

Ostry zespół wieńcowy u osób w podeszłym wieku

Acute coronary syndrome in elderly patients

Aleksandra Majsnerowska, Lech Poloński

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

STRESZCZENIE

Ryzyko zachorowania na ostry zespół wieńcowy (ACS) wyraźnie wzrasta z wiekiem, a leczenie u chorych w podeszłym wieku jest trudne i w wielu wypadkach kontrowersyjne. Ta grupa pacjentów ma niedostateczną reprezentację w badaniach randomizowanych, co w konsekwencji utrudnia podejmowanie decyzji klinicznych. Ponadto osoby starsze są częściej obciążone licznymi schorzeniami współistniejącymi, a tym samym stosowane leczenie wiąże się często z możliwością wystąpienia powikłań. W niniejszej pracy przedstawiono przegląd literatury opisującej zalecenia i możliwości leczenia ACS u starszych osób, a także trudności w jego stosowaniu oraz zagrożenia wynikające z obserwowanych powikłań.

Choroby Serca i Naczyń 2017, 14 (1), 15–23

Słowa kluczowe: ostry zespół wieńcowy, rewaskularyzacja, przewlekła choroba nerek

ABSTRACT

Acute coronary syndromes (ACS) frequently occur in elderly patients, is associated with poor prognosis and the treatment remains controversial. Elderly patients with ACS are underrepresented in randomized controlled trials what leads to difficulties in choosing the optimal treatment. Moreover elderly patients suffer from many comorbidities and more complications are observed. This paper is a review of literature data due to uncertainty of the associated benefits and risks of treatment in this population.

Choroby Serca i Naczyń 2017, 14 (1), 15–23

Key words: acute coronary syndrome, revascularization, chronic kidney disease

WPROWADZENIE

Ryzyko zachorowania na ostry zespół wieńcowy (ACS, *acute coronary syndrome*) wyraźnie wzrasta wraz z wiekiem. W badaniu AMI-PL średnioroczna zapadalność na zawał serca (MI, *myocardial infarction*) w populacji mężczyzn w wieku 45–49 lat wynosiła 253,9 rok/100 000 miesz-

kańców, w wieku 80–84 lat zaś — 1718,1 rok/100 000 oraz odpowiednio u kobiet: 58,9 rok/100 000 mieszkańców i 1075,5 zachorowań na rok na 100 000 mieszkańców. Średnioroczna zachorowalność na zawał serca w Polsce w latach 2009–2011 w całej populacji wynosiła wśród kobiet 114,5/100 000 mieszkańców, wśród mężczyzn zaś — 285,0/100 000 mieszkańców [1]. W 2010 roku standaryzowane współczynniki zachorowalności na zawał serca w Wielkiej Brytanii były wyraźnie niższe i wynosiły dla kobiet 74/100 000 mieszkańców, dla mężczyzn zaś — 174/100 000 mieszkańców. Analiza danych z rejestru PL-ACS wskazuje, że populacja chorych z ACS jest

Adres do korespondencji:

dr n. med. Aleksandra Majsnerowska
III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii
Śląski Uniwersytet Medyczny, Śląskie Centrum Chorób Serca
ul. Szpitalna 2, 41–800 Zabrze
tel. 32 373 37 00, faks 32 273 26 79
e-mail: majsner@poczta.onet.pl

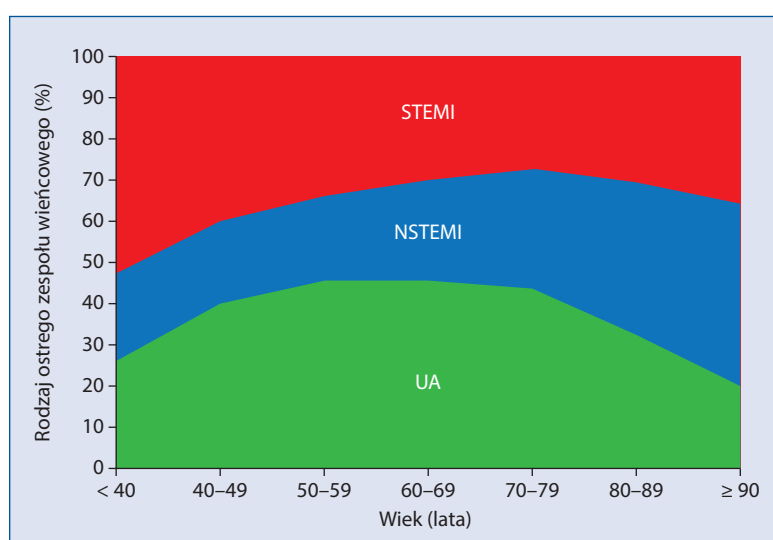
coraz starsza. Średnia wieku chorych z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI, *non ST-segment elevation myocardial infarction*) w 2004 roku wynosiła 66,8 roku, a w 2014 — 69 lat. W przypadku zawału serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST-segment elevation myocardial infarction*) odpowiednio: 63 lata i prawie 66 lat. Osoby w wieku poniżej 50 lat stanowią 8,9% wszystkich hospitalizowanych z rozpoznaniem ACS, natomiast pacjenci w wieku 50–74 lat stanowią 65% chorującej populacji, a grupa chorych powyżej 75 lat obejmuje 26,1% hospitalizowanych z rozpoznaniem ACS [2, 3]. W badaniu GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*) odsetek chorych z ACS w wieku powyżej 75 lat wynosił 32% [4], w rejestrze zaś CRUSADE (tylko ACS bez uniesienia odcinka ST) — 35% [5]. Ponadto u pacjentów w młodszych grupach wiekowych dominuje STEMI, starszych — NSTEMI [6]. Te zmiany przedstawiono na rycinie 1 opartej na wynikach rejestru PL-ACS.

Leczenie ACS u chorych w podeszłym wieku jest trudne i w wielu wypadkach kontrowersyjne, ponieważ dane z badań randomizowanych są bardzo skąpe. Pacjenci w podeszłym wieku, mimo że są dominującą grupą wśród chorych z ACS, w badaniach randomizowanych mają zdecydowanie niedostateczną reprezentację [7]. W pierwszych latach XXI wieku 6% populacji w Stanach Zjednoczonych miało ponad 75 lat, a wśród wszystkich zgonów z powodu MI chorzy tej grupy stanowili 60% [8].

Problemy z tą grupą pacjentów mogą wystąpić na każdym etapie diagnostyki i terapii — mogą obejmować:

- trudności diagnostyczne będące skutkiem nietypowych objawów;
- kłopoty z podjęciem decyzji o sposobie leczenia;
- konieczność leczenia nie tylko ACS, ale wielu innych towarzyszących chorób;
- wybór optymalnej farmakoterapii w prewencji wtórnej;
- opiekę ambulatoryjną (utrudnione poruszanie się, trudności w zrozumieniu zaleceń).

Objawy kliniczne ACS u osób w podeszłym wieku różnią się od objawów u młodszych pacjentów. Wynika to ze zmienionej percepcji bólu u starszych chorych i często podwyższonego progu bólu. Przyczyny mogą być wielorakie: wzrost stężenia endogennych opioidów; wzrost czułości receptorów opioidowych; uszkodzenie funkcji autonomicznego unerwienia obwodowego; neuropatia sensoryczna. Ból rzadko ma typowy charakter „wieńcowy”. Dotyczy to zarówno lokalizacji, jak i jego charakteru. Często ból zlokalizowany jest w nadbrzuszu, co w połączeniu z nudnościami i wymiotami może sugerować chorobę przewodu pokarmowego. W rejestrze *National Registry of Myocardial Infarction* (NRMI) typowy ból za mostkiem stwierdzono u 89,9% chorych ze STEMI w wieku poniżej 65 lat i jedynie u 56,8% chorych w wieku 85 lat i starszych [9]. W innym badaniu *Worcester Heart Attack Study* typowy



Rycina 1. Rozkład występowania ostrych zespołów wieńcowych (ACS, *acute coronary syndromes*) u chorych w podeszłym wieku (Ogólnopolski Rejestr Ostrego Zespołu Wieńcowego PL-ACS Polska, n = 74 130. Ostre zespoły wieńcowe u chorych w podeszłym wieku); STEMI (*ST-segment elevation myocardial infarction*) — zawał serca z uniesieniem odcinka ST; NSTEMI (*non ST-segment elevation myocardial infarction*) — zawał serca bez uniesienia odcinka ST; UA (*unstable angina*) — niestabilna dławica piersiowa

ból zarejestrowano u 63% chorych całej populacji i tylko u 45,5% kobiet w wieku powyżej 75 lat [10]. Postać bezbólowa zawału lub nietypowe dolegliwości mogą być — obok wymienionych przyczyn zmienionej percepcji bólu — spowodowane: powtarzającymi się epizodami niedokrwienia (*ischemic preconditioning*), częstą chorobą pnia lewej tętnicy wieńcowej czy wielonaczyniową chorobą wieńcową z dobrze rozwiniętym krążeniem obocznym. Przebieg i objawy zawału zmienia też współistniejąca cukrzyca.

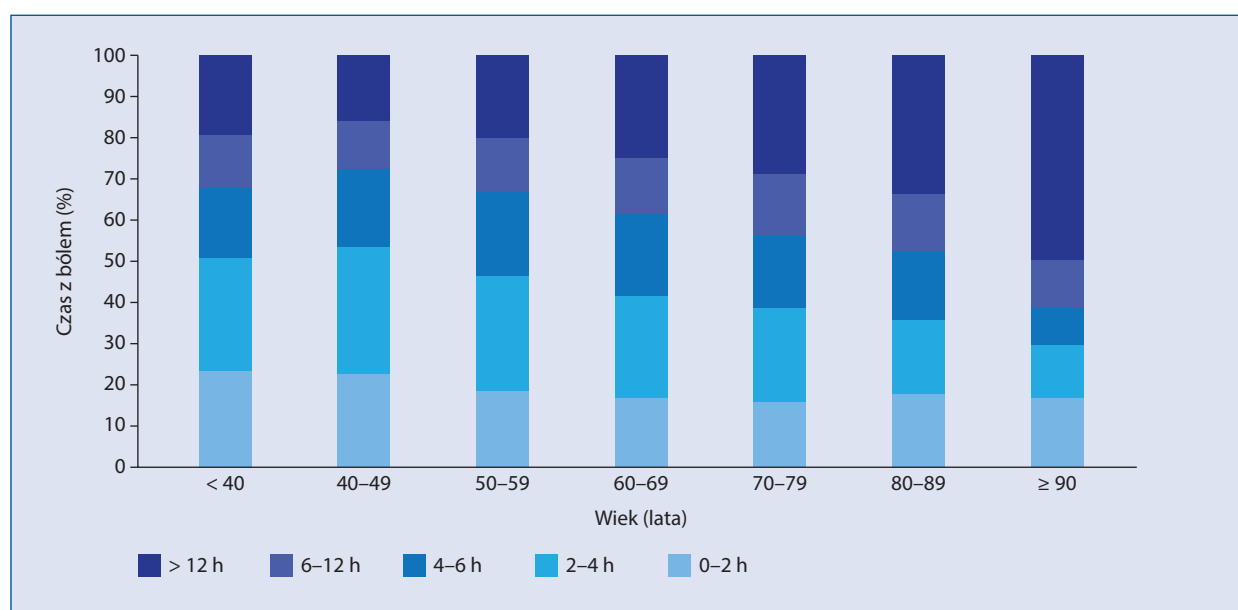
Bardzo często w obrazie klinicznym dominuje duszność, która może być wynikiem związanych z wiekiem zmian w układzie oddechowym lub współistniejącej, często przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Odczuwanie duszności może być też skutkiem upośledzenia funkcji serca: wzrostu ciśnienia rozkurczowego w lewej komorze podczas niedokrwienia lub ostrej, niedokrwiennej dysfunkcji skurczowej lewej komory.

O skali trudności przy rozpoznawaniu zawału serca może świadczyć to, że u najstarszych pacjentów (> 84 lat) w około 40% dominują objawy niewydolności serca, a u około 45% elektrokardiogram jest niediagnostyczny [7]. W rejestrze NRMI uniesienie odcinka ST typowe dla zawału stwierdzono u 69,9% chorych w wieku 85 lat lub starszych, a blok lewej odnogi pęczka Hisa wystąpił u 33,8% tych pacjentów [9]. Dodatkową trudność może sprawić interpretacja zmian elektrokardiograficznych

w zakresie ST-T często już wcześniej występujących. Dlatego szczególną wartość w diagnostyce tej grupy pacjentów ma porównanie aktualnych zapisów EKG z wcześniejszymi.

Rozpoznanie zawału serca — oprócz objawów klinicznych, zmian elektrokardiograficznych — opiera się na wzroście i spadku troponiny. Interpretując wynik troponiny u starszych pacjentów, należy pamiętać, że po pierwsze, troponina może wzrastać także z przyczyn innych niż zawał serca, co szczególnie często zdarza się u chorych w podeszłym wieku. Po drugie już wyjściowo stężenie troponiny u starszych osób może być wyższe. Przyczynami są: współistniejąca niewydolność serca, zapalenie mięśnia sercowego, zaawansowana niewydolność nerek, zaburzenia rytmu serca i udar mózgu. Wszystkie te sytuacje zdarzają się w populacji osób starszych wyraźnie częściej niż w całej populacji. Dlatego interpretacja podwyższonego stężenia troponiny musi być ostrożna, a w razie wątpliwości potwierdzenie martwicy należy oprzeć dodatkowo na badaniach obrazowych.

Opisane sytuacje oraz ograniczenia mentalne i fizyczne powodują, że starsi chorzy z zawałem serca później trafiają do szpitala (ryc. 2). Doprowadza to do większego uszkodzenia miokardium, częstszego występowania objawów niewydolności serca i rozwoju wstrząsu, pogarsza rokowanie wewnątrzszpitalne i długoterminowe w tej grupie pacjentów [11].



Rycina 2. Czas trwania bólu u chorych z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST-segment elevation myocardial infarction*) w zależności od wieku (Ogólnopolski Rejestr Ostrych Zespołów Wieńcowych PL-ACS Polska. Ostre zespoły wieńcowe u chorych w podeszłym wieku)

LECZENIE

Wybór sposobu leczenia starszych chorych z ACS, szczególnie z zawałem serca, powinien opierać się na 2 zasadniczych faktach:

- wiek jest bardzo silnym predyktorem ryzyka powikłań zarówno leczenia trombolitycznego, jak i pierwotnej angioplastyki;
- mimo podwyższonego ryzyka wykonanie zabiegów rewaskularyzacyjnych przynosi podobne, a być może nawet większe korzyści niż w całej populacji.

W poprzednich wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) dotyczących rewaskularyzacji z 2010 roku (ostatnie zostały opublikowane w 2016 roku) podkreśla się, że głównym celem terapii u osób w podeszłym wieku powinny być zmniejszenie objawów oraz takie działania, które nie spowodują nieakceptowalnego ryzyka powikłań krwotocznych [12].

Leczenie starszych chorych z ACS powinno być indywidualizowane, a decyzje terapeutyczne należy opierać na analizie ryzyka niedokrwienia, ryzyka powikłań krwotocznych, przypuszczalnego okresu przeżycia, chorobach współistniejących i w końcu oczekiwań pacjenta i jego rodziny. Po analizie potencjalnego ryzyka i ewentualnych korzyści z rewaskularyzacji chory może być kwalifikowany do leczenia zachowawczego lub rewaskularyzacji (angioplastyki z wszczepieniem stentu). W przypadku STEMI pozostaje jeszcze do wyboru leczenie trombolityczne.

Zawał serca z uniesieniem odcinka ST

Mechaniczna reperfuzja jest postępowaniem z wyboru u chorych w podeszłym wieku ze STEMI. Metoda ta pozwala u wysokiego odsetka pacjentów uzyskać skuteczną reperfuzję (według skali TIMI [*Thrombolysis In Myocardial Infarction*] 3) przy akceptowalnym ryzyku powikłań krwotocznych, w tym krwawienia wewnątrzczaszkowego — groźnego powikłania trombolizy. W badaniu PAMI 1 (*The Primary Angioplasty in MI*) złożony punkt końcowy (zgon i niezakończony zgonem kolejny zawał) u osób powyżej 65 lat wystąpił istotnie rzadziej w przypadku leczenia pierwotną angioplastyką niż podczas leczenia trombolitycznego przy użyciu tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA, *tissue plasminogen activator*) (20% v. 8,6%; $p = 0,048$) [13]. Kolejne badania potwierdziły przewagę pierwotnej angioplastyki nad leczeniem trombolitycznym u osób w podeszłym wieku. Przewagę pierwotnej angioplastyki nad leczeniem

trombolitycznym wykazano w metaanalizie 22 badań randomizowanych, do których włączono łącznie 6763 pacjentów. Złożony punkt końcowy (zgon, ponowny zawał, udar) wystąpił w ciągu 30 dni u 26,4% chorych w wieku powyżej 80 lat leczonych trombolitycznie i u 18,3% osób poddanych pierwotnej angioplastyce. Zastosowanie pierwotnej angioplastyki u osób w wieku 60 lat pozwoliło zredukować liczbę zgonów o 1,4/100 pacjentów w stosunku do leczenia trombolitycznego, podczas gdy u chorych 80-letnich redukcja ryzyka wynosiła 5,1/100 leczonych [14]. Biorąc pod uwagę, że starsi chorzy z reguły docierają do szpitala później niż młodszy, strategia inwazyjna także z tego powodu powinna być preferowana. Analiza populacji polskiej w rejestrze PL-ACS potwierdza te spostrzeżenia [15]. Szczególnie wyraźne korzyści z zastosowania pierwotnej angioplastyki odnoszą starsi chorzy z zawałem powikłanym wstrząsem, zarówno w okresie wewnątrzszpitalnym, jak i w 6-miesięcznej obserwacji [16]. Ten wynik oparty na analizie danych z rejestru PL-ACS różni się od wniosków z badania SHOCK, w którym wykazano, że rewaskularyzacja (przezskórna interwencja wieńcowa [PCI, *percutaneous coronary intervention*] lub pomostowanie aortalno-wieńcowe [CABG, *coronary artery bypass graft*]) u chorych we wstrząsie kardiogenym jest skuteczna tylko u pacjentów w wieku poniżej 75 lat [17]. Analizując dostępne dane, można przyjąć, że u chorych w podeszłym wieku powinna być preferowana strategia inwazyjna, zwłaszcza w sytuacji gdy rozpoczęcie tego leczenia jest możliwe bez nadmiernego opóźnienia (określonego w wytycznych na 60 min) w szpitalu, w którym jest możliwość wykonania pierwotnej angioplastyki i poniżej 120 minut, jeżeli chory trafił do szpitala bez pracowni hemodynamiki [18]. W większości badań nie wykazano przewagi pierwotnej angioplastyki nad leczeniem fibrynolitycznym, jeżeli chodzi o śmiertelność, natomiast zastosowanie pierwotnej angioplastyki powodowało redukcję liczby ponownych rewaskularyzacji oraz udarów mózgu i krwawień. Leczenie trombolityczne osób w starszym wieku jest mniej skuteczne niż pierwotna angioplastyka, ale ma istotną przewagę nad postępowaniem zachowawczym. Ograniczenie trombolizy wynika przede wszystkim z ryzyka krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego. Ryzyko to jest szczególnie duże u osób w wieku 75 lat lub starszych, kobiet, osób rasy czarnej, niskiej masy ciała (mężczyźni < 80 kg, kobiety < 65 kg) z przebyłym udarem, ze skurczowym ciśnieniem wyższym niż 160 mm Hg, leczonych tkankowym aktywatorem plazminogenu w porównaniu z innymi lekami

trombolitycznymi [19]. Leczenie zachowawcze powinno być zarezerwowane wyłącznie dla chorych z bardzo wysokim ryzykiem interwencji (zarówno pierwotna PCI [*primary PCI*], jak i fibrynolizy), trafiających do szpitala zbyt późno, pacjentów stabilnych oraz tych, u których obszar zawału jest niewielki.

Często nietypowy obraz zawału serca w elektrokardiogramie (EKG) u osób starszych (brak jednoznacznych cech uniesienia odcinka ST) powinien stanowić dodatkowe wskazanie do pPCI, a nie do podania trombolityku.

Ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST

Dominującym typem zawału u starszych chorych jest NSTEMI (ryc. 1). W wytycznych ESC z 2015 roku zwraca się uwagę na 3 podstawowe zasady obowiązujące przy leczeniu chorych w podeszłym wieku z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI-ACS, *non-ST elevation acute coronary syndrome*) [20]:

- należy dostosować leczenie przeciwzakrzepowe do masy ciała i funkcji nerek;
- należy rozważyć strategię inwazyjną i jeśli są wskazania, wykonuje się rewaskularyzację po dokładnej ocenie: potencjalnego ryzyka i korzyści, przewidywanej długości życia, chorób współistniejących, jakości życia, aspektu kruchości oraz wartości i preferencji pacjenta;
- w celu zapobiegania wystąpieniu działań niepożądanych należy rozważyć odpowiednie dostosowanie dawkowania beta-adrenolityków, inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting-enzyme inhibitors*), antagonistów receptora angiotensyny II (ARB, *angiotensin receptor blockers*) i statyn.

Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia inwazyjnego osób w podeszłym wieku nie są w tym typie zawału jednoznacznie określone.

Skolnick i wsp. [21] analizowali populację 5557 chorych z NSTEMI-ACS w wieku 90 lat i starszych włączonych do rejestru CRUSADE. Pacjenci tej grupy rzadziej niż młodszy mieli rozpoznawaną cukrzycę, rzadziej palili tytoń i mniej było osób otyłych. Mniejszy odsetek osób w tej grupie miał też wykonywaną koronarografię. Ryzyko zgonu (12,0% *v.* 7,8%) i poważnych zdarzeń (26,8% *v.* 21,3%) w czasie hospitalizacji było wyższe w tej najstarszej grupie wiekowej w porównaniu z grupą chorych w wieku 75–89 lat [21]. W randomizowanym badaniu Savonitto i wsp. [22] porównywali efektywność i bezpieczeństwo wczesnej strategii inwazyjnej ze strategią zachowawczą u 313 pacjentów w wieku 75 lat i starszych z NSTEMI-ACS.

Złożony pierwotny punkt końcowy (zgon, zawał serca, udar mózgu powodujący niepełnosprawność, ponowna hospitalizacja z powodów sercowo-naczyniowych lub ciężkie krwawienie) wystąpił w ciągu roku u podobnej liczby chorych w obu grupach. Wczesna strategia inwazyjna spowodowała redukcję pierwotnego punktu końcowego tylko u osób z podwyższonym stężeniem troponiny przy przyjęciu (współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] 0,43, 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 0,23–0,80) [22]. Wytyczne ESC zalecają u każdego chorego z NSTEMI-ACS oszacowanie ryzyka w momencie przyjęcia do szpitala najlepiej przy użyciu skali GRACE i na tej podstawie podejmowanie decyzji o sposobie leczenia [20]. Skala GRACE uwzględnia następujące parametry: wiek, skurczowe ciśnienie tętnicze, częstość rytmu serca, stężenie kreatyniny w osoczu, klasę Killipa w momencie przyjęcia, zatrzymanie krążenia przy przyjęciu, zwiększone stężenie biomarkerów sercowych i odchylenie odcinka ST.

Chorzy bardzo wysokiego ryzyka powinni mieć wykonaną diagnostykę i w razie potrzeby należy u nich przeprowadzić rewaskularyzację w czasie poniżej 2 godzin. U pacjentów wysokiego ryzyka wytyczne zalecają wczesną diagnostykę inwazyjną (< 24 h), a u osób umiarkowanego ryzyka — diagnostykę inwazyjną poniżej 72 godzin. Te zasady obowiązują też u chorych w podeszłym wieku, przy zachowaniu reguł postępowania wymienionych na początku tego akapitu.

Chociaż opinie w tej kwestii są kontrowersyjne, przeważa pogląd, że należy dążyć do pełnej rewaskularyzacji. U starszych pacjentów bezpieczniej jest rozłożyć te działania na dwa, a nawet trzy etapy, choćby ze względu na niebezpieczeństwo niewydolności nerek prowokowane jednorazowym podaniem dużej objętości kontrastu. Wydaje się, że strategia jednoetapowa powinna być preferowana tylko u osób we wstrząsie kardiogenym oraz u chorych, u których jest utrudniony dostęp naczyniowy. Brakuje badań, które potwierdzałyby zasadność takiego właśnie postępowania, mimo że autorzy niniejszego opracowania postępują według tego poglądu. Wydaje się, że mocnym argumentem przemawiającym za postępowaniem inwazyjnym są wyniki analizy grupy 13 707 chorych z NSTEMI w wieku 80 lat i starszych z rejestru PL-ACS. Stanowi ona dowód, że w polskich realiach strategia inwazyjna redukuje ryzyko zgonu w tej grupie pacjentów w ciągu 24 miesięcy w stosunku do postępowania zachowawczego (29,4% *v.* 50,4%; $p < 0,0001$). Ten korzystny efekt okupiony jest jednak istotnie wyższym ryzykiem krwawienia (2,9% *v.* 1,1%; $p < 0,0001$) [23].

Leczenie przeciwplatekowe

We wszystkich przypadkach obowiązuje leczenie kwasem acetylosalicylowym. Zarówno w STEMI jak i NSTEMI-ACS zaleca się podanie doustnej dawki nasycającej 150–300 mg (postać niepowlekania!) lub dożylnie bolus w dawce 80–150 mg [18, 20]. W obu typach ACS chory powinien być leczony inhibitorem P2Y₁₂, chyba że stwierdza się nadmierne ryzyko krwawienia. Preferowanymi lekami są prasugrel lub tikagrelor. Klopidoogrel jest zarezerwowany dla pacjentów, którzy nie mogą przyjmować nowych leków przeciwplatekowych lub gdy leki te są niedostępne. W najstarszej grupie wiekowej pozostaje jeszcze jedno dość częste w tej populacji wskazanie do stosowania klopidoogrelu — konieczność doustnego leczenia przeciwzakrzepowego.

Prasugrel, ze względu na stosunkowo częste powikłania krwotoczne, nie jest zalecany u chorych ze STEMI powyżej 75. roku życia. W przypadku wyjątkowych wskazań można w tej grupie wiekowej zastosować połowę dawki, czyli 5 mg/dobę [18]. W NSTEMI-ACS prasugrel jest przeciwwskazany u pacjentów po przebyłym krwotoku wewnątrzczaszkowym, po przebyłym udarze niedokrwiennym lub po przejściowym napadzie niedokrwiennym (TIA, *transient ischemic attack*) oraz u chorych z czynnym krwawieniem. Nie zaleca się też tego leku osobom powyżej 75. roku życia lub z masą ciała poniżej 60 kg [20]. W badaniu TRITON-TIMI 38 (*Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel—Thrombolysis In Myocardial Infarction 38*) chorzy w wieku 75 lat i starsi stanowili 13,29% całej badanej populacji. Podanie prasugrelu spowodowało w tej grupie 6-procentową, nieistotną statystycznie redukcję ryzyka względnego przy wyższym ryzyku krwawienia, podczas gdy w młodszych grupach wiekowych redukcja ryzyka względnego wyniosła 25% [24]. Roe i wsp. [25] w randomizowanym badaniu (czas trwania: min. 6 miesięcy, maks. 30 miesięcy) dokonali oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania prasugrelu (5 mg/d.) w porównaniu z klopidoogrelem (75 mg/d.) u 2083 chorych w wieku 75 lat i starszych z ACS. Wszyscy pacjenci byli leczeni zachowawczo. Częstość występowania złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar) nie różniła się w grupie klopidoogrelu i po podaniu zredukowanej dawki prasugrelu. Także duże krwawienia według TIMI występowały z podobną częstością [25].

Tikagrelor powinno się podać wszystkim chorym ze STEMI oraz z NSTEMI-ACS, jeżeli nie stwierdza się przeciwwskazań. Lek ten może być podany bez względu na

początkową strategię leczenia także u osób, którym wcześniej podano klopidoogrel. Przeciwwskazania do leczenia tikagrelorem to przebyty krwotok wewnątrzczaszkowy lub czynne krwawienia [18, 20]. Do badania PLATO (*Platelet Inhibition and Patient Outcomes*) włączono 2878 chorych w wieku 75 lat i starszych (15,5% badanej populacji). Korzyści ze stosowania tikagreloru w tej grupie były spójne z tymi uzyskanymi w całej badanej populacji, podobne było też ryzyko krwawień. Nie stwierdzono interakcji między wiekiem a skutecznością leczenia tikagrelorem i ryzykiem powikłań krwotocznych [26, 27]. Przewagę stosowania tikagreloru niż klopidoogrelu u pacjentów po ACS potwierdzają też wyniki niedawno opublikowanego rejestru szwedzkiego [28].

Klopidoogrel jest dobrze tolerowany i może być stosowany u starszych chorych, jednak pod względem skuteczności ustępuje tikagrelowi przy podobnym ryzyku krwawień.

Kangrelor, bardzo szybko i krótko działający dożylny analog adenosynotrifosforanu, nie jest dostępny w Polsce. Wydaje się, że jest jeszcze zbyt wcześnie, aby zalecać stosowanie tego leku, zwłaszcza u starszych chorych. Zgodnie z wytycznymi kangrelor można podać pacjentom nieprzyjmującym wcześniej inhibitora P2Y₁₂ i poddawanych PCI (klasa zaleceń IIb poziom A) [20].

NIEWYDOLNOŚĆ NEREK U CHORYCH Z ACS

Skuteczność, ale i ryzyko związane z powikłaniami krwotocznymi leczenia przeciwplatekowego i przeciwzakrzepowego zależą od funkcji nerek. W starszym wieku niewydolność nerek jest wyraźnie częstsza niż w populacji młodszej i jest jednym z silnych predyktorów rokowania. Nie do końca określone są mechanizmy leżące u podstaw tych obserwacji. Postuluje się nasilenie stresu oksydacyjnego w niewydolności nerek, aktywację procesu zapalnego, wzmożoną agregację płytek i w konsekwencji przyspieszenie aterosklerozy. Niewątpliwie pewną rolę odgrywa też fakt, że u chorych w podeszłym wieku z niewydolnością nerek często odstępnie się od wytycznych przy wyborze strategii leczenia, zbyt łatwo rezygnując z technik inwazyjnych czy z intensywnego leczenia przeciwzakrzepowego [29]. Wśród chorych z ACS częstość występowania niewydolności nerek określana jest na około 20–25%. W badaniu PLATO w grupie 15 202 chorych, u których wykonano oznaczenie klirensu kreatyniny (CrCl , *creatinine clearance*), u 21% wartość szacunkowego współczynnika filtracji kłębuszkowej (*eGFR estimated glomerular filtration rate*) była niższa niż

60 ml/min/1,73 m² [26]. W badaniu TRITON TIMI-38 było to około 12% chorych [24].

W populacji polskiej obniżony CrCl (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) stwierdzono u 36,2% chorych z NSTEMI i 26,0% ze STEMI [30]. Częstość występowania dysfunkcji nerek zwiększa się z wiekiem. W badaniu PLATO obniżony CrCl (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) stwierdzono u 21% pacjentów, u których wykonano to badanie. Mediana wieku włączonych do badania chorych z eGFR co najmniej 60 ml/min/1,73 m² wynosiła 60 lat (52–67), a z wartością poniżej 60 ml/min/1,73 m² — 74 lata (68–79) [31]. Ponadto samo leczenie tikagrelom powoduje przejściowe zwiększenie stężenia kreatyniny normalizujące się po miesiącu od zaprzestania podawania leku. Stosowanie tego leku, zwłaszcza u pacjentów powyżej 75. roku życia i/lub z niewydolnością nerek, wymaga monitorowania funkcji nerek. W badaniu PLATO w podgrupie chorych z eGFR poniżej 60 ml/min/1,73 m² pierwszorzędowy punkt końcowy wystąpił ponad 2-krotnie częściej, zgon niemal 4-krotnie częściej, a krwawienie 1,5-krotnie częściej niż u chorych z prawidłową funkcją nerek. Podanie tikagreloru spowodowało większą redukcję ryzyka bezwzględnie u chorych z niewydolnością nerek niż u osób z CrCl powyżej 60 ml/min, bez znaczącego wzrostu krwawień [32]. Podobnie korzystny efekt przewlekłego podawania tikagreloru (3 lata) w tej grupie obserwowano w badaniu PEGASUS-TIMI 54 (*Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54*) [32]. W wytycznych dotyczących STEMI zaleca się podawanie tikagreloru chorym z niewydolnością nerek bez modyfikacji dawki, poza pacjentami ze schyłkową jej postacią (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²), co do których brakuje danych [18]. Podobne są zalecenia dla chorych z NSTEMI-ACS [20].

Prasugrel nie jest zalecany u pacjentów w wieku 75 lat i starszych [20]. Podanie prasugrelu w tej najstarszej grupie wiekowej można rozważać przy współistniejącej cukrzycy, w STEMI oraz przy zwiększonym ryzyku zakrzepicy w stencie, a równocześnie przy niewielkim ryzyku krwawienia. W badaniu TRITON TIMI-38 niewydolność nerek (CrCl < 60 ml/min) rozpoznano u 12% pacjentów włączonych do leczenia kłopidogrelem i u 11% chorych włączonych do leczenia prasugrelem [24]. U osób z niewydolnością nerek prasugrel zredukował ryzyko wystąpienia pierwotnego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar) o 14%, a u pozostałych chorych (CrCl ≥ 60 ml/min) — o 20% [24].

Nie jest potrzebna modyfikacja dawki u chorych z niewydolnością nerek, poza 5 stadium (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²), w którym nie zaleca się stosowania tego leku.

Leczenie przeciwzakrzepowe

U chorych w podeszłym wieku z NSTEMI-ACS zaleca się dostosowanie leczenia przeciwzakrzepowego do masy ciała i funkcji nerek [20]. Dawki heparyny niefrakcjonowanej (UFH, *unfractionated heparin*) nie muszą być modyfikowane nawet w najbardziej zaawansowanej chorobie nerek (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²). W tej grupie chorych nie zaleca się stosowania enoksaparyny i fondaparinuxu, a podawanie biwalirudyny wymaga zmniejszenia prędkości wlewu leku [20]. Dawkowanie UFH u osób starszych ze STEMI także nie wymaga modyfikacji. Dawki enoksaparyny u pacjentów w wieku powyżej 75 lat muszą być zmienione, szczególnie gdy dodatkowo cierpią oni na niewydolność nerek z CrCl poniżej 30 ml/min. U tych chorych lek podaje się raz na dobę. W wytycznych podkreśla się, że dawkowanie fondaparinuxu u pacjentów z niewydolnością nerek nie wymaga zmiany. Podkreśla się natomiast brak doświadczenia ze stosowaniem tego leku u chorych dializowanych ze schyłkową niewydolnością nerek. Biwalirudyna w ciężkiej niewydolności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, [GFR, *glomerular filtration rate*] < 30 ml/min) jest przeciwwskazana [18].

PODSUMOWANIE

Pacjenci z ACS wysokiego ryzyka mają wskazania do bardziej agresywnego leczenia, w tym przeciwzakrzepowego, przeciwplatekowego i rewaskularyzacyjnego. Tylko ten sposób postępowania redukuje ryzyko zgonu oraz ponownego zawału serca. Zasadne jest więc oszacowanie ryzyka przy zastosowaniu skali TIMI lub GRACE przy równoczesnej analizie ryzyka krwawienia. Zaawansowany wiek jest silnym predyktorem zarówno ryzyka powikłań niedokrwiennej, jak i krwotocznych. Te ostatnie występują szczególnie często u chorych z niewydolnością nerek i/lub anemią.

Nietypowe objawy ACS są szczególnie częste u pacjentów w podeszłym wieku, u kobiet oraz u osób chorych na cukrzycę — powinny wzbudzić szczególną czujność lekarza ustalającego rozpoznanie. Leczenie wymaga modyfikacji dawek leków przeciwzakrzepowych i właściwego wyboru leków przeciwplatekowych. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów z niewydolnością nerek. Zasady

leczenia rewaskularyzacyjnego nie odbiegają od zasad postępowania w całej populacji. Postępowaniem z wyboru jest angioplastyka z wszczepieniem stentu. Podkreśla się, że korzyści z postępowania inwazyjnego zarówno w NSTEMI-ACS, jak i w STEMI u starszych chorych są większe niż w populacji osób młodszych mimo wyższego ryzyka powikłań.

Dai i wsp. [33] zaproponowali podjęcie w najbliższej przyszłości działań, które powinny poprawić rokowanie chorych w podeszłym wieku z ACS. Miałyby one obejmować:

- podjęcie działań edukacyjnych informujących o objawach ACS u starszych pacjentów w celu minimalizacji opóźnienia przedszpitalnego;
- działania mające na celu doprowadzenie do właściwej reprezentacji chorych w podeszłym wieku w badaniach klinicznych dotyczących ACS;
- opracowanie optymalnych skal pozwalających na ocenę ryzyka powikłań niedokrwiennych i powikłań krwotocznych w tej grupie pacjentów;
- opracowanie zindywidualizowanej strategii leczenia rewaskularyzacyjnego;
- określenie bezpieczeństwa, skuteczności i optymalnego czasu leczenia nowymi lekami przeciwplatekcyjnymi;
- opracowanie optymalnego programu rehabilitacji, dostosowanego do osób w podeszłym wieku.

Ze względu na złożony aspekt opieki nad chorymi z ACS w podeszłym wieku autorzy niniejszego opracowania proponują powołanie zespołu interdyscyplinarnego na wzór *heart team*, w którym lekarze różnych specjalności podejmowałyby decyzje diagnostyczno-terapeutyczne dotyczące prowadzenia terapii w tej grupie pacjentów.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Gierlotka M, Zdrojewski T, Wojtyniak B, et al. Incidence, treatment, in-hospital mortality and one-year outcomes of acute myocardial infarction in Poland in 2009-2012--nationwide AMI-PL database. *Kardiol Pol.* 2015; 73(3): 142–158, doi: [10.5603/KPa2014.0213](https://doi.org/10.5603/KPa2014.0213), indexed in Pubmed: [25371307](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25371307/).
2. Poloński L, Gąsior M, Gierlotka M, et al. What has changed in the treatment of ST-segment elevation myocardial infarction in Poland in 2003-2009? Data from the Polish Registry of Acute Coronary Syndromes (PL-ACS). *Kardiol Pol.* 2011; 69(11): 1109–1118, indexed in Pubmed: [22090216](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22090216/).
3. Poloński L, Gąsior M, Gierlotka M, et al. Polish Registry of Acute Coronary Syndromes (PL-ACS). Characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Poland. *Kardiol Pol.* 2007; 65(8): 861–72; discussion 873, indexed in Pubmed: [17853315](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17853315/).
4. GRACE Investigators. Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) Project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am Heart J.* 2001; 141(2): 190–199, indexed in Pubmed: [11174331](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11174331/).
5. Alexander KP, Roe MT, Chen AY, et al. CRUSADE Investigators. Evolution in cardiovascular care for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE National Quality Improvement Initiative. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46(8): 1479–1487, doi: [10.1016/j.jacc.2005.05.084](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.05.084), indexed in Pubmed: [16226171](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16226171/).
6. Avezum A, Makdisse M, Spencer F, et al. GRACE Investigators. Impact of age on management and outcome of acute coronary syndrome: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J.* 2005; 149(1): 67–73, doi: [10.1016/j.ahj.2004.06.003](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.06.003), indexed in Pubmed: [15660036](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15660036/).
7. Alexander KP, Newby LK, Armstrong PW, et al. American Heart Association Council on Clinical Cardiology, Society of Geriatric Cardiology, American Heart Association Council on Clinical Cardiology, Society of Geriatric Cardiology. Acute coronary care in the elderly, part I: Non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation.* 2007; 115(19): 2549–2569, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.107.182615](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.182615), indexed in Pubmed: [17502590](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17502590/).
8. Lee PY, Alexander KP, Hammill BG, et al. Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes. *JAMA.* 2001; 286(6): 708–713, indexed in Pubmed: [11495621](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11495621/).
9. Rogers WJ, Bowlby LJ, Chandra NC, et al. Treatment of myocardial infarction in the United States (1990 to 1993). Observations from the National Registry of Myocardial Infarction. *Circulation.* 1994; 90(4): 2103–2114, indexed in Pubmed: [7923698](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7923698/).
10. Milner KA, Vaccarino V, Arnold AL, et al. Gender and age differences in chief complaints of acute myocardial infarction (Worcester Heart Attack Study). *Am J Cardiol.* 2004; 93(5): 606–608, doi: [10.1016/j.amjcard.2003.11.028](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2003.11.028), indexed in Pubmed: [14996588](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14996588/).
11. Polewczyk A, Janion M, Gąsior M, et al. Myocardial infarction in the elderly. Clinical and therapeutic differences. *Kardiol Pol.* 2008; 66(2): 166–72; discussion 173, indexed in Pubmed: [18344154](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18344154/).
12. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw rewaskularyzacji mięśnia sercowego oraz Europejskie Stowarzyszenie Chirurgii Serca i Klatki Piersiowej (EACTS). Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące rewaskularyzacji mięśnia sercowego. *Kardiol Pol.* 2010; 68(supl. VIII): 569–638.
13. O'Keefe JH, Bailey WL, Rutherford BD, et al. Primary angioplasty for acute myocardial infarction in 1,000 consecutive patients. Results in an unselected population and high-risk subgroups. *Am J Cardiol.* 1993; 72(19): 107G–115G, indexed in Pubmed: [8279345](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8279345/).
14. de Boer SPM, Westerhout CM, Simes RJ, et al. Primary Coronary Angioplasty Versus Thrombolysis-2 (PCAT-2) Trialists Collaborators Group. Mortality and morbidity reduction by primary percutaneous coronary intervention is independent of the patient's age. *JACC Cardiovasc Interv.* 2010; 3(3): 324–331, doi: [10.1016/j.jcin.2009.11.022](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2009.11.022), indexed in Pubmed: [20298993](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20298993/).
15. Polewczyk A, Janion M, Gąsior M, et al. Benefits from revascularisation therapy in the elderly with acute myocardial infarction. Comparative analysis of patients hospitalized in 1992-1996 and in 2005-2006. *Kardiol Pol.* 2010; 68: 873–881.
16. Gąsior M, Slonka G, Wilczek K, et al. Comparison of invasive and non-invasive treatment strategies in older patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (from the Polish Registry of Acute Coronary Syndromes - PL-ACS). *Am J Cardiol.* 2011; 107(1): 30–36, doi: [10.1016/j.amjcard.2010.08.039](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.08.039), indexed in Pubmed: [21146682](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21146682/).

17. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al. SHOCK Investigators, SHOCK Investigators, SHOCK Investigators, SHOCK Investigators, SHOCK Investigators, SHOCK Investigators, SHOCK Investigators, SHOCK Investigators, SHOCK Investigators, SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med.* 1999; 341(9): 625–634, doi: [10.1056/NEJM199908263410901](https://doi.org/10.1056/NEJM199908263410901), indexed in Pubmed: [10460813](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10460813/).
18. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania w ostrym zawale serca z uniesieniem odcinka ST. Wytoczne ESC dotyczące postępowania w ostrym zawale serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST. *Kardiol Pol.* 2012; 70(Suppl VI): S255–S318.
19. Brass LM, Lichtman JH, Wang Y, et al. Intracranial hemorrhage associated with thrombolytic therapy for elderly patients with acute myocardial infarction: results from the cooperative cardiovascular project. *Stroke.* 2000; 31(8): 1802–1811, doi: [10.1161/01.str.31.8.1802](https://doi.org/10.1161/01.str.31.8.1802).
20. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. Wytoczne ESC dotyczące postępowania w ostrym zespole wieńcowym bez przetrwałego uniesienia odcinka ST w 2015 roku. *Kardiol Pol.* 2015; 73(12): 1207–1294, doi: [10.5603/kp.2015.0243](https://doi.org/10.5603/kp.2015.0243).
21. Skolnick AH, Alexander KP, Chen AY, et al. Characteristics, management, and outcomes of 5,557 patients age > or =90 years with acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Initiative. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49(17): 1790–1797, doi: [10.1016/j.jacc.2007.01.066](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.01.066), indexed in Pubmed: [17466230](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17466230/).
22. Savonitto S, Cavallini C, Petronio AS, et al. Italian Elderly ACS Trial Investigators. Early aggressive versus initially conservative treatment in elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: a randomized controlled trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012; 5(9): 906–916, doi: [10.1016/j.jcin.2012.06.008](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2012.06.008), indexed in Pubmed: [22995877](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22995877/).
23. Gierlotka M, Gąsior M, Tajstra M, et al. Outcomes of invasive treatment in very elderly Polish patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction from 2003-2009 (from the PL-ACS registry). *Cardiol J.* 2013; 20(1): 34–43, doi: [10.5603/CJ.2013.0007](https://doi.org/10.5603/CJ.2013.0007), indexed in Pubmed: [23558809](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23558809/).
24. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe C, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007; 357(20): 2001–2015, doi: [10.1056/nejmoa0706482](https://doi.org/10.1056/nejmoa0706482).
25. Roe MT, Goodman SG, Ohman EM, et al. Elderly patients with acute coronary syndromes managed without revascularization: insights into the safety of long-term dual antiplatelet therapy with reduced-dose prasugrel versus standard-dose clopidogrel. *Circulation.* 2013; 128(8): 823–833, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002303](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002303), indexed in Pubmed: [23852610](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23852610/).
26. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009; 361(11): 1045–1057, doi: [10.1056/NEJMoa0904327](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904327), indexed in Pubmed: [19717846](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19717846/).
27. Husted S, James S, Becker RC, et al. PLATO study group. Ticagrelor versus clopidogrel in elderly patients with acute coronary syndromes: a substudy from the prospective randomized PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012; 5(5): 680–688, doi: [10.1161/CIRCOUTCO-MES.111.964395](https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCO-MES.111.964395), indexed in Pubmed: [22991347](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22991347/).
28. Ezekowitz J, McAlister FA, Humphries KH, et al. APPROACH Investigators. The association among renal insufficiency, pharmacotherapy, and outcomes in 6,427 patients with heart failure and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44(8): 1587–1592, doi: [10.1016/j.jacc.2004.06.072](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.06.072), indexed in Pubmed: [15489090](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15489090/).
29. Sahlén A, Varenhorst C, Lagerqvist Bo, et al. Outcomes in patients treated with ticagrelor or clopidogrel after acute myocardial infarction: experiences from SWEDHEART registry. *Eur Heart J.* 2016; 37(44): 3335–3342, doi: [10.1093/eurheartj/ehw284](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw284), indexed in Pubmed: [27436867](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27436867/).
30. Gierlotka M, Gąsior M, Wilczek K, et al. Temporal trends in the treatment and outcomes of patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction in Poland from 2004–2010 (from the Polish Registry of Acute Coronary Syndromes). *Am J Cardiol.* 2012; 109(6): 779–786, doi: [10.1016/j.amjcard.2011.10.041](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.10.041), indexed in Pubmed: [22189010](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22189010/).
31. James S, Budaj A, Aylward P, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation.* 2010; 122(11): 1056–1067, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.109.933796](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.933796), indexed in Pubmed: [20805430](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20805430/).
32. Magnani G, Storey RF, Steg G, et al. Efficacy and safety of ticagrelor for long-term secondary prevention of atherothrombotic events in relation to renal function: insights from the PEGASUS-TIMI 54 trial. *Eur Heart J.* 2016; 37(4): 400–408, doi: [10.1093/eurheartj/ehv482](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv482), indexed in Pubmed: [26443023](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26443023/).
33. Dai X, Busby-Whitehead J, Alexander KP. Acute coronary syndrome in the older adults. *J Geriatr Cardiol.* 2016; 13(2): 101–108, doi: [10.11909/j.jssn.1671-5411.2016.02.012](https://doi.org/10.11909/j.jssn.1671-5411.2016.02.012), indexed in Pubmed: [27168733](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27168733/).