Kardiologia Polska 2017; 75, supl. V: 47–56; DOI: 10.5603/KP.2017.0142 ISSN 0022–9032

Leczenie antyagregacyjne u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym — zalecenia dla zespołów ratownictwa medycznego. Stanowisko ekspertów

Anti-aggregation therapy in patients with acute coronary syndrome — recommendations for medical emergency teams. Experts' standpoint

Jacek Kubica[1], Piotr Adamski[1], Przemysław Paciorek[1, 2], Jerzy R. Ładny[3], Zbigniew Kalarus[4], Waldemar Banasiak[5], Wacław Kochman[6], Jarosław Gorący[7], Beata Wożakowska-Kapłon[8], Eliano Pio Navarese[1], Andrzej Kleinrok[9], Robert Gil[10], Maciej Lesiak[11], Jarosław Drożdż[12], Aldona Kubica[1], Krzysztof J. Filipiak[13], Jarosław Kaźmierczak[7], Aleksander Goch[1], Stefan Grajek[11], Andrzej Basiński[6], Łukasz Szarpak[13], Grzegorz Grześk[1], Piotr Hoffman[14], Wojciech Wojakowski[4], Zbigniew Gąsior[4], Sławomir Dobrzycki[3], Jolanta M. Siller-Matula[15], Adam Witkowski[14], Wiktor Kuliczkowski[16], Marcin Gruchała[6], Dariusz Timler[12], Grzegorz Opolski[13], Dariusz Dudek[17], Jacek Legutko[17], Marzenna Zielińska[12], Jarosław Wójcik[18]

[1]Uniwersytet im. M. Kopernika, *Collegium Medicum*, Bydgoszcz; [2]Wojewódzka Stacja Pogotowia Ratunkowego, Bydgoszcz; [3]Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Białystok; [4]Śląski Uniwersytet Medyczny, Zabrze; [5]4. Wojskowy Szpital Kliniczny, Wrocław; [6]Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, [7]Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin; [8]Uniwersytet im. Jana Kochanowskiego, Kielce; [9]Szpital Wojewódzki, Zamość; [10]Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. Mirosława Mossakowskiego, Polska Akademia Nauk, Warszawa; [11]Poznański Uniwersytet Medyczny, Poznań; [12]Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź; [13]Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa; [14]Instytut Kardiologii im. Kardynała Stefana Wyszyńskiego, Warszawa; [15]Uniwersytet Medyczny we Wiedniu, Wiedeń, Austria; [16]Wrocławski Uniwersytet Medyczny, Wrocław; [17]Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum*, Kraków; [18]Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin

Recenzent:
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Budaj (Polskie Towarzystwo Kardiologiczne)

WSTĘP

Choroby układu sercowo-naczyniowego (CVD) stanowią najczęstszą przyczynę śmierci w skali globalnej, powodując 17,5 miliona zgonów rocznie, co stanowi 31% wszystkich zgonów notowanych na świecie [1]. W Europie ponad 4 miliony pacjentów umiera rocznie z powodu CVD, co stanowi aż 45% wszystkich zgonów na starym kontynencie [2]. Spośród CVD to choroba niedokrwienna serca (IHD) jest najczęstszą przyczyną śmierci i stanowi ok. 20% wszystkich zgonów odnotowywanych w Europie. W Polsce wskaźnik śmiertelności dla IHD wynosi obecnie 191 zgonów na 100 000 mieszkańców. Warto zauważyć, że w ciągu ostatnich 10 lat uległ on redukcji o 39%. Niemniej jednak dla całej Unii Europejskiej wskaźnik ten jest znacznie niższy i wynosi 132 zgony na 100 000 mieszkańców, a w wielu krajach jest mniejszy od 100 (Francja, Portugalia, Holandia, Hiszpania, Belgia, Dania, Luksemburg, Grecja, Liechtenstein) [2].

Pomimo poprawy rokowania u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (ACS), a zwłaszcza z zawałem serca (MI), którą zanotowano w ostatnich latach, ta postać IHD wciąż jest obarczona wysokim ryzykiem zgonu. W naszym kraju całkowita śmiertelność wewnątrzszpitalna u pacjentów z MI wynosi ok. 11% (6% u pacjentów leczonych inwazyjnie, 18–24% u chorych leczonych zachowawczo), a śmiertelność w ciągu pierwszych 12 miesięcy od wystąpienia MI sięga 19% [3]. Należy zaznaczyć, że w przeciwieństwie do znaczącej redukcji śmiertelności wewnątrzszpitalnej, śmiertelność przedszpitalna pozostaje nadal relatywnie wysoka.

Ze względu na odmienną strategię postępowania u chorych z ACS powszechnie stosowany jest podział na: zawał serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST (STEMI) oraz ACS bez przetrwałego uniesienia odcinka ST (NSTE-ACS). Należy podkreślić, że obecnie w Polsce obserwuje się dokonujące się stopniowo zmiany w epidemiologii ACS. W 2009 r. 59% wszystkich pacjentów z MI stanowili chorzy ze STEMI, podczas gdy w 2012 r. ten odsetek wynosił już 48% [3]. W 2014 r. spośród wszystkich chorych, którzy zostali poddani przezskórnej

Adres do korespondencji:
Prof. Jacek Kubica, Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet im. M. Kopernika, Collegium Medicum, ul. Curie-Skłodowskiej 9, 85–094 Bydgoszcz, e-mail: jwkubica@gmail.com

Suplement Copyright © „Via Medica sp. z o.o." sp.k. 2017

angioplastyce wieńcowej (PCI) z powodu ACS, pacjenci ze STEMI stanowili 33%, podczas gdy osoby z zawałem serca bez przetrwałego uniesienia odcinka ST (NSTEMI) i niestabilną dławicą piersiową (UA) — odpowiednio 28% i 39% [4].

Aktywacja i agregacja płytek krwi odgrywają kluczową rolę w patofizjologii ACS, w tym MI [5, 6]. W przypadku uszkodzenia blaszki miażdżycowej dochodzi do ekspozycji do światła naczynia elementów macierzy zewnątrzkomórkowej, takich jak kolagen, czynnik von Willebranda, fibronektyna czy laminina. Kontakt płytek krwi z wymienionymi powyżej cząsteczkami inicjuje aktywację płytek krwi, co daje początek kaskadzie zdarzeń prowadzących do tworzenia się zakrzepu [7–10]. Aktywowane płytki krwi uwalniają zmagazynowane w ziarnistościach gęstych substancje czynne, m.in. adenozynodifosforan (ADP), który jest głównym agonistą płytkowego receptora P2Y12 [11, 12].

Aktywacja płytkowego receptora P2Y12 przez ADP odgrywa kluczową rolę w podtrzymywaniu aktywacji płytek krwi oraz stabilizacji agregatów płytkowych. Procesy te prowadzą do powstania w miejscu uszkodzenia ściany tętnicy wieńcowej skrzepliny bogatej w płytki krwi i upośledzenia przepływu krwi w naczyniu, z wtórnym zmniejszeniem podaży tlenu do komórek mięśnia sercowego [13]. Najczęstszym, klinicznym objawem niedotlenienia kardiomiocytów jest typowy dla ACS ból w klatce piersiowej. Inne możliwe prezentacje kliniczne ACS obejmują m.in.: duszność, ból brzucha, nudności/wymioty, osłabienie, utratę przytomności czy nagły zgon sercowy. Przedłużające się niedokrwienie komórek mięśnia sercowego prowadzi ostatecznie do ich martwicy i wystąpienia MI [5]. Wielokierunkowy wpływ aktywacji receptora P2Y12 na procesy związane z tworzeniem zakrzepów w świetle tętnic wieńcowych sprawia, że stanowi on jeden z głównych celów terapii przeciwpłytkowej.

LECZENIE ANTYAGREGACYJNE U PACJENTÓW Z ACS W POLSCE

Współcześnie rola członków zespołu ratownictwa medycznego nie ogranicza się jedynie do szybkiego ustalenia wstępnego rozpoznania czy zapewnienia sprawnego transportu pacjenta z ACS do szpitala. Lekarze i ratownicy medyczni wchodzący w skład zespołów ratunkowych odgrywają też niezwykle ważną rolę w inicjacji terapii pacjentów z ACS, zwłaszcza leczenia przeciwpłytkowego.

Ograniczenie nadmiernej aktywacji płytek krwi i hamowanie ich agregacji poprzez zastosowanie podwójnej terapii przeciwpłytkowej (DAPT), składającej się z kwasu acetylosalicylowego (ASA) i jednego z antagonistów receptora P2Y12, stanowi standard leczenia pacjentów z ACS [14–16].

Grupy ekspertów powołanych przez międzynarodowe towarzystwa naukowe opracowały zalecenia definiujące optymalną strategię postępowania terapeutycznego u chorych z ACS, w tym strategię stosowania DAPT. Stały postęp wiedzy i specyfika naszego kraju w zakresie dostępności leków, organizacji systemu ratownictwa medycznego oraz lecznictwa szpitalnego uzasadniają zajęcie stanowiska wobec dotychczasowej praktyki klinicznej.

Zasady stosowanego obecnie w Polsce leczenia przeciwpłytkowego u pacjentów z ACS opierają się głównie na trzech dokumentach: wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) dotyczących postępowania w STEMI z 2012 r., wytycznych ESC i Europejskiego Stowarzyszenia Chirurgii Serca i Klatki Piersiowej (EACTS, *European Association for Cardio-Thoracic Surgery*) dotyczących rewaskularyzacji mięśnia sercowego z 2014 r. oraz wytycznych ESC dotyczących postępowania w NSTE-ACS z 2015 r. [14–16]. Wytyczne ESC dotyczące stosowania DAPT u chorych z ACS zostały potwierdzone, aczkolwiek znacznie mniej precyzyjnie, w zaleceniach Europejskiej Rady Resuscytacji (ERC, *European Resuscitation Council*) z 2015 r. [17].

TERAPIA KWASEM ACETYLOSALICYLOWYM U CHORYCH Z ACS

Kwas acetylosalicylowy jest nieodwracalnym inhibitorem płytkowej cyklooksygenazy typu 1. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi zaleca się podanie doustnego szybko wchłanianego preparatu ASA w dawce nasycającej 150–300 mg u wszystkich pacjentów z ACS bez przeciwwskazań, którzy dotychczas nie przyjmowali przewlekle ASA. W sytuacjach, w których chory nie jest w stanie przyjąć leku doustnie, możliwe jest zastosowanie ASA dożylnie w dawce 75–150 mg, natomiast ta postać leku jest niedostępna w Polsce. Często praktykowane jest podawanie ASA już w okresie przedszpitalnym. Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi u chorych ze STEMI leczenie powinno być wdrożone tak szybko, jak to możliwe — przy pierwszym kontakcie medycznym. Następnie wszyscy chorzy powinni otrzymywać przewlekle ASA w dawce 75–100 mg dziennie (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności danych A) [14–16]. Zwiększanie dawki nie poprawia skuteczności leczenia, a jednocześnie zwiększa ryzyko występowania krwawień [18–20].

ANTAGONIŚCI PŁYTKOWEGO RECEPTORA P2Y12

W aktualnych zaleceniach dotyczących terapii chorych z ACS podkreśla się konieczność stosowania DAPT, składającego się z ASA i antagonisty płytkowego receptora P2Y12, przez 12 miesięcy od momentu wystąpienia ACS, chyba że istnieją przeciwwskazania, takie jak nadmierne ryzyko krwawień (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności danych A). Zalecenie to dotyczy zarówno pacjentów ze STEMI, jak i NSTE-ACS [15, 16].

W Polsce aktualnie stosowani są doustni antagoniści płytkowego receptora P2Y12 — klopidogrel, prasugrel i tikagrelor. Zarejestrowanym, choć jeszcze niedostępnym lekiem należącym do tej grupy jest kangrelor, przeznaczony wyłącznie do stosowania dożylnego. Klopidogrel i prasugrel są

Tabela 1. Porównanie antagonistów receptora P2Y12 zalecanych przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne

	klopidogrel	prasugrel	tikagrelor	kangrelor
Grupa chemiczna	Tienopyridina	Tienopyridina	Cyklopentyl-triazolo--pyrimidina	Analog ATP
Droga podania	Doustnie	Doustnie	Doustnie	Dożylnie
Standardowe dawkowanie:				
Dawka nasycająca	300 lub 600 mg	60 mg	180 mg	30 μg/kg bolus
Dawka podtrzymująca	1 × 75 mg lub 1 × 150 mg	1 × 10 mg lub 1 × 5 mg	2 × 90 mg	4 μg/kg/min wlew
Prolek	Tak	Tak	Nie	Nie
Wiązanie z receptorem P2Y12	Nieodwracalne	Nieodwracalne	Odwracalne	Odwracalne
Początek działania przeciwpłytkowego	2–6 h#	30 min#	30 min#	2 min
Koniec działania przeciwpłytkowego	3–10 dni	5–10 dni	3–4 dni	1–2 h
Zalecane odstawienie przed zabiegiem	5 dni	7 dni	5 dni	1 h

#Dane od zdrowych ochotników i pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową. U pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi początek działania jest prawdopodobnie opóźniony; ATP — adenozynotrifosforan

prolekami wymagającymi aktywacji w wątrobie, a ich aktywne metabolity nieodwracalnie blokują receptor P2Y12. Natomiast tikagrelor i kangrelor są aktywnymi lekami, które bezpośrednio i odwracalnie blokują ten receptor (tab. 1) [16].

Preferowani w zaleceniach nowi antagoniści P2Y12 (prasugrel i tikagrelor) różnią się od klopidogrelu szybszym, silniejszym oraz bardziej jednolitym efektem antyagregacyjnym [21–25].

W badaniu *Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38* (TRITON-TIMI 38) wykazano wyższość prasugrelu w porównaniu z klopidogrelem w zakresie występowania złożonego niedokrwiennego punktu końcowego [26]. Ponowne niedokrwienne incydenty sercowo-naczyniowe występowały rzadziej (9,3% *vs*. 11,2%; p = 0,002), natomiast ciężkie powikłania krwotoczne były częstsze u osób leczonych prasugrelem niż u chorych otrzymujących klopidogrel (2,4% *vs*. 1,8%; p = 0,03) [26]. Szczególnie duże korzyści w porównaniu z klopidogrelem, bez istotnego wzrostu ryzyka krwawień, prasugrel przynosił u pacjentów z ACS i cukrzycą [27].

W badaniu *Platelet Inhibition and Patient Outcomes* (PLATO) u pacjentów z ACS wykazano lepsze wyniki stosowania tikagreloru w porównaniu z klopidogrelem w zakresie redukcji częstości występowania złożonego niedokrwiennego punktu końcowego (9,8% *vs*. 11,7%; p < 0,001), a także redukcji śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych (4,0% *vs*. 5,1%; p = 0,001) [28]. Jednocześnie nie odnotowano zwiększonego ryzyka ciężkich krwawień u osób leczonych tikagrelorem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi klopidogrel.

W przypadku rozpoczynania terapii antagonistami receptora P2Y12 ważne jest, aby pamiętać o przeciwwskazaniach do stosowania nowych leków z tej grupy. Prasugrel nie powinien być wykorzystywany u chorych po przebytym krwotoku wewnątrzczaszkowym, przebytym udarze niedokrwiennym lub przemijającym napadzie niedokrwienia mózgu oraz u chorych z czynnym krwawieniem. Prasugrelu zasadniczo nie zaleca się u osób w wieku powyżej 75 lat lub z masą ciała poniżej 60 kg. U pacjentów po przebytym krwotoku wewnątrzczaszkowym oraz z czynnym krwawieniem nie powinno się także stosować tikagreloru. Ponadto nie zaleca się stosowania prasugrelu i tikagreloru u chorych dializowanych oraz u pacjentów wymagających przewlekłego leczenia doustnym lekiem przeciwkrzepliwym (tab. 2).

Należy podkreślić, że klopidogrel jest jedynym antagonistą receptora P2Y12, który można podawać łącznie z doustnymi antykoagulantami (acenokumarolem, apixabanem, dabigatranem, riwaroksabanem czy warfaryną). Stosowanie tikagreloru lub prasugrelu w ramach potrójnej terapii jest niezalecane (klasa zaleceń III, poziom wiarygodności danych C) [15].

Antagoniści płytkowego receptora P2Y12 u pacjentów ze STEMI

Stwierdzenie przetrwałego uniesienia odcinka ST w dwóch sąsiednich odprowadzeniach w elektrokardiogramie (EKG) u pacjenta z dolegliwościami stenokardialnymi upoważnia do postawienia wstępnej diagnozy STEMI. STEMI jest najczęściej spowodowane całkowitym zamknięciem tętnicy wieńcowej, co skutkuje postępującą martwicą komórek mięśnia sercowego. Implikuje to konieczność jak najszybszego udrożnienia zamkniętego naczynia. Preferowaną metodą rewaskularyzacji wieńcowej jest PCI [14, 16]. W wytycznych ESC podkreśla się, że postępowanie przedszpitalne u pacjentów ze STEMI musi się opierać na regionalnych sieciach zaprojektowanych tak, aby umożliwić szybkie i skuteczne leczenie reperfuzyjne. Zespoły ambulansów medycznych muszą być odpowiednio

Tabela 2. Przeciwwskazania do stosowania doustnych antagonistów receptora P2Y12

Przeciwwskazanie	klopidogrel	prasugrel	tikagrelor
Czynne krwawienie			
Ciężkie zaburzenia czynności wątroby			
Przebyty udar niedokrwienny	W ciągu ostatnich 7 dni		
Przebyty TIA			
Przebyty krwotok wewnątrzczaszkowy			
Stosowanie doustnych antykoagulantów			
Wiek ≥ 75 lat			
Masa ciała < 60 kg			

TIA — przemijający napad niedokrwienny mózgu; kolor niebieski — może być zastosowany; kolor szary — nie jest zalecany; kolor czarny — nie powinno się używać

przeszkolone i wyposażone, aby rozpoznać STEMI (w tym: zastosowanie systemów teletransmisji EKG) oraz rozpocząć wstępne leczenie, jeśli jest to wskazane [14].

U chorych ze STEMI zaleca się podanie antagonisty P2Y12 w momencie pierwszego kontaktu z systemem opieki medycznej (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności danych B) [16]. Mimo że takie postępowanie wydaje się uzasadnione, obecnie brakuje randomizowanych badań klinicznych, których wyniki wykazałyby wyraźne korzyści kliniczne wynikające z takiej strategii leczenia [29]. Jednocześnie podawanie doustnych antagonistów receptora P2Y12 w fazie przedszpitalnej u pacjentów ze STEMI wydaje się bezpieczne [29].

U chorych ze STEMI preferowanymi antagonistami receptora P2Y12 są prasugrel (podawany w dawce nasycającej 60 mg, jeżeli nie ma przeciwwskazań do stosowania tego leku, a następnie w dawce podtrzymującej 10 mg dziennie) oraz tikagrelor (podawany w dawce nasycającej 180 mg, jeżeli nie ma przeciwwskazań do stosowania tego leku, a następnie w dawce podtrzymującej 90 mg 2 razy dziennie). Obydwa leki u chorych ze STEMI posiadają równorzędne zalecenia — klasa zaleceń I, poziom wiarygodności danych B [14, 16]. W przypadku braku dostępności lub przeciwwskazań do stosowania prasugrelu lub tikagreloru, powinno się zastosować dawkę nasycającą klopidogrelu (600 mg) [14, 16]. Warto podkreślić, że u chorych, którzy otrzymali dawkę nasycającą klopidogrelu, można następnie zmodyfikować leczenie przeciwpłytkowe i włączyć terapię tikagrelorem, co nie jest zalecane w przypadku prasugrelu.

Na podstawie teoretycznych przesłanek wynikających z właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych, a także opierając się na wynikach badań klinicznych, można stwierdzić, że kangrelor wydaje się optymalnym antagonistą płytkowego receptora P2Y12 u pacjentów wymagających leczenia interwencyjnego z powodu ACS w trybie pilnym, niemniej jednak lek ten jest nadal niedostępny [30, 31]. Ponadto dotychczas nie przeprowadzono badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo podawania tego leku w fazie przedszpitalnej. Stosowanie kangreloru potencjalnie może przynieść szczególne korzyści u pacjentów nieprzytomnych, po zatrzymaniu krążenia oraz leczonych przy zastosowaniu łagodnej hipotermii terapeutycznej, u których wchłanianie leków z przewodu pokarmowego jest upośledzone [32, 33].

Powszechnie stosowaną w naszym kraju praktyką, zalecaną również w wytycznych ESC, jest rozpoczynanie leczenia przeciwpłytkowego u pacjentów z podejrzeniem STEMI już na etapie przedszpitalnym, w karetce pogotowia, po wcześniejszej teletransmisji zapisu EKG i konsultacji telefonicznej z kardiologiem. Chorzy leczeni przeciwpłytkowo w tym okresie najczęściej otrzymują dawkę nasycającą klopidogrelu, a nie prasugrelu lub tikagreloru. Uwzględniając aktualne wytyczne, taka strategia terapii nie jest postępowaniem optymalnym, niemniej jednak jest dopuszczalna w przypadku braku dostępności prasugrelu lub tikagreloru, bądź w przypadku stwierdzenia przeciwwskazań do ich stosowania.

Antagoniści płytkowego receptora P2Y12 u pacjentów z NSTE-ACS

Spektrum kliniczne NSTE-ACS obejmuje NSTEMI oraz UA. U chorych z NSTEMI w następstwie niedokrwienia miokardium dochodzi do martwicy komórek mięśnia sercowego, natomiast w przypadku UA występuje niedokrwienie miokardium bez utraty kardiomiocytów. Różnicowanie między NSTEMI i UA opiera się na oznaczaniu markerów martwicy kardiomiocytów, zwłaszcza troponiny I lub T [15].

U chorych ze STEMI zaleca się możliwie szybką inicjację terapii przeciwpłytkowej oraz pilne leczenie reperfuzyjne tętnic wieńcowych, natomiast u pacjentów z NSTE-ACS zalecane ramy czasowe diagnostyki i ewentualnego leczenia inwazyjnego zależą od stratyfikacji ryzyka na podstawie wywiadu klinicznego, objawów podmiotowych i przedmiotowych, parametrów życiowych, EKG oraz wyników badań laboratoryjnych. W związku z powyższym tylko część chorych z NSTE-ACS (pacjenci z grupy bardzo wysokiego ryzyka) wymaga pilnego (w ciągu 2 h) wykonania koronarografii i zwykle PCI. Wskazaniem do takiego postępowania jest stwierdzenie co najmniej jednego z następujących czynników:

— niestabilny stan hemodynamiczny lub wstrząs kardiogenny;
— nawracający lub utrzymujący się ból w klatce piersiowej oporny na leczenie zachowawcze;
— zagrażające życiu zaburzenia rytmu serca lub zatrzymanie krążenia;
— powikłania mechaniczne ACS;
— ostra niewydolność serca;
— nawracające dynamiczne zmiany odcinka ST-T, zwłaszcza z przemijającym uniesieniem odcinka ST [15].

Podobnie jak u chorych ze STEMI, u pacjentów z NSTE-ACS zaleca się stosowanie przez 12 miesięcy DAPT, składającej się z ASA i jednego z antagonistów receptora P2Y12, chyba że stwierdza się przeciwwskazania, takie jak nadmierne ryzyko krwawienia [15]. Zgodnie z wytycznymi ESC, zaleca się rozpoczęcie leczenia antagonistami P2Y12 tuż po ustaleniu rozpoznania NSTE-ACS, niezależnie od strategii postępowania. Niestety dokument ten nie precyzuje zaleceń dotyczących optymalnego czasu rozpoczęcia leczenia przeciwpłytkowego u tych pacjentów. W tej grupie chorych preferowanymi antagonistami P2Y12 są prasugrel i tikagrelor, które posiadają równorzędne zalecenia — klasa zaleceń I, poziom wiarygodności danych B [15].

W przypadku NSTE-ACS prasugrel jest zalecany u tych pacjentów, którzy są zakwalifikowani do PCI. Jednocześnie nie zaleca się wczesnego podawania prasugrelu chorym z nieznaną anatomią tętnic wieńcowych (klasa zaleceń III, poziom wiarygodności danych B) [15]. Oznacza to, że u osób z NSTE-ACS lek ten nie powinien być stosowany przed wykonaniem koronarografii, podobnie jak u chorych zakwalifikowanych do leczenia zachowawczego. W praktyce uniemożliwia to stosowanie prasugrelu u pacjentów z NSTE-ACS na etapie przedszpitalnym.

W NSTE-ACS, jeśli nie stwierdza się przeciwwskazań, tikagrelor w dawce nasycającej 180 mg i następnie 90 mg 2 razy dziennie jest zalecany u wszystkich pacjentów z umiarkowanym i wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych, bez względu na początkową strategię leczenia. Istotny jest fakt, że zalecenie to obejmuje także osoby, którym wcześniej podano klopidogrel (należy go odstawić w momencie rozpoczęcia terapii tikagrelorem). Oznacza to, że możliwe jest wykorzystanie tikagreloru także u tych chorych z NSTE-ACS, u których nie powinno się stosować prasugrelu, tzn. u leczonych zachowawczo, u pacjentów przed koronarografią oraz u osób, które otrzymały dawkę nasycającą klopidogrelu [15].

Klopidogrel w dawce nasycającej od 300 do 600 mg i następnie dawce podtrzymującej 75 mg jeden raz dziennie jest zalecany u pacjentów z NSTE-ACS, którzy nie mogą przyjmować tikagreloru lub prasugrelu lub wymagają doustnego leczenia przeciwkrzepliwego (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności danych B) [15].

LECZENIE PRZECIWBÓLOWE

Podstawą leczenia przeciwbólowego pacjentów z ACS, a zwłaszcza z MI jest morfina. Opioid ten, poza swym silnym działaniem przeciwbólowym, wykazuje też działanie uspokajające i euforyzujące. Efektywne zmniejszenie odczuwania bólu w klatce piersiowej, a także sedacja prowadzą u pacjenta z ACS do obniżenia ciśnienia tętniczego i częstości akcji serca, co poprawia równowagę między zapotrzebowaniem na tlen a jego ilością dostarczaną do komórek mięśnia sercowego [34]. Ten potencjalny korzystny wpływ na patofizjologię ACS, wysoka skuteczność objawowego leczenia bólu w klatce piersiowej oraz powszechna dostępność i wieloletnie doświadczenie w stosowaniu morfiny powodują, że lek ten jest często podawany chorym z ACS. W praktyce klinicznej morfina nierzadko jest stosowana u pacjentów z ACS już na etapie przedszpitalnym, aby zmniejszyć dolegliwości bólowe w czasie transportu do szpitala, zanim wdrożone zostanie leczenie przyczynowe.

Stosowanie morfiny często prowadzi do występowania działań niepożądanych, takich jak: bradykardia, hipotensja i upośledzenie funkcji propulsywnej jelit, a także (czasami) depresja układu oddechowego [35]. Wpływ morfiny na przewód pokarmowy i ośrodkowy układ nerwowy przejawia się występowaniem wymiotów oraz spowolnieniem pasażu jelitowego, co w efekcie może powodować upośledzenie i opóźnienie wchłaniania leków podawanych drogą doustną, w tym DAPT [35]. W przypadku wystąpienia depresji oddechowej po podaniu morfiny możliwe jest odwrócenie tego działania poprzez dożylne zastosowanie naloksonu (zwykle jednorazowo 0,4–2 mg, w razie konieczności można powtarzać co 2–3 min) [36].

Aktualnie brakuje randomizowanych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo stosowania morfiny u chorych z ACS, a dane pochodzące z rejestrów nie są jednoznaczne [37–39]. Wyniki licznych prób klinicznych wskazują natomiast na możliwy negatywny wpływ stosowania morfiny u pacjentów z ACS na rozmiar zawału, śmiertelność chorych oraz na wchłanianie i działanie doustnych antagonistów receptora P2Y12 [38, 40–45].

Przy braku efektywnej, sprawdzonej alternatywy terapii przeciwbólowej u chorych z ACS informacje dotyczące morfiny znajdują się w kolejnych edycjach wytycznych ESC. U pacjentów ze STEMI z nasilonymi dolegliwościami bólowymi w klatce piersiowej zaleca się stopniowe dawkowanie dożylnej morfiny w celu złagodzenia bólu (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności danych C) [14]. W najnowszych wytycznych dotyczących postępowania w NSTE-ACS nie odniesiono się jednoznacznie do stosowania morfiny w tej grupie chorych. Jednak autorzy przyjmują, że jest uzasadnione wykorzystanie opioidów w trakcie oczekiwania na pilną koronarografię, podkreślając, że morfina lub alternatywnie

opioidy są zarezerwowane dla pacjentów z utrzymującym się silnym bólem w klatce piersiowej [15]. Warto zauważyć, że powyższe zalecenia opierają się wyłącznie na opiniach ekspertów, a nie na wynikach randomizowanych badań klinicznych.

Przy aktualnym poziomie wiedzy nie można zalecać rutynowego rezygnowania ze stosowania morfiny u osób z ACS. Rozsądne wydaje się jednak zarezerwowanie tej terapii tylko dla chorych rzeczywiście zgłaszających silne dolegliwości bólowe w klatce piersiowej lub prezentujących objawy ostrej niewydolności serca (np. duszność spoczynkową) [46]. Celowe wydaje się także stosowanie minimalnej skutecznej dawki w celu ograniczenia liczby działań niepożądanych morfiny.

KOMENTARZ

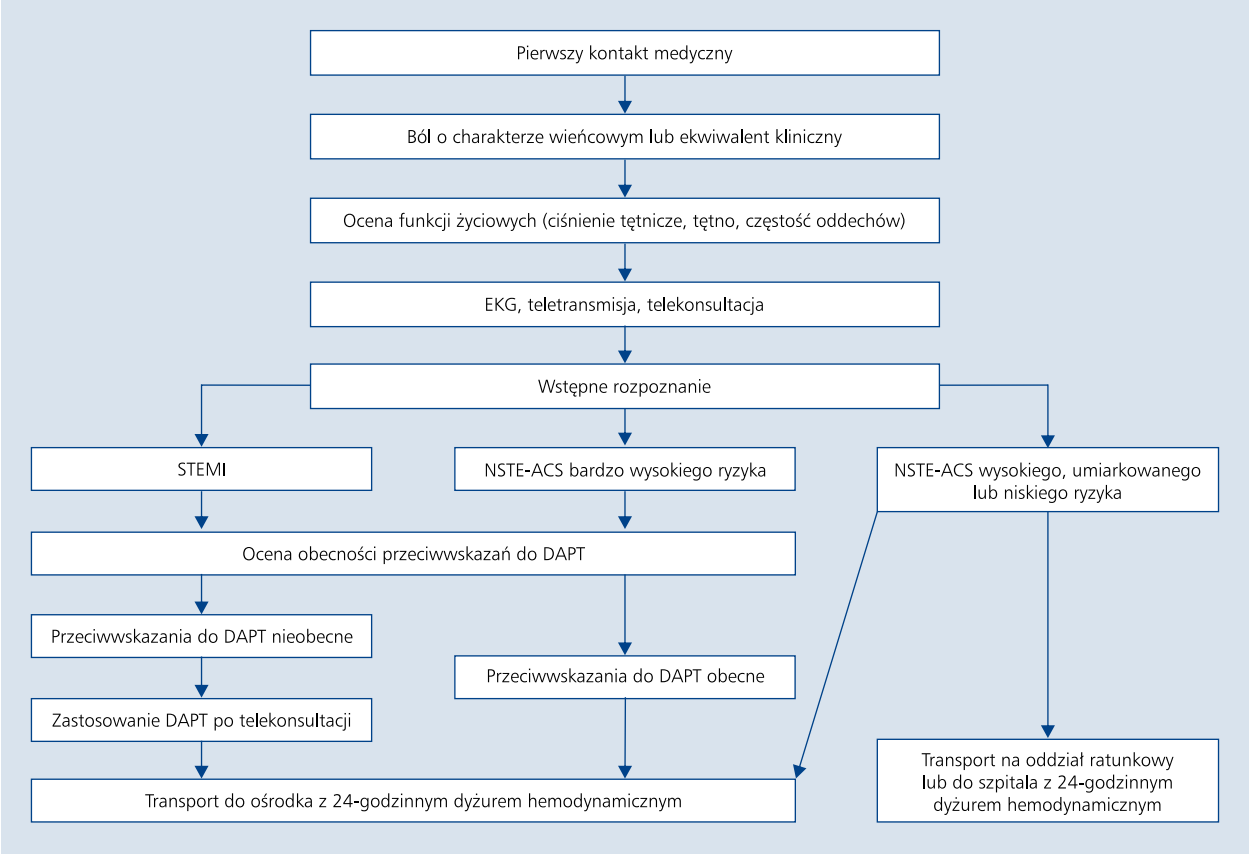
Należy podkreślić, że wciąż powszechnie stosowany w naszym kraju klopidogrel nie jest antagonistą receptora P2Y12 pierwszego wyboru u pacjentów z ACS. U tych chorych w wytycznych ESC rekomenduje się użycie tikagreloru lub prasugrelu jako preferowanych antagonistów receptora P2Y12. W przeciwieństwie do prasugrelu, tikagrelor jest zalecany u wszystkich chorych ze STEMI i NSTE-ACS, niezależnie od strategii leczenia, także u osób leczonych zachowawczo i tych, u których zastosowano wcześniej klopidogrel. Natomiast prasugrel jest zalecany u pacjentów ze STEMI oraz wyłącznie u tych chorych z NSTE-ACS, którzy na podstawie wyników koronarografii zostali zakwalifikowani do PCI. W myśl aktualnych wytycznych ESC, stosowanie klopidogrelu zarówno u pacjentów ze STEMI, jak i NSTE-ACS powinno być ograniczone do sytuacji, kiedy tikagrelor i prasugrel są niedostępne lub istnieją przeciwwskazania do ich stosowania (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności danych B) [15, 16].

Należy pamiętać, że istotną grupę chorych z ACS, którzy powinni być leczeni klopidogrelem, a nie prasugrelem lub tikagrelorem, stanowią pacjenci wymagający terapii przeciwkrzepliwej (np. z powodu migotania przedsionków). Dlatego też przed rozpoczęciem leczenia doustnym antagonistą P2Y12 bardzo ważną rolę odgrywa prawidłowa ocena obecności ewentualnych przeciwwskazań do zastosowania poszczególnych leków przeciwpłytkowych.

Szczególną grupę pacjentów z ACS stanowią też chorzy, którzy po wykonaniu diagnostycznej koronarografii są kwalifikowani do pilnej operacji pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG). W Polsce 2% wszystkich pacjentów z MI jest poddawanych CABG w trakcie hospitalizacji z powodu ACS [3]. Identyfikacja osób wymagających CABG w okresie przedszpitalnym nie jest możliwa, gdyż opiera się na obrazie tętnic wieńcowych w koronarografii. Niemniej jednak fakt, że pewna część chorych może wymagać pilnej operacji kardiochirurgicznej w krótkim odstępie czasu od rozpoznania ACS przez zespół ratownictwa medycznego, powinien determinować sposób postępowania z tymi pacjentami na etapie przedszpitalnym. Tam gdzie jest to możliwe, uzasadnionym wydaje się bezpośredni transport chorych najwyższego ryzyka (STEMI i NSTE-ACS bardzo wysokiego ryzyka) do ośrodków dysponujących, poza pracownią kardiologii inwazyjnej, także oddziałem kardiochirurgii. Należy jednak podkreślić, że preferowanie transportu do tego rodzaju szpitali nie może się odbywać kosztem wydłużenia czasu do diagnostyki inwazyjnej. Nie bez znaczenia dla odległych wyników terapii pacjentów z ACS poddawanych pilnemu CABG jest też zastosowane leczenie przeciwpłytkowe. U pacjentów z ACS poddawanych CABG leczenie tikagrelorem prowadzi do redukcji ryzyka niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym liczby zgonów, w porównaniu z terapią klopidogrelem, jednocześnie nie zwiększając ryzyka wystąpienia poważnych krwawień związanych z CABG [47]. Prasugrel, drugi z antagonistów receptora P2Y12 preferowanych u pacjentów z ACS, w porównaniu z klopidogrelem, zwiększa ryzyko wystąpienia krwawień związanych z CABG [26]. Dlatego też w przypadku rozpoczynania leczenia przeciwpłytkowego w warunkach przedszpitalnych wydaje się uzasadnione preferowanie tikagreloru jako leku pierwszego wyboru u pacjentów, którzy potencjalnie mogą wymagać pilnej operacji kardiochirurgicznej.

Wybór najkorzystniejszego momentu rozpoczęcia leczenia doustnymi lekami przeciwpłytkowymi nie znajduje uzasadnienia w dostępnych badaniach klinicznych. Wyniki badań *Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage Acute Coronary Syndromes* (TRILOGY-ACS) oraz *A Comparison of Prasugrel at PCI or Time of Diagnosis of Non-ST Elevation Myocardial Infarction* (ACCOAST) wskazują na brak uzasadnienia stosowania prasugrelu u pacjentów z NSTE-ACS leczonych zachowawczo i przed wykonaniem koronarografii [48, 49]. W związku z powyższym trudno formułować jednolite zalecenia dotyczące wczesnego podawania tikagreloru lub klopidogrelu u wszystkich chorych z NSTE-ACS [15, 50]. Niemniej jednak u pacjentów z grupy bardzo wysokiego ryzyka, którzy wymagają pilnej diagnostyki inwazyjnej i zazwyczaj PCI, celowe wydaje się wdrażanie DAPT najszybciej, jak to możliwe.

Dane dotyczące optymalnego okresu rozpoczęcia leczenia przeciwpłytkowego u pacjentów ze STEMI również nie są do końca jednoznaczne. W randomizowanym badaniu *Administration of Ticagrelor in the Cath Lab or in the Ambulance for New ST Elevation Myocardial Infarction to Open the Coronary Artery* (ATLANTIC) oceniano wpływ podania dawki nasycającej tikagreloru jeszcze w karetce pogotowia w trakcie transportu do szpitala, w porównaniu z zastosowaniem jej w pracowni hemodynamicznej, na reperfuzję serca u 1862 chorych ze STEMI. Wśród uczestników badania podanie dawki nasycającej tikagreloru w okresie przedszpitalnym nie wiązało się z poprawą reperfuzji serca. Co ważne, jednocześnie w tej grupie nie zaobserwowano wzrostu liczby powikłań krwotocznych. Sugerowano, że brak oczekiwanych korzyści z wcześniejszego zastosowania dawki nasycającej tikagreloru mógł wynikać ze stosunkowo niewielkiej różnicy



Rycina 1. Schemat postępowania przedszpitalnego u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi; DAPT — podwójna terapia przeciwpłytkowa: kwas acetylosalicylowy + preferowany tikagrelor; EKG — elektrokardiografia; NSTE-ACS — ostry zespół wieńcowy bez przetrwałego uniesienia odcinka ST; STEMI — zawał serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST

czasowej między użyciem tikagreloru u pacjentów w okresie przedszpitalnym i szpitalnym, która wynosiła tylko 31 minut [51]. Prawdopodobnie nie bez znaczenia był też fakt, że aż 50% uczestników tego badania otrzymało morfinę. Dodatkowa analiza badania ATLANTIC wykazała natomiast, że efekt podania dawki nasycającej tikagreloru w warunkach przedszpitalnych w połączeniu z PCI w porównaniu z podaniem tikagreloru w szpitalu w połączeniu z PCI wiązało się z rzadszym występowaniem zdarzeń niedokrwiennych w ciągu pierwszych 24 godzin terapii [52]. Wyniki badania ATLANTIC potwierdziły bezpieczeństwo podawania tikagreloru w warunkach przedszpitalnych u chorych ze STEMI, z silną sugestią korzyści klinicznych ze stosowania takiej strategii. Wobec tych wyników uzasadnione wydaje się jak najwcześniejsze podawanie dawki nasycającej tikagreloru przez zespoły ratunkowe w przypadku rozpoznania STEMI przy braku przeciwwskazań do wykorzystania tego leku.

PODSUMOWANIE

1. Stosowanie systemu teletransmisji EKG oraz telekonsultacji powinno być postępowaniem standardowym u wszystkich chorych z podejrzeniem ACS [53]. Wykorzystanie możliwości konsultacyjnych ułatwia szybkie rozpoznanie STEMI i NSTE-ACS, pozwalając na wczesne wdrożenie DAPT u wszystkich pacjentów, którzy tego wymagają, a ponadto usprawnia logistykę, a także zmniejsza opóźnienie leczenia rewaskularyzacyjnego.
2. W celu ujednolicenia postępowania terapeutycznego chorym ze STEMI po postawieniu wstępnej diagnozy i po telekonsultacji z kardiologiem, przy braku przeciwwskazań, należy podać doustnie dawkę nasycającą jednego z antagonistów receptora P2Y12, a pacjentom nieprzyjmującym wcześniej ASA należy podać doustnie dawkę nasycającą 300 mg ASA. Ze względu na potencjalną konieczność leczenia kardiochirurgicznego u części chorych celowe wydaje się preferowanie tikagreloru w dawce nasycającej 180 mg (ryc. 1).
3. Nie zaleca się rutynowego rozpoczynania terapii antagonistami płytkowego receptora P2Y12 na etapie przedszpitalnym u wszystkich chorych z NSTE-ACS. Niemniej jednak celowe wydaje się wczesne wdrożenie leczenia przeciwpłytkowego u pacjentów z NSTE-ACS z grupy bardzo wysokiego ryzyka, którzy we wstępnej ocenie będą wymagali pilnego leczenia inwazyjnego.

W takich przypadkach u pacjentów nieprzyjmujących wcześniej ASA należy podać doustnie dawkę nasycającą 300 mg ASA oraz dawkę nasycającą 180 mg tikagreloru, a w przypadku jego niedostępności lub obecności przeciwwskazań do jego stosowania — 300 lub 600 mg klopidogrelu (ryc. 1). Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2016 r. spośród antagonistów receptora P2Y12 ratownicy medyczni samodzielnie (po teletransmisji EKG i konsultacji z lekarzem oceniającym zapis EKG) mogą podawać klopidogrel i tikagrelor, ale nie prasugrel. Jeżeli teletransmisja i konsultacja z kardiologiem jest możliwa, to należy przestrzegać informacji zawartych w wytycznych podanych w niniejszym dokumencie [54].

4. Ze względu na brak jednoznacznych danych należy indywidualizować leczenie przeciwbólowe u chorych z ACS stosowane w trakcie transportu do szpitala. Podanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych nie jest zalecane w tej sytuacji z uwagi na zwiększone ryzyko występowania krwawień podczas jednoczesnego łączenia z DAPT [55]. Ze względu na potencjalne interakcje z doustnymi lekami przeciwpłytkowymi należy zachowywać ostrożność w przypadku stosowania morfiny i prawdopodobnie innych opioidów [35]. Niemniej jednak absolutnie nie można odmawiać leczenia przeciwbólowego pacjentom cierpiącym, o dużym nasileniu bólu w klatce piersiowej lub duszności. W tej sytuacji rozsądne wydaje się użycie najmniejszej skutecznej dawki. Dodatkowo w przypadku zastosowania morfiny można rozważyć podanie leków przeciwpłytkowych doustnie w postaci rozkruszonej, gdyż wykazano, że przyspiesza to wchłanianie tych leków z przewodu pokarmowego i umożliwia szybsze ich działanie [56–58].
5. W okresie przedszpitalnym u pacjentów z ACS może dojść do wymiotów i ryzyka utraty niewchłoniętych jeszcze doustnych leków przeciwpłytkowych. W takim przypadku należy zanotować czas od przyjęcia leków do wystąpienia wymiotów i ewentualnie stwierdzaną obecność tabletek w ich treści. Decyzję dotyczącą podania dodatkowej dawki leków przeciwpłytkowych należy pozostawić lekarzowi w szpitalu przyjmującym pacjenta.

Niniejszy dokument powstał na podstawie obowiązujących zaleceń, dostępnych wyników badań oraz przesłanek teoretycznych i jest uzgodnionym przez autorów stanowiskiem dotyczącym terapii antyagregacyjnej chorych z ACS w okresie przedszpitalnym.

Konflikt of interesów: *Jacek Kubica: honoraria za wykłady i udział w komitecie doradczym AstraZeneca; Piotr Adamski: honoraria za wykłady dla AstraZeneca; Przemysław Paciorek: brak konfliktu interesów; Jerzy R. Ładny: honoraria za wykłady dla AstraZeneca; Zbigniew Kalarus: honoraria za wykłady dla Eli Lilly oraz honoraria za udział w komitecie doradczym AstraZeneca; Waldemar Banasiak: honoraria za wykłady dla AstraZeneca i Bayer, honoraria za udział w komitecie doradczym AstraZeneca, Bayer i Eli Lilly; Wacław Kochman: brak konfliktu interesów; Jarosław Gorący: honoraria za wykłady dla AstraZeneca; Beata Wożakowska-Kapłon: honoraria za wykłady oraz honoraria za udział w komitecie doradczym AstraZeneca, Adamed, KRKA i Sanofi; Eliano Pio Navarese: brak konfliktu interesów; Andrzej Kleinrok: brak konfliktu interesów; Robert Gil: brak konfliktu interesów; Maciej Lesiak: honoraria za wykłady dla AstraZeneca; Jarosław Drożdż: honoraria za wykłady oraz honoraria za udział w komitecie doradczym Polpharma; Aldona Kubica: brak konfliktu interesów; Krzysztof J. Filipiak: honoraria za wykłady oraz honoraria za udział w komitecie doradczym AstraZeneca, Adamed, KRKA, Polpharma i Sanofi; Jarosław Kaźmierczak: honoraria za udział w komitecie doradczym AstraZeneca; Aleksander Goch: brak konfliktu interesów; Stefan Grajek: honoraria za udział w komitecie doradczym AstraZeneca; Andrzej Basiński: brak konfliktu interesów; Łukasz Szarpak: brak konfliktu interesów; Grzegorz Grześk: brak konfliktu interesów; Piotr Hoffman: brak konfliktu interesów; Wojciech Wojakowski: honoraria za wykłady dla AstraZeneca; Zbigniew Gąsior: honoraria za wykłady dla Servier i Actelion; Sławomir Dobrzycki: brak konfliktu interesów; Jolanta M. Siller-Matula: honoraria za wykłady oraz honoraria za udział w komitecie doradczym AstraZeneca, Daiichi Sankyo i Eli Lilly; Adam Witkowski: brak konfliktu interesów; Wiktor Kuliczkowski: brak konfliktu interesów; Marcin Gruchała: brak konfliktu interesów; Dariusz Timler: brak konfliktu interesów; Grzegorz Opolski: brak konfliktu interesów; Dariusz Dudek: honoraria za wykłady oraz honoraria za udział w komitecie doradczym AstraZeneca; Jacek Legutko: honoraria za wykłady oraz honoraria za udział w komitecie doradczym AstraZeneca; Marzenna Zielińska: honoraria za wykłady dla AstraZeneca; Jarosław Wójcik: brak konfliktu interesów*

Piśmiennictwo

1. Cardiovascular diseases. . http://www.who.int/mediacentre/factsheets/ fs317/en/ (accessed 16.10.2016).
2. Townsend N, Nichols M, Scarborough P, et al. Cardiovascular disease in Europe--epidemiological update 2015. Eur Heart J. 2015; 36(40): 2696–2705, doi: 10.1093/eurheartj/ehv428, indexed in Pubmed: 26306399.
3. 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/KP.a2014.0213, indexed in Pubmed: 25371307.
4. Ochała A, Siudak Z, Legutko J, et al. Percutaneous interventions in cardiology in Poland in the year 2014. Summary report of the Association of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society AISN PTK. Postepy Kardiol Interwencyjnej. 2015; 11(3): 177–181, doi: 10.5114/pwki.2015.54009, indexed in Pubmed: 26677356.
5. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J. 2012; 33(20): 2551–2567, doi: 10.1093/eurheartj/ehs184.
6. Lange RA, Hillis LD. Antiplatelet therapy for ischemic heart disease. N Engl J Med. 2004; 350(3): 277–280, doi: 10.1056/NEJMe038191, indexed in Pubmed: 14724308.

7. Badimon L, Padró T, Vilahur G. Atherosclerosis, platelets and thrombosis in acute ischaemic heart disease. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2012; 1(1): 60–74, doi: 10.1177/2048872612441582, indexed in Pubmed: 24062891.
8. Massberg S, Gawaz M, Grüner S, et al. A crucial role of glycoprotein VI for platelet recruitment to the injured arterial wall in vivo. J Exp Med. 2003; 197(1): 41–49, doi: 10.1084/jem.20020945, indexed in Pubmed: 12515812.
9. Schaff M, Tang C, Maurer E, et al. Integrin $\alpha 6\beta 1$ is the main receptor for vascular laminins and plays a role in platelet adhesion, activation, and arterial thrombosis. Circulation. 2013; 128(5): 541–552, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000799, indexed in Pubmed: 23797810.
10. Hou Y, Carrim N, Wang Y, et al. Platelets in hemostasis and thrombosis: Novel mechanisms of fibrinogen-independent platelet aggregation and fibronectin-mediated protein wave of hemostasis. J Biomed Res. 2015 [Epub ahead of print]; 29, doi: 10.7555/JBR.29.20150121, indexed in Pubmed: 26541706.
11. Kuijpers MJE, Schulte V, Bergmeier W, et al. Complementary roles of glycoprotein VI and alpha2beta1 integrin in collagen-induced thrombus formation in flowing whole blood ex vivo. FASEB J. 2003; 17(6): 685–687, doi: 10.1096/fj.02-0381fje, indexed in Pubmed: 12586747.
12. Savi P, Zachayus JL, Delesque-Touchard N, et al. The active metabolite of Clopidogrel disrupts P2Y12 receptor oligomers and partitions them out of lipid rafts. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006; 103(29): 11069–11074, doi: 10.1073/pnas.0510446103, indexed in Pubmed: 16835302.
13. Dorsam RT, Kunapuli SP. Central role of the P2Y12 receptor in platelet activation. J Clin Invest. 2004; 113(3): 340–345, doi: 10.1172/JCI20986, indexed in Pubmed: 14755328.
14. Steg PhG, James SK, Atar D, et al. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J. 2012; 33(20): 2569–2619, doi: 10.1093/eurheartj/ehs215, indexed in Pubmed: 22922416.
15. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2016; 37(3): 267–315, doi: 10.1093/eurheartj/ehv320, indexed in Pubmed: 26320110.
16. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. Authors/Task Force members. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J. 2014; 35(37): 2541–2619, doi: 10.1093/eurheartj/ehu278, indexed in Pubmed: 25173339.
17. Nikolaou NI, Arntz HR, Bellou A, et al. Initial management of acute coronary syndromes section Collaborator. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015 Section 8. Initial management of acute coronary syndromes. Resuscitation. 2015; 95: 264–277, doi: 10.1016/j.resuscitation.2015.07.030, indexed in Pubmed: 26477416.
18. Patrono C, Andreotti F, Arnesen H, et al. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. Eur Heart J. 2011; 32(23): 2922–2932, doi: 10.1093/eurheartj/ehr373, indexed in Pubmed: 22019823.
19. Patrono C, García Rodríguez LA, Landolfi R, et al. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. N Engl J Med. 2005; 353(22): 2373–2383, doi: 10.1056/NEJMra052717, indexed in Pubmed: 16319386.
20. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ. 2002; 324(7329): 71–86, doi: 10.1136/bmj.324.7329.71, indexed in Pubmed: 11786451.
21. Kubica A, Kasprzak M, Siller-Matula J, et al. Time-related changes in determinants of antiplatelet effect of clopidogrel in patients after myocardial infarction. Eur J Pharmacol. 2014; 742: 47–54, doi: 10.1016/j.ejphar.2014.08.009, indexed in Pubmed: 25199965.
22. Serebruany VL, Midei MG, Meilman H, et al. Platelet inhibition with prasugrel (CS-747) compared with clopidogrel in patients undergoing coronary stenting: the subset from the JUMBO study. Postgrad Med J. 2006; 82(968): 404–410, doi: 10.1136/pgmj.2006.047696, indexed in Pubmed: 16754711.
23. Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, et al. PRINCIPLE-TIMI 44 Investigators. Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial. Circulation. 2007; 116(25): 2923–2932, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.740324, indexed in Pubmed: 18056526.
24. Husted SE, Storey RF, Bliden K, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ticagrelor in patients with stable coronary artery disease: results from the ONSET-OFFSET and RESPOND studies. Clin Pharmacokinet. 2012; 51(6): 397–409, doi: 10.2165/11599830-000000000-00000, indexed in Pubmed: 22515556.
25. Storey R, Husted S, Harrington R, et al. Inhibition of platelet aggregation by AZD6140, a reversible oral P2Y12 receptor antagonist, compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol. 2007; 50(19): 1852–1856, doi: 10.1016/j.jacc.2007.07.058.
26. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2007; 357(20): 2001–2015, doi: 10.1056/NEJMoa0706482, indexed in Pubmed: 17982182.
27. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. Circulation. 2008; 118(16): 1626–1636, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.791061, indexed in Pubmed: 18757948.
28. 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, indexed in Pubmed: 19717846.
29. Adamski P, Adamska U, Ostrowska M, et al. New directions for pharmacotherapy in the treatment of acute coronary syndrome. Expert Opin Pharmacother. 2016; 17(17): 2291–2306, doi: 10.1080/14656566.2016.1241234, indexed in Pubmed: 27677394.
30. Kubica J, Kozinski M, Navarese EP, et al. Cangrelor: an emerging therapeutic option for patients with coronary artery disease. Curr Med Res Opin. 2014; 30(5): 813–828, doi: 10.1185/03007995.2014.880050, indexed in Pubmed: 24393016.
31. Bhatt D, Stone G, Mahaffey K, et al. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. N Engl J Med. 2013; 368(14): 1303–1313, doi: 10.1056/nejmoa1300815.

32. Kubica J, Pstrągowski K, Adamski P, et al. Mild therapeutic hypothermia for patients with acute coronary syndrome and cardiac arrest treated with percutaneous coronary intervention (UNICORN). The design and rationale for the prospective, observational, multicenter study. Med Res J. 2016; 1(1): 23–27, doi: 10.5603/mrj.2016.0004.
33. Klimczuk T, Kubica J, Kasprzak M, et al. Łagodna hipotermia terapeutyczna po nagłym zatrzymaniu krążenia w przebiegu ostrego zespołu wieńcowego – doświadczenia z wdrażania metody. Folia Cardiol. 2015; 10(1): 19–24, doi: 10.5603/fc.2015.0005.
34. Parodi G. Editor's Choice-Chest pain relief in patients with acute myocardial infarction. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2016; 5(3): 277–281, doi: 10.1177/2048872615584078, indexed in Pubmed: 25904757.
35. Kubica J, Kubica A, Jilma B, et al. Impact of morphine on antiplatelet effects of oral P2Y12 receptor inhibitors. Int J Cardiol. 2016; 215: 201–208, doi: 10.1016/j.ijcard.2016.04.077, indexed in Pubmed: 27128531.
36. Therapy guide — Naloxonum hydrochloricum WZF.
37. Puymirat E, Lamhaut L, Bonnet N, et al. Correlates of pre-hospital morphine use in ST-elevation myocardial infarction patients and its association with in-hospital outcomes and long-term mortality: the FAST-MI (French Registry of Acute ST-elevation and non-ST-elevation Myocardial Infarction) programme. Eur Heart J. 2016; 37(13): 1063–1071, doi: 10.1093/eurheartj/ehv567, indexed in Pubmed: 26578201.
38. Meine TJ, Roe MT, Chen AY, et al. CRUSADE Investigators. Association of intravenous morphine use and outcomes in acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. Am Heart J. 2005; 149(6): 1043–1049, doi: 10.1016/j.ahj.2005.02.010, indexed in Pubmed: 15976786.
39. Iakobishvili Z, Porter A, Battler A, et al. Effect of narcotic treatment on outcomes of acute coronary syndromes. Am J Cardiol. 2010; 105(7): 912–916, doi: 10.1016/j.amjcard.2009.11.027, indexed in Pubmed: 20346305.
40. Parodi G, Valenti R, Bellandi B, et al. Comparison of prasugrel and ticagrelor loading doses in ST-segment elevation myocardial infarction patients: RAPID (Rapid Activity of Platelet Inhibitor Drugs) primary PCI study. J Am Coll Cardiol. 2013; 61(15): 1601–1606, doi: 10.1016/j.jacc.2013.01.024, indexed in Pubmed: 23500251.
41. de Waha S, Eitel I, Desch S, et al. Intravenous morphine administration and reperfusion success in ST-elevation myocardial infarction: insights from cardiac magnetic resonance imaging. Clin Res Cardiol. 2015; 104(9): 727–734, doi: 10.1007/s00392-015-0835-2, indexed in Pubmed: 25725777.
42. Hobl EL, Stimpfl T, Ebner J, et al. Morphine decreases clopidogrel concentrations and effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Am Coll Cardiol. 2014; 63(7): 630–635, doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.068, indexed in Pubmed: 24315907.
43. Parodi G, Bellandi B, Xanthopoulou I, et al. Morphine is associated with a delayed activity of oral antiplatelet agents in patients with ST-elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. Circ Cardiovasc Interv. 2015; 8(1), doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001593, indexed in Pubmed: 25552565.
44. Kubica J, Adamski P, Ostrowska M, et al. Influence of Morphine on Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Ticagrelor in Patients with Acute Myocardial Infarction (IMPRESSION): study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2015; 16: 198, doi: 10.1186/s13063-015-0724-z, indexed in Pubmed: 25925591.
45. Kubica J, Adamski P, Ostrowska M, et al. Morphine delays and attenuates ticagrelor exposure and action in patients with myocardial infarction: the randomized, double-blind, placebo-controlled IMPRESSION trial. Eur Heart J. 2016; 37(3): 245–252, doi: 10.1093/eurheartj/ehv547, indexed in Pubmed: 26491112.
46. Iakobishvili Z, Cohen E, Garty M, et al. Heart Failure Survey in Isarel (HFSIS) Investigators. Use of intravenous morphine for acute decompensated heart failure in patients with and without acute coronary syndromes. Acute Card Care. 2011; 13(2): 76–80, doi: 10.3109/17482941.2011.575165, indexed in Pubmed: 21627393.
47. Held C, Asenblad N, Bassand JP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. J Am Coll Cardiol. 2011; 57(6): 672–684, doi: 10.1016/j.jacc.2010.10.029, indexed in Pubmed: 21194870.
48. Roe MT, Armstrong PW, Fox KAA, et al. TRILOGY ACS Investigators. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. N Engl J Med. 2012; 367(14): 1297–1309, doi: 10.1056/NEJMoa1205512, indexed in Pubmed: 22920930.
49. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, et al. ACCOAST Investigators. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2013; 369(11): 999–1010, doi: 10.1056/NEJMoa1308075, indexed in Pubmed: 23991622.
50. Sibbing D, Kastrati A, Berger PB. Pre-treatment with P2Y12 inhibitors in ACS patients: who, when, why, and which agent? Eur Heart J. 2016; 37(16): 1284–1295, doi: 10.1093/eurheartj/ehv717, indexed in Pubmed: 26712838.
51. Montalescot G, van 't Hof AW, Montalescot G, et al. ATLANTIC Investigators. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. N Engl J Med. 2014; 371(11): 1016–1027, doi: 10.1056/NEJMoa1407024, indexed in Pubmed: 25175921.
52. Montalescot G, van't Hof AW, Bolognese L, et al. ATLANTIC Investigators. Effect of Pre-Hospital Ticagrelor During the First 24 h After Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: The ATLANTIC-H^{24} Analysis. JACC Cardiovasc Interv. 2016; 9(7): 646–656, doi: 10.1016/j.jcin.2015.12.024, indexed in Pubmed: 26952907.
53. Kleinrok A, Płaczkiewicz DT, Puźniak M, et al. Electrocardiogram teletransmission and teleconsultation: essential elements of the organisation of medical care for patients with ST segment elevation myocardial infarction: a single centre experience. Kardiol Pol. 2014; 72(4): 345–354, doi: 10.5603/KP.a2013.0352, indexed in Pubmed: 24408066.
54. Directive of the Minister of Health dated 20 April 2016 on medical rescue procedures and health services different than medical rescue procedures, which can be performed by paramedic.
55. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, et al. ACCF/ACG/AHA. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. J Am Coll Cardiol. 2010; 56(24): 2051–2066, doi: 10.1016/j.jacc.2010.09.010, indexed in Pubmed: 21126648.
56. Alexopoulos D, Barampoutis N, Gkizas V, et al. Crushed Versus Integral Tablets of Ticagrelor in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients: A Randomized Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Study. Clin Pharmacokinet. 2016; 55(3): 359–367, doi: 10.1007/s40262-015-0320-0, indexed in Pubmed: 26315810.
57. Parodi G, Xanthopoulou I, Bellandi B, et al. Ticagrelor crushed tablets administration in STEMI patients: the MOJITO study. J Am Coll Cardiol. 2015; 65(5): 511–512, doi: 10.1016/j.jacc.2014.08.056, indexed in Pubmed: 25660931.
58. Rollini F, Franchi F, Hu J, et al. Crushed prasugrel tablets in patients with STEMI undergoing primary percutaneous coronary intervention. J AM Coll Cardiol. 2016; 67(17): 1994–2004, doi: 10.1016/j.jacc.2016.02.045.