

# Powikłania krwotoczne po farmako-mechanicznym leczeniu ostrych zespołów wieńcowych. Część I – definicje, występowanie, znaczenie i czynniki ryzyka

## *Bleeding complications after pharmaco-mechanical treatment of acute coronary syndromes. Part I – definitions, prevalence, significance and risk factors*

Andrzej Kleinrok, Tomasz Adamczyk

Oddział Kardiologii, Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki im. Papieża Jana Pawła II, Zamość

Post Kardiol Interw 2009; 5, 2 (16): 81-91

**Słowa kluczowe:** ostry zespół wieńcowy, powikłania krwotoczne, definicja, występowanie, czynniki ryzyka

**Key words:** acute coronary syndromes, bleeding complications, definitions, prevalence and significance, risk factors

### Wstęp

Zakrzepica w naczyniu wieńcowym i w konsekwencji wstrzymanie lub znaczne ograniczenie przepływu krwi stanowią istotę ostrego zespołu wieńcowego (OZW). Podstawowym celem terapii OZW jest uzyskanie reperfuzji na drodze farmakologicznej (fibryno- lub tromboliza) lub mechanicznej (PCI). Nie mniej ważne jest utrzymanie drożności naczynia przez terapię wspomagającą, która wpływa na różne mechanizmy krzepnięcia i fibrynolizy. Używanie redukcji aktywności układu krzepnięcia oraz

utrzymanie jej na optymalnym poziomie wpływa na końcowy efekt leczenia. Wybór leków, ich dawek i czasu podawania, postać OZW, przyjęta strategia postępowania oraz rodzaj i technika wykonania zabiegu PCI dają w sumie ok. 2000 kombinacji (tab. 1.). Niekorzystna konstelacja wymienionych czynników może wpływać zarówno na występowanie powikłań krwotocznych (PK), jak i powikłań zakrzepowych (PZ) (ryc. 1.). Znajomość czynników wpływających na PK i PZ pozwala na uniknięcie niekorzystnych zdarzeń z nimi związanych.

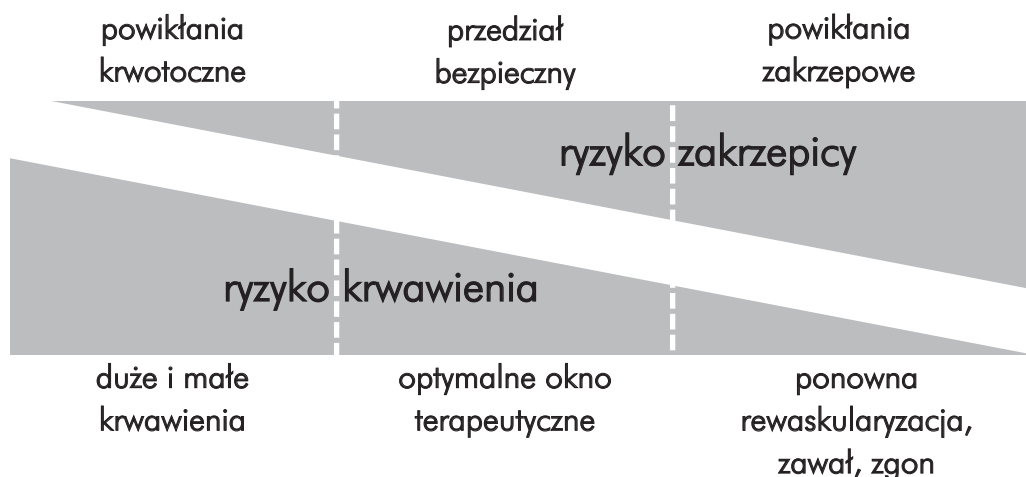
**Tabela 1.** Czynniki wpływające na wystąpienie powikłania krwotocznego i zakrzepowego

**Table 1.** Factors affecting the prevalence of bleeding and thrombotic complications

Rozpoznanie	stabilna CD, NST-ACS, STEMI
Strategia PCI	natychmiastowa, wczesna, odroczone, <i>ad hoc</i> , żadna
Dostęp naczyniowy	tętnica udowa, tętnica promieniowa
Rodzaj zabiegu	POBA, BMS, DES
Leki przeciwzakrzepowe	UFH, LMWH, fondaparynuks, biwalirudyna
Leki przeciwplatekcyjne doustne	ASA (dawka), tienopirydyny (czas, dawka, żadne)
Leki przeciwplatekcyjne dożylnie	abciximab, eptifibatyd, tirofiban, żadne
Leki fibryno- lub trombolityczne	czas, dawka, żadne

CD – choroba wieńcowa, NSTE-ACS – ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST, STEMI – zawał serca z uniesieniem odcinka ST, POBA – angioplastyka balonowa, BMS – angioplastyka z użyciem stentu metalowego, DES – angioplastyka z użyciem stentu powlekanego lekiem, UFH – heparyna niefrakcjonowana, LMWH – heparyna drobnocząsteczkowa, ASA – kwas acetylosalicylowy  
CD – coronary diseases, NSTE-ACS – acute coronary syndromes without ST-segment elevation, STEMI – acute myocardial infarction with ST-segment elevation, POBA – plain old balloon angioplasty, BMS – bare metal stent, DES – drug eluting stent, UFH – unfractionated heparin, LMWH – low molecular weight heparin, ASA – acetylsalicylic acid

**Adres do korespondencji/Corresponding author:** dr hab. n. med. Andrzej Kleinrok, Oddział Kardiologii, Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki im. Papieża Jana Pawła II, ul. Aleje Jana Pawła II 10, 22-400 Zamość, tel. +48 84 677 34 30, faks +48 84 638 56 74, e-mail: kardiol@szpital.zam.pl  
Praca wpłynęła 19.02.2009, przyjęta do druku 28.04.2009.



**Ryc. 1.** Wzajemna zależność między występowaniem powikłań krwotocznych i zakrzepowych w leczeniu OZW

**Fig. 1.** Correlation between prevalence of bleeding and thrombotic complications due to treating acute coronary syndromes

### Definicje powikłań krwotocznych

Najwcześniej wprowadzonymi i ciągle najczęściej używanymi klasyfikacjami PK są klasyfikacje GUSTO [1] i TIMI [2] (tab. 2. i 3.). Zostały one wprowadzone stosunkowo dawno, bo ok. 20 lat temu, i pierwotnie służyły do oceny występowania i konsekwencji PK po leczeniu trombo- lub fibrynolitycznym. Postęp, jaki dokonał się w leczeniu OZW zarówno w zakresie strategii postępowania, tj. coraz częściej wykonywanej pierwotnej PCI, jak i stosowanych leków, sprawił, że klasyfikacje GUSTO i TIMI straciły na znaczeniu. W wielu badaniach dotyczących OZW i uwzględniających leczenie farmako-mechaniczne stworzono odrębne klasyfikacje PK, często na potrzeby konkretnego badania, co wprowadziło dużą różnorodność

definicji i nazewnictwa. W prowadzonych badaniach w różny sposób zbierano i raportowano dane, miały one inne priorytety, różną ocenę skutków klinicznych i efektów leczenia w różnym czasie. Wszystkie stosowane obecnie klasyfikacje PK większą wagę przywiązują do kryteriów klinicznych niż do laboratoryjnych [3]. Powikłania krwotoczne klasyfikowane są na podstawie możliwych konsekwencji (w tym śmiertelnych), objawów (bezpośredniego lub pośredniego zagrożenia życia, zaburzeń hemodynamicznych), miejsca wystąpienia (śródczaszkowe, zaotrzewnowe, śród-ocne, miejscowe, nieokreślone, inne), a także średnicy krwiaka lub na podstawie zastosowanego postępowania (leczenie chirurgiczne, zachowawcze, konieczność transfuzji, liczba przetoczeń, konieczność zaprzestania leczenia) (tab. 4.). Klasyfikacja PK na podstawie badań labo-

**Tabela 2.** Klasyfikacja GUSTO powikłań krwotocznych [1]

**Table 2.** GUSTO classification of bleeding complications [1]

Ciężkie lub zagrażające życiu	krwawienia śródczaszkowe lub pogarszające stan hemodynamiczny i wymagające interwencji
Umiarkowane	krwawienia wymagające transfuzji, lecz nie pogarszające stanu hemodynamicznego
Łagodne	pozostałe, tzn. niespełniające kryteriów krwawienia ciężkiego lub umiarkowanego

**Tabela 3.** Klasyfikacja TIMI powikłań krwotocznych [2]

**Table 3.** TIMI classification of bleeding complications [2]

Poważne	krwawienie śródczaszkowe lub klinicznie jawne z obniżeniem stężenia Hb $\geq 5$ g/dl lub obniżeniem wartości Ht $\geq 15\%$
Niewielkie	klinicznie jawne krwawienie z obniżeniem stężenia Hb o $\geq 3,0$ g/dl lub obniżeniem wartości Ht $\geq 10\%$ i obniżeniem stężenia Hb $\leq 5,0$ g/dl lub obniżeniem wartości Ht $\leq 15\%$
Minimalne	klinicznie jawne krwawienie z obniżeniem stężenia Hb $< 3$ g/dl

Hb – hemoglobina, Ht – hematokryt

Hb – hemoglobin, Ht – hematocrit

**Tabela 4.** Klasyfikacja i kryteria powikłań krwotocznych**Table 4.** Classification and criteria of bleeding complications

Określenie	Kryteria	Zastosowano w badaniu lub klasyfikacja
Duże – zagrażające życiu	zgon	CURE, ISTH, OASIS-2, -5, -6, EMEA
	śródczaszkowe	CURE, ACUITY, OASIS-2, -5, -6, REPLACE-2, TIMI, GUSTO, EMEA, ISTH
	wymagające interwencji chirurgicznej	CURE, ACUITY, OASIS-2, -6
	wywołujące hipotonię	CURE
	wywołujące niestabilność hemodynamiczną i wymagające interwencji	GUSTO
	obniżenie stężenia Hb o $\geq 5$ g/dl	CURE, TIMI
	obniżenie wartości Ht o $\geq 15\%$	TIMI
	wymagające transfuzji $\geq 4$ j. krwi	CURE, OASIS-2
	zaotrzewnowe	OASIS-5, -6, REPLACE-2, ACUITY, EMEA, ISTH
	śródoczne z utratą widzenia	OASIS-5, -6
Duże – pozostałe	śródoczne	REPLACE-2, ACUITY, ISTH
	wymagające transfuzji 2 lub 3 j. krwi	CURE, OASIS-2, -5, -6, REPLACE-2
	śródoczne	CURE
	ocenione jako pogarszające stan chorego	OASIS-2
	obniżenie stężenia Hb o $\geq 3$ g/dl	OASIS-5, -6
	jawne klinicznie z obniżeniem stężenia Hb o $\geq 3$ g/dl	REPLACE-2, ACUITY
	obniżenie stężenia Hb o $\geq 4$ g/dl	REPLACE-2
	obniżenie stężenia Hb o $\geq 4$ g/dl bez uchwytne miejsce krwawienia	ACUITY
	podanie preparatów krwi lub krwipochodnych	ACUITY
	ponowny zabieg z powodu krwawienia	ACUITY
	krwiak o średnicy $\geq 5$ cm	ACUITY
	obniżenie stężenia Hb o $\geq 2$ g/dl	EMEA
	wymagające przetoczenia $\geq 2$ j. krwi	EMEA, ISTH
	wymagające trwałego zaprzestania leczenia	EMEA
	dordzeniowe	EMEA, ISTH
	osierdziowe	EMEA, ISTH
	uszne	ISTH
	śródmieśniowe	ISTH
Umiarkowane	wymagające transfuzji, jednak bez pogorszenia stanu hemodynamicznego	GUSTO
Małe	powodujące przerwanie terapii	CURE, OASIS-5
	wymagające leczenia chirurgicznego	OASIS-5, -6
	wymagające transfuzji 1 j. krwi	OASIS-5, -6
	jawne z obniżeniem stężenia Hb o $\geq 3$ g/dl	TIMI
	jawne z obniżeniem wartości Ht o $\geq 10\%$	TIMI
	niejawne z obniżeniem stężenia Hb o $\geq 4$ g/dl	TIMI
niejawne z obniżeniem wartości Ht o $\geq 12\%$	TIMI	
Łagodne	pozostałe	GUSTO
Minimalne	jawne klinicznie z obniżeniem stężenia Hb o $< 3$ g/dl	TIMI
	jawne klinicznie z obniżeniem wartości Ht o $< 9\%$	TIMI

EMEA – European Medicines Agency; ISTH – International Society on Thrombosis and Hemostasis, Hb – hemoglobina, Ht – hematokryt  
 EMEA – European Medicines Agency; ISTH – International Society on Thrombosis and Hemostasis, Hb – hemoglobin, Ht – hematocrit

**Tabela 5.** Skala *BleedScore* [5]**Table 5.** *BleedScore scale* [5]

Kod	Grupa zdarzeń	Punktacja	Zdarzenia
S (ang. <i>superficial</i> )	incydenty powierzchowne	1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• krwawienia po małych skaleczeniach</li> <li>• wybroczyny</li> </ul>
I (ang. <i>internal</i> )	krwawienia wewnętrzne	3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• krwiaki</li> <li>• krwiste wymioty</li> <li>• krwiopłucie</li> <li>• utrata krwi z jamy ustnej</li> <li>• utrata krwi z pochwy</li> <li>• smoliste stolce</li> <li>• krwiomocz</li> </ul>
A (ang. <i>alarming</i> )	krwawienia zagrażające życiu	6	<ul style="list-style-type: none"> <li>• krwawienia wewnątrzczaszkowe</li> <li>• krwawienia zagrażające życiu</li> <li>• krwawienia wymagające przetoczenia krwi</li> </ul>

**Tabela 6.** Częstość występowania poważnych powikłań krwotocznych u chorych z OZW w badaniach z randomizacją i w rejestrach**Table 6.** *Prevalence of serious bleeding complications in patients with ACS in randomized trials and registries*

Badania z randomizacją	Częstość poważnych powikłań krwotocznych
OASIS 2 [44]	2%
SYNERGY [37]	8%
TIMI I [9]	15%
TIMI II [10]	4,1%
PRISM-Plus [45]	3–4%
<b>Rejestry</b>	
CRUSADE [46]	15%
GRACE [8]	2–5%
Kanadyjski [11]	1,4%

ratoryjnych opiera się na zmniejszeniu stężenia hemoglobiny (Hb) i/lub wartości hematokrytu (Ht). Różnorodność stosowanych określeń, takich jak: duże, ciężkie, zagrażające życiu, umiarkowane, małe, minimalne, daje możliwość różnej interpretacji wyników. Ocena częstości występowania i znaczenia PK określanych wg różnych kryteriów może prowadzić do znacząco odmiennych wniosków odnośnie do bezpieczeństwa i skuteczności leczenia przeciwkrzepliwego [4]. W tej sytuacji podejmowane są próby unifikacji i standaryzacji definicji PK uwzględniających obecne sposoby terapii OZW. Jedną z nich jest klasyfikacja PK zaproponowana przez ISTH (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*). Inne to klasyfikacja EMEA (*European Medicines Agency*) opierająca się na klasyfikacji zaproponowanej w badaniu ACUITY oraz ciekawa propozycja nowej klasyfikacji *BleedScore*. Opiera się ona na sumowaniu punktów nadanych poszczególnym zdarzeniom krwotocznym zorganizowanym w grupy. Każda grupa zdarzeń otrzymuje kod literowy: krwawienia powierzchowne (ang. *superficial*) – S, krwawienia wewnętrzne (ang.

*internal*) – I, oraz krwawienia zagrażające życiu (ang. *alarming*) – A. Występowanie incydentów monitoruje się przez 30 dni i sumuje. Skala wymaga oczywiście walidacji w przyszłych badaniach klinicznych [5] (tab. 5.).

Nierozstrzygnięty, dotychczas, pozostaje zakres stosowania proponowanych klasyfikacji. Czy należy je w sposób jednolity stosować wobec wszystkich postaci OZW i elektrywnych PCI, wobec wszystkich metod PCI i wobec wszystkich stosowanych leków, czy też ocena występowania powinna być zależna od sytuacji klinicznej i metody leczenia? Uwzględnienie ryzyka PK pozwala na ocenę oczekiwanych korzyści „netto” w zależności od postaci OZW, rodzaju zabiegu oraz sposobu leczenia i tym samym może wpływać na wybór strategii postępowania oraz towarzyszącej farmakoterapii.

### Częstość występowania i znaczenie powikłań krwotocznych

Powikłania krwotoczne są stosunkowo częste, występują bowiem u ok. 30% chorych leczonych z powodu OZW [6], natomiast częstość występowania poważnych lub zagrażających życiu PK w badaniach z randomizacją lub rejestrach mieści się w szerokim zakresie (1,4–15,0%) [7]. W rejestrze GRACE [8] częstość poważnych PK wynosiła średnio 3,9%, w tym 2,3% u chorych z niestabilną dusznicą bolesną (UA), 4,7% u chorych z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) i 4,8% u chorych z zawałem z uniesieniem odcinka ST (STEMI). W badaniu TIMI I [9] częstość dużych PK była bardzo wysoka i wynosiła 15%, w badaniu TIMI II – 4,1% [10], natomiast bardzo mała w wielośrodkowym rejestrze OZW z Kanady – 1,4% [11] (tab. 6.). Możliwe, że duże różnice w częstości występowania PK wynikają z różnych kryteriów oceny.

Wystąpienie PK u chorych z OZW istotnie zwiększa śmiertelność szpitalną i odległą. W rejestrze GRACE [8] wykazano, że średnia śmiertelność szpitalna dla wszystkich postaci OZW wynosiła 18,6% wobec 5,1% u cho-

rych bez PK. U chorych ze STEMI, NSTEMI i UA śmiertelność szpitalna wynosiła odpowiednio 22,8, 15,3 i 16,1%. Wykazano ponadto, że PK zwiększają ryzyko zgonu o 64% i są niezależnym czynnikiem ryzyka jego wystąpienia (HR 1,64; 95% CI 1,18–2,28). Kolejna analiza rejestru GRACE [12] obejmująca chorych z ostrym zawałem serca wykazała, że zwiększone ryzyko zgonu u chorych z PK dotyczy okresu hospitalizacji (HR 1,9; 95% CI 1,6–2,2), natomiast jest niższe w okresie poszpitalnym (HR 0,8; 95% CI 0,6–1,0) w porównaniu z osobami bez krwawień. Podobny wpływ PK na śmiertelność krótkoterminową wykazali Eikelbloom i wsp. [13] w analizie badań OASIS i CURE, natomiast nie potwierdzono zmniejszonego ryzyka zgonu w obserwacji odległej. We wspomnianej analizie w obserwacji 30-dniowej śmiertelność chorych z PK była o 10,3% wyższa (12,8 vs 2,5%) w porównaniu z chorymi bez PK, a w czasie obserwacji 1–6 miesięcy o 1,7% (4,6 vs 2,9%). Wykazano ponadto, że duże krwawienia są niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu w obserwacji krótko- i długoterminowej. Ryzyko zgonu w okresie 30 dni u osób z dużymi krwawieniami wynosiło 5,37 (95% CI 3,97–7,26), a w okresie 6 miesięcy 1,54 (95% CI 1,01–2,36). W rejestrze kanadyjskim obejmującym chorych z OZW bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI-ACS) śmiertelność szpitalna chorych z dużymi PK była o 17,7% wyższa (19,2 vs 1,5%) w porównaniu z chorymi bez PK, a w obserwacji rocznej wynosiła odpowiednio 35,9 i 7,4%. Duże krwawienia okazały się również niezależnym czynnikiem wpływającym na śmiertelność jednoroczną (OR 3,92; 95% CI 2,07–7,41) [11].

Wystąpienie PK wiąże się z wydłużeniem hospitalizacji i zwiększeniem kosztów leczenia. W przeanalizowanej pod względem kosztów podgrupie badania GUSTO IIb [14] 36,8% chorych z NSTEMI-ACS miało PK. Średni czas pobytu w szpitalu chorych bez PK wynosił 5,4 dnia, małe krwawienie powodowało wydłużenie hospitalizacji do 6,9 dnia, umiarkowane do 15,0 dnia, ciężkie do 16,4 dnia. Wydłużenie czasu hospitalizacji oraz zastosowane leczenie PK zwiększało koszty. Całkowite koszty wynosiły odpowiednio 14 282 USD, 21 674 USD, 45 798 USD, 66 564 USD. Obliczono również, że każde umiarkowane lub ciężkie PK generowało dodatkowo wydatki 3770 USD, a każda transfuzja 2080 USD.

Wystąpienie PK często stwarza konieczność zaprzestania lub istotnej modyfikacji leczenia przeciwkrzepliowego i przeciwplatekowego i tym samym zwiększa ryzyko wystąpienia zakrzepicy w naczyniu wieńcowym. Problem jest szczególnie istotny w leczeniu inwazyjnym OZW wobec zwiększonej gotowości zakrzepowej, a także w przypadku implantacji stentów uwalniających leki (DES). Zaprzestanie leczenia przeciwplatekowego po implantacji DES znacznie zwiększa ryzyko zakrzepicy. Iloraz szans wystąpienia podostrej, późnej i skumulowanej zakrzepicy w stencie nasączanym lekiem po zaprzestaniu leczenia przeciwplatekowego wynosi odpowiednio 161,17, 57,13 i 89,78 [15].

### Czynniki ryzyka powikłań krwotocznych

Czynniki ryzyka PK można podzielić na modyfikowalne, częściowo modyfikowalne i niemodyfikowalne (tab. 7.). Do czynników niemodyfikowalnych zaliczamy wiek, płeć żeńską, nieprawidłową masę ciała, przebyty

**Tabela 7.** Czynniki ryzyka powikłań krwotocznych

**Table 7.** Risk factors of bleeding complications

Modyfikowalne	Częściowo modyfikowalne	Niemodyfikowalne
farmakologiczne: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ASA</li> <li>• pochodne tienopirydyny</li> <li>• blokery receptora GP IIb/IIIa</li> <li>• leki fibryno- lub trombolityczne</li> <li>• heparyny (UFH, LMWH)</li> <li>• bezpośrednie inhibitory trombiny i ich połączenia</li> <li>• politerapia</li> <li>• leki moczopędne</li> <li>• leki działające inotropowo dodatnio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• niedokrwistość</li> <li>• niewydolność serca</li> <li>• GRF &lt; 60 ml/min</li> <li>• nadciśnienie tętnicze</li> <li>• hipotonia</li> <li>• niskie średnie ciśnienie tętnicze</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek (&gt; 55 lat)</li> <li>• płeć żeńska</li> <li>• nieprawidłowa masa ciała</li> <li>• wrodzone zaburzenia krzepnięcia</li> <li>• zaburzona reaktywność płytek</li> <li>• niewydolność nerek w wywiadzie</li> <li>• krwawienie w wywiadzie</li> <li>• przebyty zawał serca</li> <li>• typ zmiany w naczyniu</li> </ul>
proceduralne: <ul style="list-style-type: none"> <li>• miejsce dostępu naczyniowego</li> <li>• średnica koszulki naczyniowej</li> <li>• zastosowanie okluderów</li> <li>• zastosowanie IABP</li> <li>• cewnikowanie prawego serca</li> <li>• aterektoomia</li> </ul>		

ASA – kwas acetylosalicylowy, UFH – heparyna niefrakcjonowana, LMWH – heparyna drobnocząsteczkowa, IABP – kontrapulsacja wewnątrzortalna, GRF – filtracja kłębuszkowa

ASA – acetylsalicylic acid, UFH – unfractionated heparin, LMWH – low molecular weight heparin, IABP – intra-aortic balloon pump, GFR – glomerular filtration rate

niewydolność nerek (NN), przebyte krwawienia, wrodzone zaburzenia krzepnięcia, zaburzoną reaktywność płytek krwi, typ zmiany naczyniowej oraz przebyty zawał mięśnia sercowego. Częściowo modyfikowalne to takie czynniki, które poprzez adekwatną farmakoterapię można zmodyfikować, np. przez leczenie niedokrwistości, wyrównanie niewydolności serca (NS) czy obniżenie wysokich wartości ciśnienia tętniczego. Do modyfikowalnych zaliczamy czynniki zależne od stosowanej terapii i procedur inwazyjnych. Nikolsky i wsp. [16] określili niezależne czynniki ryzyka dużych PK, zaliczając do nich: wiek (> 55 lat), płeć żeńską, wielkość filtracji kłębuszkowej (GFR) < 60 ml/min, wcześniej istniejącą niedokrwistość, podanie heparyny drobnocząsteczkowej (LMWH) w ciągu 48 godzin poprzedzających PCI, po-

danie blokerów receptora GP IIb/IIIa oraz użycie balonu do kontrapulsacji wewnątrzaoortalnej (IABP). Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące leczenia NSTEMI-ACS do czynników ryzyka PK zaliczają: wiek, płeć żeńską, NN w przeszłości, krwawienie w przeszłości, niskie średnie ciśnienie tętnicze, stosowanie leków moczopędnych, LMWH, jednoczesne stosowanie heparyny niefrakcjonowanej (UFH) i LMWH, stosowanie inhibitorów receptora GP IIb/IIIa, jednoczesne stosowanie leków fibrynolitycznych i inhibitorów receptora GP IIb/IIIa, stosowanie leków działających inotropowo dodatnio, cewnikowanie prawego serca (tab. 8. i 9.). Duża liczba czynników ryzyka daje ogromną liczbę kombinacji i możliwych interakcji między nimi w każdego chorego.

**Tabela 8.** Czynniki ryzyka powikłań krwotocznych określone w badaniu REPLACE (analiza jednoczynnikowa, n = 7058, dostęp udowy) [16]

**Table 8.** Risk factors of bleeding complications determined in REPLACE trial (univariate analysis, n = 7058, femoral access) [16]

Czynnik	OR	95% CI	p
Płeć żeńska	1,91	1,39–2,16	< 0,001
Wiek > 55 lat	2,08	1,33–3,23	0,0008
Wywiad NS	1,83	1,14–2,19	0,013
GRF < 60 ml/min	2,29	1,65–3,17	< 0,0001
Niedokrwistość	1,88	1,38–2,55	< 0,0001
LMWH (48 godz.)	1,56	1,01–2,41	0,043
Blokery receptora GP IIb/IIIa	1,92	1,39–2,63	< 0,0001
Zmiana typu B2/C	1,46	1,05–2,04	0,023
Aterektomia	2,19	1,23–3,93	0,008
IABP	12,95	5,96–28,14	< 0,0001

NS – niewydolność serca, GFR – frakcja przesączania kłębuszkowego, LMWH – heparyny drobnocząsteczkowe, IABP – kontrapulsacja wewnątrzaoortalna  
NS – heart failure, GFR – glomerular filtration rate, LMWH – low molecular weight heparin, IABP – intra-aortic balloon pump

**Tabela 9.** Wieloczynnikowy model dużych PK u chorych z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST na podstawie rejestru GRACE [8]

**Table 9.** Multivariate model of serious bleeding complications in patient with non-ST-segment elevation myocardial infarction in GRACE registry [8]

Parametr	Skorygowany OR	95% CI
Wiek (na każde 10 lat)	1,22	1,1–1,35
Płeć żeńska	1,36	1,07–1,73
Niewydolność nerek w przeszłości	1,53	1,13–2,08
Krwawienie w przeszłości	2,18	1,13–2,08
Średnie ciśnienie tętnicze (obniżenie o każde 20 mm Hg)	1,14	1,02–1,27
Leki moczopędne	1,91	1,46–2,49
LMWH	1,47	1,04–2,00
LMWH i UFH	1,39	1,02–1,92
Blokery receptora GP IIb/IIIa	1,86	1,43–2,43
Leki fibrynolityczne plus blokery receptora GP IIb/IIIa	4,19	1,68–10,4
Leki inotropowo dodatnie i.v.	1,88	1,35–2,62
Cewnikowanie prawego serca	2,01	1,38–2,91

LMWH – heparyna drobnocząsteczkowa, UFH – heparyna niefrakcjonowana, i.v. – dożylnie  
LMWH – low molecular weight heparin, UFH – unfractionated heparin, i.v. – intravenous



### Wiek

Wiek bezpośrednio wpływa na częstość występowania PK. U osób starszych występują one częściej. W rejestrze GRACE [8] w zależności od przedziału wiekowego < 60, 60–69, 70–79, ≥ 80 lat duże krwawienia obserwowano odpowiednio u 2,6, 3,5, 4,4, 6,8% chorych. W analizie wszystkich chorych z OZW wiek okazał się istotnym czynnikiem ryzyka dużych PK – zwiększał je o 28% na każdą dekadę życia (OR 1,28; 95% CI 1,21–1,37). Ryzyko wystąpienia PK było zbliżone w różnych postaciach OZW i wynosiło dla STEMI 1,25 (95% CI 1,14–1,38), dla NSTEMI 1,22 (95% CI 1,10–1,35) i dla UA 1,32 (95% CI 1,15–1,52). W metaanalizie badań REPLACE-1 i REPLACE-2 wiek > 55 lat okazał się niezależnym czynnikiem ryzyka PK (OR 2,06) [16].

### Płeć żeńska

Powikłania krwotoczne występują częściej u kobiet. W rejestrze GRACE [8] duże PK występowały u 5,0% kobiet i 3,3% mężczyzn. Płeć żeńska jest czynnikiem ryzyka PK – zwiększa je o 43% (OR 1,43; 95% CI 1,23–1,66). Ryzyko różni się w zależności od postaci OZW i wynosi 1,71 (95% CI 1,35–2,17) dla STEMI, 1,36 (95% CI 1,07–1,73) dla NSTEMI, natomiast dla UA płeć żeńska nie wiązała się z istotnie zwiększonym ryzykiem PK w porównaniu z męską. W metaanalizie Nikolsky'ego i wsp. [16] płeć żeńska była niezależnym czynnikiem ryzyka dużych PK (OR 1,9).

### Niewydolność nerek

Stwierdzona w przeszłości NN istotnie wpływa na częstość występowania PK, która wzrasta w miarę nasilenia dysfunkcji nerek. Zależność ta jest zachowana dla NN rozpoznawanej na podstawie zarówno stężenia kreatyniny (Cr), klirensu kreatyniny (ClCr), jak i GFR. Analiza danych obejmująca wszystkie postaci OZW w rejestrze GRACE [8] wykazała, że NN jest istotnym czynnikiem ryzyka PK i zwiększa je o 48% (OR 1,48; 95% CI 1,19–1,84). Z kolei w badaniu REPLACE-1 i REPLACE-2 [16] wykazano, że ryzyko wystąpienia PK u chorych z GRF < 60 ml/min jest blisko 2,3-krotnie większe (OR 2,29; 95% CI 1,65–3,17).

### Niedokrwistość

Niskie wyjściowe stężenie Hb i/lub obniżona wartość Ht, a także ich zmniejszenie w trakcie hospitalizacji są niezależnymi czynnikiem ryzyka PK i PZ. Niedokrwistość występująca przed zabiegiem PCI zwiększa ryzyko dużego PK o 88% (OR 1,88; 95% CI 1,38–2,55) [16]. Stężenie Hb istotnie wpływa na śmiertelność osób poddanych zabiegowi PCI, szczególnie w obserwacji odległej. Skumulowana śmiertelność w obserwacji 2-letniej chorych ze stężeniem Hb < 12,9 g/dl jest blisko 2-krotnie wyższa (22,2 vs 12,1%), a ryzyko zgonu jest ponad 4-krotnie większe

(RR 4,09; 95% CI 1,52–11,05) w porównaniu z chorymi z Hb w zakresie 14,6–15,2 g/dl [17]. Nie tylko niskie wyjściowe stężenie Hb, ale także jego najniższa wartość w trakcie hospitalizacji (czyli największy spadek) wiążą się istotnie ze wzrostem śmiertelności w obserwacji rocznej. Na każde zmniejszenie stężenia Hb o 1 g/dl w czasie hospitalizacji przypada wzrost ryzyka zgonu o 36% (HR 1,36; 95% CI 1,19–1,55). Niedokrwistość pojawiająca się w trakcie hospitalizacji ostrego zawału serca nie jest też zjawiskiem tak rzadkim, jak przypuszczano. W cytowanym doniesieniu niedokrwistość przy przyjęciu rozpoznawano u 17,8%, a przy wypisie aż u 36,1% chorych. Obniżenie stężenia Hb w stosunku do wartości wyjściowej wynosiło średnio 1,3 g/dl [18]. Niedokrwistość została uwzględniona jako czynnik ryzyka PK w analizach OASIS-5 [19], jednak nie znalazła się wśród czynników istotnie zwiększających ryzyko dużych PK w rejestrze GRACE [8].

### Niewydolność serca

Powikłania krwotoczne częściej występują u chorych z NS poddanych zabiegom PCI. Zarówno w publikacji Eikelbooma i wsp. [13], jak i w metaanalizie Nikolsky'ego i wsp. [16] wykazano, że NS stanowi niezależny czynnik ryzyka wystąpienia dużych PK. W pierwszym opracowaniu OR wynosił 1,54 (95% CI 1,28–1,85), a w drugim 1,83 (95% CI 1,14–2,95).

### Cisnienie tętnicze

Niskie wartości ciśnienia tętniczego zwiększają ryzyko wystąpienia PK. Analiza rejestru GRACE [8] dla wszystkich postaci OZW wykazała, że każde obniżenie średniego ciśnienia tętniczego o 20 mm Hg wiąże się ze wzrostem ryzyka PK (OR 1,11; 95% CI 1,04–1,09). Spadek ciśnienia tętniczego był także niezależnym czynnikiem ryzyka w analizie Eikelbooma i wsp. [13], a podniesienie skurczowego ciśnienia tętniczego wiązało się ze spadkiem ryzyka dużych PK (OR 0,995; 95% CI 0,992–0,999). Z kolei wysokie wartości ciśnienia tętniczego okazały się niezależnym czynnikiem ryzyka w rejestrze kanadyjskim (OR 1,72; 95% CI 1,00–2,97) [11].

### Kontrapulsacja wewnątrzortalna

Zastosowanie IABP znacznie zwiększa częstość występowania dużych PK. W rejestrze GRACE [8] wykazano, że u chorych, u których zastosowano IABP, częstość dużych PK była o 14,5% większa (18,0 vs 3,5%), a ryzyko wystąpienia PK ponad 5-krotnie wyższe. Z kolei w badaniach REPLACE-1 i REPLACE-2 [16] PK występowały jeszcze częściej, bo o 23,1% (25,7 vs 2,6%), a ryzyko ich wystąpienia było blisko 13-krotnie wyższe (OR 12,95; 95% CI 5,96–28,14). Także w metaanalizie badań CURE i OASIS zastosowanie IABP istotnie zwiększało ryzyko wystąpienia dużego PK (OR 9,7; 95% CI 7,24–13,01) [13]. Znaczne zwiększenie częstości i ryzyka wystąpienia PK w tej grupie chorych za-

pewne wiąże się z dodatkowymi czynnikami, takimi jak: ciężki stan chorego, niskie ciśnienie tętnicze, długie utrzymywanie wklucia dotętniczego oraz konieczność przedłużonej, agresywnej terapii przeciwkrzepliwnej i przeciwplatekowej.

### Przebyte epizody krwawień

Przebyte krwawienie wiąże się z większą częstością występowania dużych PK. W rejestrze GRACE [8] u wszystkich chorych z OZW i dodatnim wywiadem krwawień duże PK występowały o 7,5% częściej (11,3 vs 3,8%) w porównaniu z chorymi bez krwawień w przeszłości, a ryzyko PK było blisko 3-krotnie wyższe (OR 2,83; 95% CI 1,94–4,13). Co ciekawe, największe ryzyko PK stwierdzono u chorych z rozpoznaniem UA (OR 3,92; 95% CI 2,01–7,66), a mniejsze u chorych ze STEMI (OR 2,37; 95% CI 1,18–4,77) i NSTEMI (OR 2,18; 95% CI,  $p = 0,014$ ).

### Farmakoterapia

Wdrożenie jakiegokolwiek formy leczenia OZW już samo w sobie stwarza ryzyko wystąpienia PK. Ryzyko to zależy od stosowanej farmakoterapii i metody leczenia. Leczenie fibrynolityczne zwiększa ryzyko PK o 43% (OR 1,43; 95% CI 1,14–1,78), a wykonanie pierwotnej PCI o 63% (OR 1,63; 95% CI 1,36–1,94). Z kolei zastosowanie jedynie leków z grupy inhibitorów receptora GP IIb/IIIa zwiększa ryzyko PK o 93% (OR 1,93; 95% CI 1,59–2,35), a łączne zastosowanie fibrynolityków i leków z grupy inhibitorów receptora GP IIb/IIIa blisko 2,4-krotnie (OR 2,38; 95% CI 1,69–3,35) [8]. Ryzyko wystąpienia PK jest zwiększone przez wiele innych czynników oraz zależne od stanu klinicznego chorych.

### Terapia przeciwplatekowa

Wpływ terapii kwasem acetylosalicylowym (ASA) na wystąpienie PK zależy od dawki. W metaanalizie 50 badań z randomizacją ( $n = 338\ 191$ ) analizowano PK związane z przyjmowaniem ASA < 100 mg, ASA > 100 mg, dipirydamolu, tienopirydyny, inhibitorów receptora GP IIb/IIIa. Małe dawki ASA i terapia dipirydamolem związane były z najniższym ryzykiem krwawienia (odpowiednio 3,6 i 6,7%), najwyższą częstość PK (44%) obserwowano przy leczeniu blokerami receptora GP IIb/IIIa. Dawki ASA  $\geq 100$  mg są przyczyną PK, a częstość ich występowania jest porównywalna jak podczas stosowania pochodnych tienopirydyny. W metaanalizie 4 badań klinicznych przyjmowanie ASA w porównaniu z placebo wiązało się z częstszym występowaniem PK (1,2 vs 0,9%) oraz z 40-procentowym wzrostem ryzyka wystąpienia poważnego krwawienia (OR 1,4; 95% CI 0,68–2,7) [20, 21].

### Podwójna terapia przeciwplatekowa

Stosowanie podwójnej terapii przeciwplatekowej (ASA i klopidoogrel) związane jest z częstszym występowaniem

PK w stosunku do leczenia samym ASA. W badaniu CURE [22] duże PK wystąpiły u 3,7 vs 2,7% chorych (OR 1,38; 95% CI 1,13–1,67), przy braku istotnej różnicy pomiędzy krwawieniami wymagającymi natychmiastowego leczenia. Ryzyko było związane ze wzrostem dawki ASA. Korzyści z zastosowania klopidoogrelu przewyższały ryzyko dużych powikłań krwotocznych. Leczenie 1000 osób pozwalało uniknąć 21 zgonów sercowo-naczyniowych, zawałów serca i udarów mózgu kosztem przetoczenia krwi dodatkowo 7 chorym oraz zagrożenia wystąpieniem groźnych dla życia krwawień u 4 osób. W badaniu CREDO [23] terapia skojarzona (ASA i klopidoogrel) w porównaniu z samym ASA była przyczyną wystąpienia dużych PK odpowiednio u 8,9 i 6,7% osób ( $p = 0,07$ ). W badaniu CARISMA [24] duże i umiarkowane PK występowały u 3,8% chorych leczonych ASA łącznie z klopidoogrelem wobec 2,5% leczonych jedynie ASA. Zależności takiej nie wykazano, analizując jedynie duże PK. Z kolei w dużej metaanalizie obejmującej ponad 91 tys. chorych wykazano, że podwójna terapia przeciwplatekowa wiąże się z prawie 2-krotnym wzrostem ryzyka dużych PK w porównaniu ze stosowaniem jedynie ASA (OR 1,80; 95% CI 1,40–2,30) [25].

### Potrójna terapia przeciwplatekowa

Dodanie do podwójnej terapii przeciwplatekowej blokerów receptora GP IIb/IIIa jest związane ze znacznym wzrostem ryzyka PK. W rejestrze GRACE [8] zastosowanie dodatkowo receptora GP IIb/IIIa wiązało się ze wzrostem ryzyka PK (OR 1,93; 95% CI 1,59–2,39). W badaniu ISAR-REACT [26, 27] w grupie chorych niskiego ryzyka podwójna terapia przeciwplatekowa w połączeniu z abciximabem wiązała się ze stosunkowo niewielkim wzrostem częstości dużych PK (1,1 vs 0,7%). Wśród chorych wysokiego ryzyka w badaniu ISAR-REACT 2 nie obserwowano istotnego wzrostu PK. Z kolei w badaniu PURSUIT [28] również wykazano stosunkowo niewielki wzrost częstości dużych PK po zastosowaniu eptifibatydu (10 vs 9,1%,  $p = 0,02$ ), z wyjątkiem krwotoków śródczaszkowych.

### Leczenie trombolityczne

W rejestrze GRACE [8] zastosowanie terapii trombolitycznej wiązało się ze wzrostem ryzyka wystąpienia dużego PK (OR 1,43; 95% CI 1,14–1,78). W klasyfikacjach TIMI i GUSTO służących do oceny PK po leczeniu fibrynolitycznym lub trombolitycznym krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego określane są jako ciężkie lub poważne. Częstość ich występowania wynosi 0,75% u chorych bez czynników ryzyka i wzrasta do 0,96, 1,32 i 2,17%, gdy występują 1, 2 lub 3 i więcej czynników ryzyka (wiek, niska masa ciała, nadciśnienie tętnicze, czas rozpoczęcia terapii). Występowanie PK zależy również od stosowanego leku. W badaniu GUSTO III ( $n = 15\ 059$ ) porównującym skuteczność reteplazy wo-



bec tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA) krwawienia wewnątrzczaszkowe wystąpiły odpowiednio u 0,87 i 0,91% chorych [29]. W badaniu ASSENT 2 [30] porównującym tenekteplazę z t-PA krwawienia wewnątrzczaszkowe wystąpiły odpowiednio u 0,93 i 0,94%, a duże krwawienia u 4,66 i 5,94% chorych ( $p = 0,0002$ ). W badaniu InTIME-II [31] porównującym lanoteplazę z t-PA krwawienia wewnątrzczaszkowe wystąpiły odpowiednio u 1,12 i 0,64% chorych ( $p = 0,004$ ).

### Angioplastyka torowana

Angioplastyka torowana polega na podaniu leku trombolitycznego i/lub blokera receptora GP IIb/IIIa, a następnie wykonaniu angioplastyki. W badaniu ATAMI [32] porównywano skuteczność kombinacji alteplazy i tirofibanu lub samego tirofibanu lub samego abciximabu (grupa kontrolna). Nie obserwowano istotnej różnicy w częstości występowania dużych i umiarkowanych PK (1,3 vs 1,2 vs 1,2%), a także małych krwawień (2 vs 1,9 vs 2,5%). W doniesieniach polskich autorów częstość występowania PK po PCI poprzedzonym podaniem aktywizacji i abciximabu zależała od obserwowanego w koronarografii przepływu TIMI. Duże i umiarkowane PK występowały u 0,0–4,1%, a małe u 12,2–18,8% chorych, jednak uzyskane wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej [33]. W metaanalizie 4 badań klinicznych ( $n = 725$ ) obserwowano wzrost liczby dużych PK w grupie PCI torowanej (9,5 vs 4,7%; OR 2,2;  $p = 0,007$ ) [34].

### Heparyna niefrakcjonowana

Najczęściej stosowanym lekiem przeciwkrzepliwym w praktyce lekarskiej jest UFH. Podczas terapii wymagana jest kontrola czasu aPTT i utrzymywanie go na poziomie 50–75 s. Wyższe wartości są związane ze wzrostem ryzyka PK bez zwiększenia korzyści terapeutycznych, natomiast czas aPTT < 50 s wiąże się słabym efektem przeciwzakrzepowym [35]. Efekt przeciwzakrzepowy ustępuje szybko i w ciągu doby po zaprzestaniu leczenia istnieje ryzyko ponownej aktywacji układu krzepnięcia. W analizie 6 badań oceniających krótkotrwałe leczenie UFH wobec placebo obserwowano poważne krwawienia odpowiednio u 1,1 i 0,5% z ilorazem szans na ich wystąpienie równym 2,3 (95% CI 0,97–5,4) [36].

### Heparyny drobnocząsteczkowe

Heparyny drobnocząsteczkowe są częściowo wydalone przez nerki, stąd konieczność redukcji dawki w przypadku ich niewydolności. W badaniu SYNERGY [37] duże PK oceniane wg kryteriów TIMI częściej występowały w grupie enoksaparyny w porównaniu z UFH (9,1 vs 7,6%), natomiast po zastosowaniu kryteriów GUSTO różnica stawała się nieistotna statystycznie (2,7 vs 2,2%). Liczba przetoczeń wynosiła odpowiednio 17

i 16%, ale wzrastała prawie 2-krotnie przy zamianie terapii z enoksaparyny na UHF w trakcie leczenia. W metaanalizie 6 badań nie odnotowano istotnych różnic w liczbie dużych krwawień pomiędzy enoksaparyną a UFH (3,9 vs 3,7%, OR 1,1; 95% CI 0,96–1,3) [38]. W analizie badań REPLACE-1 i REPLACE-2 [8] zastosowanie LMWH w ciągu 48 godzin przed PCI zwiększało liczbę dużych PK o ponad 60% (4,2 vs 2,7%; OR 1,56; 95% CI 1,01–2,41).

### Inhibitory czynnika Xa

Jedynym wybiórczym inhibitorem czynnika Xa dostępnym w praktyce klinicznej jest fondaparynuks. Jego zastosowanie zmniejsza liczbę PK w porównaniu z enoksaparyną. W badaniu OASIS-5 [39] duże krwawienia występowały rzadziej w grupie fondaparynuksu (2,2 vs 4,1%; HR 0,52; 95% CI 0,44–0,61), obserwowano jednak częstsze powstawanie skrzepin w cewnikach podczas procedur PCI.

### Leczenie doustnymi antykoagulantami

Antagoniści witaminy K nie są lekami rutynowo stosowanymi w leczeniu OZW. Najczęściej ich przyjmowanie wynika ze wskazań występujących przed OZW (migotanie przedsionków, sztuczna zastawka serca, problemy naczyniowe) i wiąże się ze wzrostem PK. W badaniu OASIS [40] stosowano warfarynę i ASA w ostrych incydentach niedokrwiennych. Duże i małe PK występowały istotnie częściej w grupie leczonej warfaryną. Ryzyko wystąpienia dużych krwawień w grupie warfaryny wynosiło 2,48 (95% CI 0,80–7,75), a małe krwawienia występowały odpowiednio u 14,2 i 2,6% chorych, z ryzykiem ich wystąpienia równym 5,46 (95% CI 1,93–15,5). W analizach rejestru CRUSADE [41], gdzie stosowano pełną terapię zalecaną dla OZW i kontynuowano doustne przyjmowanie warfaryny w domu, duże PK występowały u 11,9% osób leczonych warfaryną wobec 9,6% nieleczonych (OR 1,02; 95% CI 0,93–1,11), a konieczność transfuzji obserwowano odpowiednio u 13,2 i 9,0% (OR 1,09; 95% CI 1,0–1,19). Największe ryzyko dużych PK i transfuzji krwi wiązało się z dołączeniem do terapii warfaryną inhibitorem receptora GP IIb/IIIa (OR 1,88; 95% CI 1,44–23,38 i OR 1,42; 95% CI 1,08–1,87). Zwiększone ryzyko PK przy stosowaniu doustnych antykoagulantów występuje również w obserwacji odległej. Łączne stosowanie ASA i warfaryny w porównaniu z ASA zwiększa ryzyko dużych krwawień blisko 1,8-krotnie (OR 1,77; 95% CI 1,47–2,13) w czasie od 3 miesięcy do 5 lat [42]. W innym badaniu Buresly i wsp. [43] wykazali, że leczenie warfaryną wiąże się z 85-procentowym wzrostem ryzyka krwawień w porównaniu z samym ASA (OR 1,85; 95% CI 1,54–2,22), a kombinacja ASA i warfaryny z podobnym ryzykiem (OR 1,84; 95% CI 1,23–2,76).

## Podsumowanie

Współczesne leczenie OZW polega na walce z upływającym czasem. Stosowane metody leczenia sprządzają się do wczesnego wykonania zabiegu mechanicznego udrożnienia tętnicy dożawałowej lub – przy braku takiej możliwości – wdrożenia leczenia trombolitycznego. Powodzenie leczenia w dużym stopniu zależy od jak najwcześniejszego rozpoczęcia agresywnej terapii wspomagającej, już podczas pierwszego kontaktu chorego z fachowym personelem medycznym. Postęp, jaki dokonał się w strategii leczenia OZW, jak również poszerzenie zestawu stosowanych leków spowodowały zmniejszenie częstości występowania PK. Z drugiej strony, stosowanie wielu leków działających na różne mechanizmy krzepnięcia powoduje zwiększenie ryzyka PK. Znajomość czynników ryzyka PK i możliwych interakcji między nimi może poprawić efekty „netto” leczenia OZW.

## Piśmiennictwo

1. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 673-682.
2. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH i wsp. Enoxaparin versus unfractionated heparin as antithrombin therapy in patients receiving fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. Design and rationale for the Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute Myocardial Infarction Treatment-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 25 (EXTRACT-TIMI 25). *Am Heart J* 2005; 149: 217-226.
3. Rao SV, O'Grady K, Pieper KS i wsp. A comparison of the clinical impact of bleeding measured by two different classifications among patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 809-816.
4. Steinhubl SR, Kastrati A, Berger PB. Variation in the definitions of bleeding in clinical trials of patients with acute coronary syndromes and undergoing percutaneous coronary interventions and its impact on the apparent safety of antithrombotic drugs. *Am Heart J* 2007; 154: 3-11.
5. Serebruany VL, Atar D. Assessment of bleeding events in clinical trials – proposal of a new classification. *Am J Cardiol* 2007; 99: 288-290.
6. Manoukian SV, Voeltz MD, Eikelboom J i wsp. Bleeding complications in acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention: predictors, prognostic significance, and paradigms for reducing risk. *Clin Cardiol* 2007; 30: 1124-1134.
7. Rao SV. Implications of bleeding and blood transfusion in percutaneous coronary intervention. *Rev Cardiovasc Med* 2007; 8 (Suppl. 3): S18-26.
8. Moscucci M, Fox KA, Cannon CP i wsp. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2003; 24: 1815-1823.
9. Rao AK, Pratt C, Berke A i wsp. Thrombosis in myocardial infarction (TIMI) Trial phase 1: hemorrhagic manifestations changes in plasma fibrinogen and the fibrinolytic system in patients treated with recombinant tissue plasminogen activator and streptokinase. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 1-11.
10. Bovill EG, Termin ML, Stump DC i wsp. Hemorrhagic events during therapy with recombinant tissue-type plasminogen activator, heparin, aspirin for acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI), Phase II trial. *Ann Intern Med* 1991; 115: 256-265.
11. Segev A, Strauss BH, Tan M i wsp. Predictors and 1-year outcome of major bleeding in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: insights from the Canadian Acute Coronary Syndrome Registries. *Am Heart J* 2005; 150: 690-694.
12. Spencer FA, Moscucci M, Granger CB i wsp. GRACE Investigators. Does comorbidity account for the excess mortality in patients with major bleeding in acute myocardial infarction? *Circulation* 2007; 116: 2793-2801.
13. Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS i wsp. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006; 114: 774-782.
14. Rao SV, Kaul PR, Liao L i wsp. Association between bleeding, blood transfusion, and cost among patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2008; 155: 369-374.
15. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E i wsp. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005; 293: 2126-2130.
16. Nikolsky E, Mehran R, Dangas G i wsp. Development and validation of a prognostic risk score for major bleeding in patients undergoing percutaneous coronary intervention via the femoral approach. *Eur Heart J* 2007; 28: 1936-1945.
17. Reinecke H, Trey T, Wellmann J i wsp. Haemoglobin-related mortality in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 2003; 24: 2142-2150.
18. Aronson D, Suleiman M, Agmon Y i wsp. Changes in haemoglobin levels during hospital course and long-term outcome after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28: 1289-1296.
19. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S i wsp. The OASIS-5 Investigators. Efficacy and safety of fondaparinux compared to enoxaparin in 20 078 patients with acute coronary syndromes without ST segment elevation. *N Engl J Med* 2006; 354: 1464-1476.
20. Serebruany VL, Malinin AI, Eisert RM i wsp. Risk of bleeding complications with antiplatelet agents: meta-analysis of 338,191 patients enrolled in 50 randomized controlled trials. *Am J Hematol* 2004; 75: 40-47.
21. Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia ostrego zespołu wieńcowych bez uniesienia odcinka ST. *Kardiologia* 2007; 65: 901-970.
22. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR i wsp. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
23. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3<sup>rd</sup> i wsp.; the CREDO Investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2411-2420.
24. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W i wsp. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706-1717.
25. Bowry AD, Brookhart MA, Choudhry NK. Meta-analysis of the efficacy and safety of clopidogrel plus aspirin as compared to antiplatelet monotherapy for the prevention of vascular events. *Am J Cardiol* 2008; 101: 960-966.
26. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ i wsp. Intracoronary Stenting and Antithrombotic: Regimen Rapid Early Action for Coronary Treatment 2 (ISAR-REACT 2) Trial Investigators. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA* 2006; 295: 1531-1538.
27. Schühlen H, Kastrati A, Mehilli J i wsp. Abciximab and angiographic restenosis after coronary stent placement. Analysis of the angiographic substudy of ISAR-REACT – a double-blind, placebo-controlled, randomized trial evaluating abciximab in patients undergoing elective percutaneous coronary interventions after pretreatment with a high loading dose of clopidogrel. *Am Heart J* 2006; 151: 1248-1254.
28. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *N Engl J Med* 1998; 339: 436-443.
29. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 337: 1118-1123.
30. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT 2) Investigators. Single bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction. *Lancet* 1999; 354: 716-722.
31. InTIME-II investigators. Intravenous NPA for the treatment of inarcting myocardium early, InTIME-II, a double-blind comparison of single bolus lanoteplase vs accelerated alteplase for the treatment of patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000; 21: 2005-2013.
32. Peters S, Truemmel M, Koehler B. Facilitated PCI by combination fibrinolysis or upstream tirofiban in acute ST-segment elevation myocardial infarction: Results of the Alteplase and Tirofiban in Acute Myocardial Infarction (ATAMI) trial. *Int J Cardiol* 2008; 130: 235-240.
33. Dudek D, Dziewierz A, Rakowski T i wsp. Angiografic et clinical outcome after percutaneous coronary intervention following combined fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *Kardiologia* 2006; 64: 239-247.

34. Sinno MC, Khanal S, Al-Mallah MH i wsp. The efficacy and safety of combination glycoprotein IIb/IIIa inhibitors and reduced-dose thrombolytic therapy-facilitated percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am Heart J* 2007; 153: 579-586.
35. Granger CB, Hirsch J, Califf RM i wsp. Activated partial thromboplastin time and outcome after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results from the GUSTO-I trial. *Circulation* 1996; 93: 870-878.
36. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K i wsp. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet* 2000; 355: 1936-1942.
37. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM i wsp. Enoxaparin vs. unfractionated in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with a intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA* 2004; 292: 45-54.
38. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V i wsp. Efficiency and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. *JAMA* 2004; 292: 89-96.
39. MICHELANGELO OASIS 5 Steering Committee; Mehta SR, Yusuf S, Granger CB i wsp. Design et rationale MICHELANGELO Organization to Assess Strategies In Acute Ischemic Syndromes (OASIS) -5 trial program evaluating fondaparinux a synthetic factor Xa inhibitor, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2005; 150: 1107.
40. Anand SS, Yusuf S, Pogue J i wsp. Long-term oral anticoagulant therapy in patients with unstable angina or suspected non-Q-wave myocardial infarction: organization to assess strategies for ischemic syndromes (OASIS) pilot study results. *Circulation* 1998; 98: 1064-1070.
41. Wang TY, Chen AY, Peterson ED i wsp. Impact of home warfarin use on treatment patterns and bleeding complications for patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: observation from the CRUSADE quality improvement initiative. *Eur Heart J* 2008; 29: 1103-1109.
42. Andreotti F, Testa L, Biondi-Zoccai GG i wsp. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25,307 patients. *Eur Heart J* 2006; 27: 519-526.
43. Buresly K, Eisenberg MJ, Zhang X i wsp. Bleeding complications associated with combinations of aspirin, thienopyridine derivatives, and warfarin in elderly patients following acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2005; 165: 784-789.
44. Organisation to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS 2) Investigators. Effects of recombinant hirudin (lepirudin) compared with heparin on death, myocardial infarction, refractory angina and revascularization procedures in patients with acute myocardial ischaemia without ST elevation: a randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 429-438.
45. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs et Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina et non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 338: 1488-1497.
46. Bhatt DL, Roe MT, Peterson ED i wsp. Utilization of early invasive management strategies of high risk patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *JAMA* 2004; 292: 2096-2104.