularizare, ar trebui intensificat tratamentul medical și măsuri de prevenție secundară ar trebui instituite.

5. A cincea etapă: externarea și managementul postexternare Deși în SCA fără supradenivelare de segment ST cele mai multe evenimente adverse apar în perioada precoce, riscul de IM sau mortalitate rămâne ridicat încă câteva luni. Pacienții revascularizați precoce au un risc mic (2.5%) de a dezvolta aritmii amenințătoare de viață, 80% apărând în primele 12 ore de la instalarea simptomelor. Astfel, monitorizarea pacienților mai mult de 24-48 ore nu este justificată. Externarea depinde se starea clinică și de leziunile angiografice prezente. Pacienții cu SCA fără supradenivelare de segment ST ar trebui spitalizați cel puțin 72 ore după stentarea cu succes pe vasul incriminat. Modificarea agresivă a factorilor de risc ar trebui realizată la toți pacienții diagnosticați cu SCA fără supradenivelare de segment ST (vezi secțiunea 6.5 Managementul pe termen lung).

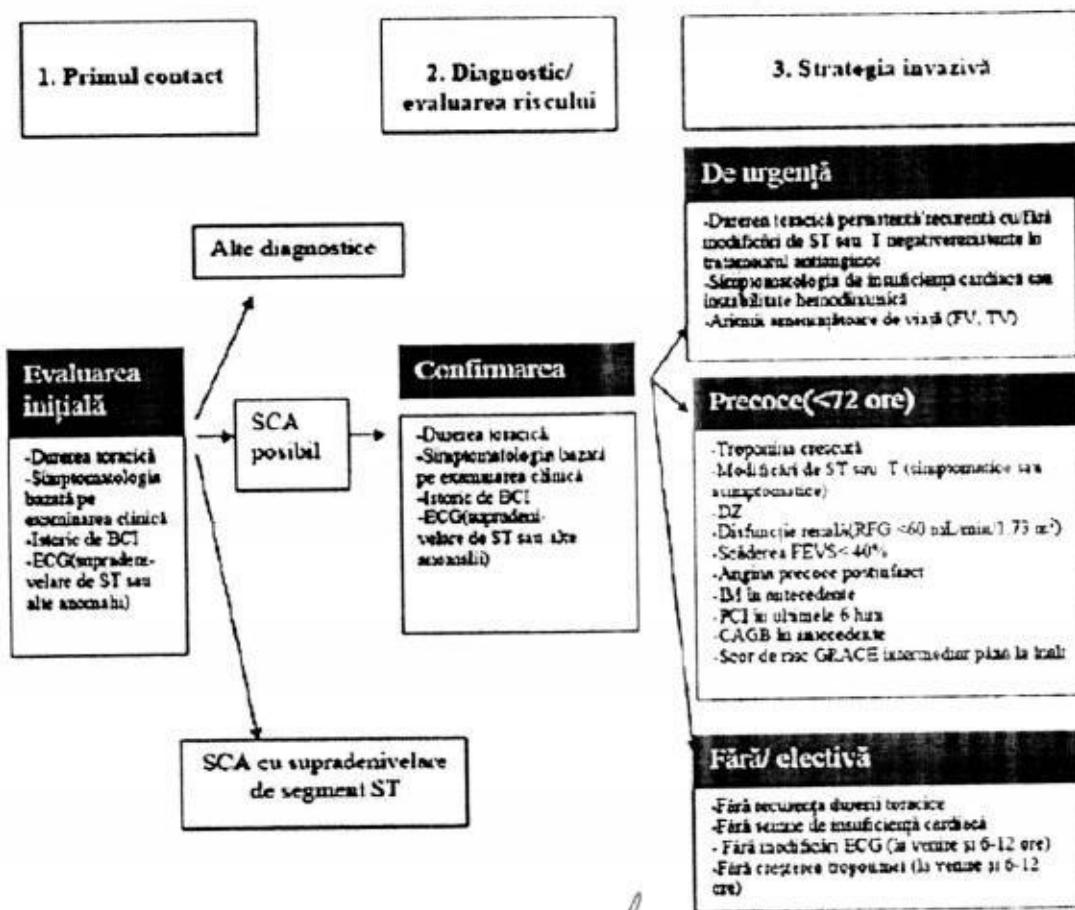
MĂSURI DE ÎNDEPLINIT În ciuda prezenței ghidurilor europene și naționale, există diferențe mari în ceea ce privește aderența la aceste ghiduri atât în cadrul aceleiași țări cât și între țări. Există variații mari privind procedurile de diagnostic și de stratificare a riscului. De asemenea, există variații mari în aplicarea tratamentului medical și intervențional și în selecția pacienților pentru strategiile terapeutice specifice. Aceste variații în aplicarea strategiilor bazate pe evidențe atât în cadrul aceleiași țări cât și între țări sunt asociate cu diferențe în ceea ce privește rezultatele. Registrele unor studii au examinat relația între strategiile de tratament bazate pe dovezi și rata evenimentelor și au considerat că îmbunătățind aderența la ghiduri vor îmbunătăți rezultatele pacienților. Astfel, prioritatea o are îmbunătățirea ghidurilor bazate pe evidențe. Publicarea ghidurilor poate avea un impact limitat asupra calității de îngrijire dacă revizitorii locali și naționali nu adoptă măsurile de îndeplinit. Un abord sistematic, multidisciplinar combină educația și identificarea problemelor logistice. Un tratament bine structural asociat cu un proces de monitorizare continuă pot îmbunătăți rezultatele. Calitatea este un concept relativ care cere compararea performanțelor între diverse standarde. Standardul de îngrijire este o consecință a unui număr larg de decizii și acțiuni individuale pentru fiecare pacient. Estimarea calității se bazează pe indicatori măsurabili și relevanți pentru starea de sănătate și pentru pacient. Pentru a permite comparații între centre, indicatorii de performanță trebuie bine definiți și standardizați. Măsurătorile trebuie efectuate în cadrul populațiilor similare, cu ajustarea riscului. Acestea cer, general estimarea calității de îngrijire a pacientului și evaluarea procesului de îngrijire (de ex. rata de utilizare a medicamentelor și a intervențiilor cu Clasă I-A de recomandare) mai mult decât apariția ocazională a evenimentelor mortalitate sau DVI. Estimarea ratelor de mortalitate și IM cere un număr mare de pacienți și lungi perioade de observație. Estimarea calității poate fi aplicată individual, la nivel de spitale, regiuni sau națiuni. Oricum, pentru ca indicatorii de performanță să schimbe procesul de îngrijire, ei trebuie să fie aplicați constant, ferm și să fie bazați pe date actuale decât pe performanțe istorice. Astfel, este necesară repetarea continuă a măsurilor și răspunsul individual al centrelor de îngrijire. Pentru pacienții cu SCA, datele CARDS (disponibile pe <http://www.escardio.org>) sunt standardizate ESC și UE recomandate pentru calitatea dezvoltării. Datele CARDS sau datele naționale similare cu monitorizare continuă pentru tratamentul pacienților cu SCA au fost implementate într-un număr mare de țări europene. Aceste date prezintă variații în cadrul aceleiași țări sau între țări diferite. Aceste programe continue au contribuit la îmbunătățirea standardelor de îngrijire și a rezultatelor. **În prezent, cei mai folositori indicatori de performanță din centrele individuale pentru monitorizarea și îmbunătățirea standardelor de îngrijire a SCA fără supradenivelare de segment ST includ următoarele:**

- Clasa I - recomandă antiagregarea și anticoagularea, folosirea aspirinei, clopidogrelului, și HNF/HGMM (enoxaparina)/fondaparinux/bivalirudina; folosirea inhibitorilor de GP IIb/IIIa înainte și/sau în timpul PCI precoce.
- Clasa I - recomandă terapia intervențională: procedurile invazive precoce pentru pacienții cu risc intermediu mare
- Stratificarea riscului: de utilizat măsurile de tratament la populația întă în funcție de stratificarea riscului (folosind scorurile de risc), în absența contraindicațiilor.
- Clasa I - recomandă terapia de prevenție secundară: statine, beta-blocante la pacienții cu reducerea funcției VS, IEC, încetarea fumatului, controlul glicemiei, schimbarea stilului de viață. Programele regionale, naționale și internaționale care includ mii de pacienți pot evalua rezultatele unor evenimente (de ex. IM recurrent și mortalitatea) și pot fi folosite în evaluarea impactului asupra aderenței ghidurilor în practica clinică. În fiecare spital, monitorizarea continuă a indicatorilor de performanță cresc calitatea tratamentului și minimizează variațiile în îngrijirea bazată pe dovezi. Aplicarea terapiei bazate pe dovezi (de ex. Clasa I de recomandare) poate avea efecte asupra sănătății cardiovasculare ca și în trialurile selectate, în special în combinație cu implementarea unor modalități efective de tratament.

Recomandări pentru indicatorii de performanță

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

Algoritm de management al bolnavilor cu sindroane coeonariene acute fara supradenivelare de segment ST



scrieră: prof. dr. med. univ. dr. med. univ. dr. med. univ. dr. med. univ.