

Charakterystyka kliniczna oraz leczenie pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi w szpitalach bez pracowni kardiologii inwazyjnej. Małopolski Rejestr Ostrego Zespołu Wieńcowego 2002–2003

Clinical characteristics and treatment strategies in patients with acute coronary syndromes in hospitals without an on-site invasive facility. The Registry of Acute Coronary Syndromes in the Malopolska Region 2002-2003

Dariusz Dudek¹, Zbigniew Siudak¹, Marcin Kuta², Waldemar Mielecki¹, Tomasz Rakowski¹, Artur Dziewierz¹, Dawid Giszterowicz¹, Jacek S. Dubiel¹

¹II Klinika Kardiologii, Instytut Kardiologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

²Specjalistyczny Szpital im. E. Szczeklika, Tarnów

Postępy w Kardiologii Interwencyjnej 2005; 1, 2: 97–106

Streszczenie

Wstęp: Ostre zespoły wieńcowe (ACS) dzielone są na podstawie zapisu elektrokardiograficznego na ACS z uniesieniem odcinka ST (STE ACS) oraz bez uniesień odcinka ST (NSTEMI ACS). Celem badania była charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentów z STE ACS i NSTEMI ACS, a także ocena stosowania aktualnych zaleceń i wytycznych w leczeniu ostrego zespołu wieńcowego w szpitalach rejonowych nieposiadających pracowni hemodynamicznych funkcjonujących w trybie 24-godzinny.

Metodyka: Analizowane dane pochodzą z Małopolskiego Rejestru Ostrego Zespołu Wieńcowego. W tworzeniu rejestru wzięło udział 29 szpitali, w tym 7 z Krakowa oraz 22 z terenu województwa małopolskiego. Dane zbierano od kwietnia 2002 r. do lutego 2003 r. Pacjentów podzielono na dwie grupy rozpoznania początkowego: NSTEMI ACS lub STE ACS.

Wyniki: Uzyskano dane o 2 382 pacjentach. U 45% (1 059 pacjentów) rozpoznano ostry zespół wieńcowy z uniesieniem odcinka ST (STE ACS), a u 55% (1 323 pacjentów) ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI ACS). W grupie STE ACS do pracowni hemodynamicznych przesyłanych było jedynie 13,9% chorych, w grupie NSTEMI ACS 14,4% ($p=NS$). Śmiertelność wewnątrzszpitalna pacjentów nieprzesyłanych do diagnostyki i leczenia inwazyjnego wyniosła odpowiednio 12% dla STE ACS i 1,9% dla NSTEMI ACS; $p<0,0001$. W grupie chorych z początkową diagnozą ostrego zespołu wieńcowego z uniesieniem odcinka ST pacjenci częściej otrzymywali blokery receptora IIb/IIIa (4% vs 0,7%; $p<0,0001$). Leczenie fibrynolityczne było stosowane jedynie u 20,7% wszystkich chorych z STE ACS.

Wnioski: Wśród pacjentów z rozpoznaniem ostrego zespołu wieńcowego ponad połowę stanowią pacjenci z NSTEMI ACS. Pomimo 24-godzinnej dostępności pracowni hemodynamicznych w Małopolsce nadal tylko niewielki procent pacjentów jest przesyłany w celu wykonania koronarografii lub angioplastyki wieńcowej ze współpracujących ośrodków powiatowych. Pacjenci leczeni zachowawczo i pozostający w szpitalach niedysponujących własną pracownią kardiologii inwazyjnej cechują się wysoką śmiertelnością. Konieczne wydaje się tworzenie sieci pomiędzy szpitalami nieposiadającymi pracowni hemodynamicznych a ośrodkiem referencyjnym, zapewniającym całodobowy dostęp do leczenia interwencyjnego oraz zwiększenie liczby przesyłanych pacjentów do leczenia zabiegowego, szczególnie w podgrupach wysokiego ryzyka powikłań w ostrym zespole wieńcowym.

Słowa kluczowe: ostry zespół wieńcowy, angioplastyka wieńcowa, zawał serca.

Adres do korespondencji/Corresponding author: dr n. med. Dariusz Dudek, II Klinika Kardiologii Collegium Medicum, Uniwersytetu Jagiellońskiego, ul. Kopernika 17, 31-501 Kraków, tel. +48 12 424 71 81, faks +48 12 424 71 84, e-mail: mcdudek@cyf-kr.edu.pl

Abstract

Introduction: Acute Coronary Syndromes (ACS) are divided, based on the ECG curve, into ST segment Elevation Acute Coronary Syndromes (STE ACS) and Non ST segment Elevation Acute Coronary Syndromes (NSTEMI ACS). The aim of this study was to assess clinical and demographic characteristics of the STE ACS and NSTEMI ACS patients as well as adherence to current ACS treatment guidelines in hospitals without an on-site invasive facility.

Methods: The analysed data come from the Registry of Acute Coronary Syndromes in the Malopolska Region. Twenty nine hospitals, 7 from the Krakow City and 22 from the Malopolska Region, took part in the registry. Data were gathered in between April 2002 and February 2003. Patients were divided according to the initial diagnosis: NSTEMI ACS or STE ACS.

Results: Data on 2382 patients were gathered. STE ACS was diagnosed in 45% (1059) of the patients, whereas NSTEMI ACS in 55% (1323 patients). An invasive approach was undertaken in 13,9% of STE ACS and 14,4% of NSTEMI ACS patients ($p=NS$). In-hospital mortality among the patients remaining in community hospitals for conservative treatment was 12% in STE ACS and 1,9% in NSTEMI ACS patients respectively ($p<0.0001$). STE ACS patients more frequently received GP IIb/IIIa inhibitors (4% vs 0,7%; $p<0.0001$). The lytic therapy was administered in only 20.7% of all STE ACS patients.

Conclusions: NSTEMI ACS patients account for more than half of all ACS patients. Despite the 24-hour availability of invasive treatment, only a small number of patients is transferred for invasive diagnostics and treatment. Patients with conservative treatment regimen, in community hospitals without an on-site invasive facility, experience high in-hospital mortality. It seems necessary to create networks of community hospitals cooperating with invasive facility centres which will eventually result in an increase of patients transferred for angiography. This should be beneficial in the subgroup of high risk ACS patients.

Key words: acute coronary syndrome, coronary angioplasty, myocardial infarction.

Wstęp

Pomimo złożonego patomechanizmu i prezentacji klinicznej ostre zespoły wieńcowe (ACS) możemy podzielić na podstawie zapisu elektrokardiograficznego na ACS z uniesieniami odcinka ST (STE ACS) oraz bez uniesień odcinka ST (NSTEMI ACS) [1, 12–14]. Charakterystyka kliniczna i stosowane strategie terapeutyczne u pacjentów z rozpoznaniem ACS zostały w szczególności sposób uwidocznione w licznych międzynarodowych i narodowych badaniach klinicznych oraz rejestrach ostrego zespołu wieńcowego [2–11, 17, 18, 21]. Ze względu na niejednorodny charakter ostrego zespołu wieńcowego (w szczególności w grupie pacjentów z NSTEMI ACS) trudno było ustalić jednoznaczny tryb postępowania i leczenia. Okazało się, że stosowane strategie terapeutyczne w ACS w różnych krajach, a nawet w ich obrębie, różnią się znacznie od siebie [11, 15, 16]. W celu wyznaczenia jednolitych standardów postępowania leczniczego, Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC), także w porozumieniu z *American College of Cardiology* oraz *American Heart Association*, wprowadzało wytyczne dotyczące postępowania z chorymi, u których rozpoznano ostry zespół wieńcowy, dzieląc chorych na dwie podgrupy: STE ACS i NSTEMI ACS [12–14, 19, 20]. Ostatnie obserwacje są jednak dalekie od entuzjazmu w kwestii praktycznego stosowania aktualnych wytycznych w codziennej praktyce klinicznej, a kluczowe znaczenie zdają się mieć lokalne czynniki wpływające na postępowanie terapeutyczne oraz hospitalizację [16]. Celem tego badania była charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentów z STE ACS i NSTEMI ACS leczo-

nych w Małopolsce, a także ocena zastosowania zaleceń i wytycznych ESC w leczeniu ostrego zespołu wieńcowego w szpitalach rejonowych w Małopolsce, nieposiadających pracowni hemodynamiki funkcjonujących w trybie 24-godzinny.

Metodyka

Wszystkie analizowane dane o pacjentach pochodzą z Małopolskiego Rejestru Ostrego Zespołu Wieńcowego [23]. W tworzeniu rejestru wzięło udział 29 szpitali, 7 z Krakowa (szpitale: im. Bonifratrów, im. Dietla, im. Narutowicza, im. Rydygiera, im. Żeromskiego, Szpital Kolejowy oraz NZOZ w Nowej Hucie), a także 22 z terenu województwa małopolskiego (Bochnia, Brzesko, Chrzanów, Dąbrowa Tarnowska, Gorlice, Krynica Zdrój, Limanowa, Miechów, Myślenice, Nowy Sącz, Nowy Targ, Olkusz, Oświęcim, Proszowice, Rabka, Sucha Beskidzka, Szczyrzyc, Tuchów, Wadowice, Zakopane oraz Szpitale im. Szczeklika i im. św. Łukasza z Tarnową). Do badania włączeni zostali pacjenci hospitalizowani w wyżej wymienionych szpitalach zarówno na oddziałach kardiologicznych, internistycznych o profilu kardiologicznym, jak i internistycznych. W badaniu nie uczestniczyły kliniki Instytutu Kardiologii w Krakowie, w których działają pracownie Zakładu Hemodynamiki i Angiokardiografii CM UJ dla całodobowego leczenia ostrego zespołu wieńcowego.

Ostatecznie uzyskano dane o 2 382 pacjentach ze wstępnym rozpoznaniem ostrego zespołu wieńcowego hospitalizowanych od kwietnia 2002 r. do lutego 2003 r. (10 miesięcy). Średni czas uczestnictwa każde-

go ze szpitali w rejestrze wyniósł 6 miesięcy. Dane potrzebne do stworzenia rejestru zbierano za pomocą ankiety zawierającej pytania, dotyczące charakterystyki klinicznej i demograficznej pacjenta, zastosowanego leczenia oraz wyników badań dodatkowych wykonywanych w trakcie hospitalizacji. Na podstawie wszystkich dostępnych danych wypełniający ankietę lekarz był zobowiązany do ustalenia ostatecznego rozpoznania klinicznego, z jakim pacjent został wypisany ze szpitala, a więc zazwyczaj po kilku dniach hospitalizacji, mając do wyboru następujące możliwości: zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI), zawał mięśnia sercowego z nowym blokiem lewej odnogi pęczka Hisa (LBBB), ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST i bez wzrostu markerów martwicy mięśnia sercowego (UA), ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST ze wzrostem markerów martwicy mięśnia sercowego (NSTEMI), stabilna choroba niedokrwienna serca (SChNS), dolegliwości o charakterze pozasercowym. Do rejestru zostali zakwalifikowani wszyscy pacjenci przyjęci do szpitala, u których na podstawie wstępnych objawów klinicznych rozpoznano ostry zespół wieńcowy. Kierując się analizą zapisu EKG pacjentów podzielono na dwie grupy rozpoznania początkowego: ostry zespół wieńcowy z uniesieniem odcinka ST lub ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST.

Dane demograficzne, obserwację szpitalną oraz zastosowane leczenie przedstawiono dla wszystkich pacjentów, zarówno tych przesyłanych do ośrodka kardiologii interwencyjnej, jak i pozostających w szpitalu rejonowym. Dane dotyczące śmiertelności wewnątrzszpitalnej dotyczą pacjentów leczonych zachowawczo.

Za wiarygodne markery uszkodzenia mięśnia sercowego uznano podwyższone wartości troponiny T (>0,1 ng/ml) lub troponiny I (powyżej normy lokalnego laboratorium diagnostycznego) oraz frakcji MB kinazy kreatyninowej – CK-MB (>6% całkowitej kinazy kreatyninowej-CK) w surowicy krwi.

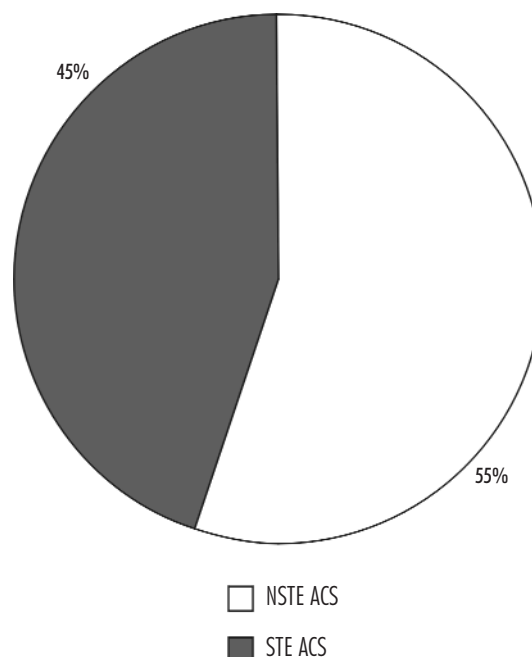
Analiza statystyczna

Analizę statystyczną uzyskanych danych ciągłych przeprowadzono za pomocą testów t-Studenta, natomiast danych parametrycznych za pomocą testów chi². Za różnice znamienne statystycznie przyjęto wartości $p < 0,05$.

Wyniki

Rozpoznanie początkowe

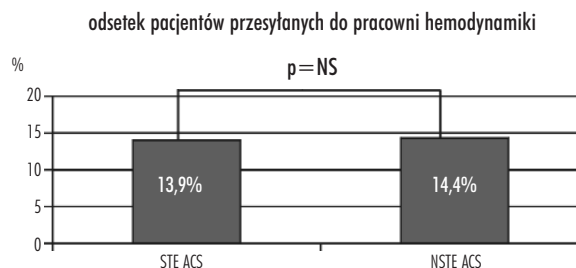
Rejestr wszystkich danych o 2 382 pacjentach z rozpoznaniem ostrego zespołu wieńcowego, podzielono według rozpoznania początkowego. U 45% (1 059 pacjentów) rozpoznano ostry zespół wieńcowy z uniesieniem odcinka ST (STE ACS), a u 55% (1 323 pacjentów)



STE ACS – ostry zespół wieńcowy z uniesieniem odcinka ST; NSTEMI ACS – ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST
STE ACS – ST Elevation Acute Coronary Syndrome; NSTEMI ACS – Non ST Elevation Acute Coronary Syndrome

Ryc. 1. Podział pacjentów Małopolskiego Rejestru Ostrego Zespołu Wieńcowego na podgrupy STE ACS i NSTEMI ACS według rozpoznania początkowego

Fig. 1. ACS patients divided according to the initial diagnosis of STE ACS or NSTEMI ACS



STE ACS – ostry zespół wieńcowy z uniesieniem odcinka ST; NSTEMI ACS – ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST
STE ACS – ST Elevation Acute Coronary Syndrome; NSTEMI ACS – Non ST Elevation Acute Coronary Syndrome

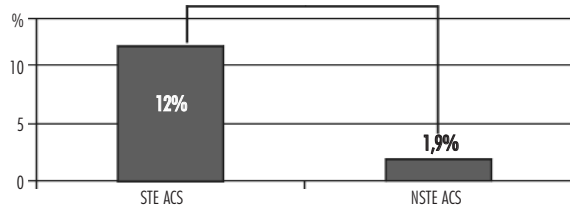
Ryc. 2. Rozpoznanie początkowe. Procent pacjentów przesyłanych do pracowni hemodynamiki w podgrupach STE ACS i NSTEMI ACS

Fig. 2. Initial diagnosis. STE ACS and NSTEMI ACS patients transferred to invasive facility centres for angiography

ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI ACS) – ryc. 1. W grupie STE ACS do pracowni hemodynamiki przesyłanych było 13,9% chorych, w grupie NSTEMI ACS 14,4% ($p = NS$) – ryc. 2. Śmiertelność wewnątrzszpitalna pacjentów nieprzesyłanych do diagno-

śmiertelność wśród pacjentów pozostających w szpitalu rejonowym

p=0,0001



STE ACS – ostry zespół wieńcowy z uniesieniem odcinka ST; NSTEMI ACS – ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST

STE ACS – ST Elevation Acute Coronary Syndrome; NSTEMI ACS – Non ST Elevation Acute Coronary Syndrome

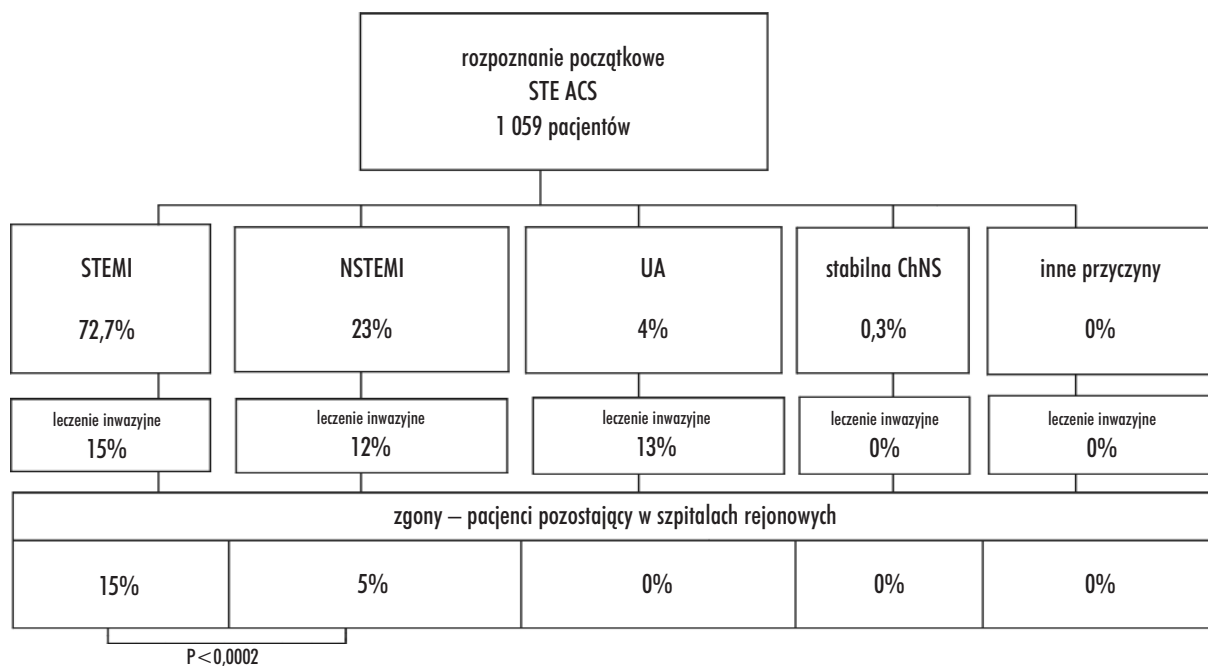
Ryc. 3. Rozpoznanie początkowe. Śmiertelność wewnątrzszpitalna wśród pacjentów pozostających w szpitalu rejonowym w podgrupach STE ACS i NSTEMI ACS

Fig. 3. Initial diagnosis. In-hospital mortality among STE ACS and NSTEMI ACS patients remaining in hospitals without an on-site invasive facility

styki i leczenia inwazyjnego wyniosła odpowiednio 12% dla STE ACS i 1,9% dla NSTEMI ACS; p<0,0001 – ryc. 3.

Rozpoznanie początkowe w odniesieniu do rozpoznania końcowego

Spośród 1 059 pacjentów ze wstępną diagnozą STE ACS, u 72,7% potwierdzono ostatecznie rozpoznanie STEMI, natomiast u 27% chorych NSTEMI ACS (ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST z podwyższonymi markerami martwicy mięśnia sercowego – NSTEMI 23% i ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST bez podwyższonych markerów martwicy mięśnia sercowego – UA 4%). Podobna liczba chorych była przesyłana do pracowni hemodynamiki z grup pacjentów z rozpoznaniem końcowym STEMI 15%, NSTEMI 12% oraz UA 13%. Najwięcej zgonów wśród pacjentów nieprzesyłanych do pracowni hemodynamiki zanotowano w grupie rozpoznania końcowego STEMI – 15%, znamienne mniejszą w grupie NSTEMI 5% (p=0,0002), w pozostałych grupach chorych nie zaobserwowano zgonów wewnątrzszpitalnych (ryc. 4.).



STEMI – zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST; NSTEMI – ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST z podwyższonymi markerami martwicy mięśnia sercowego; UA – ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST bez wzrostu markerów martwicy mięśnia sercowego; stabilna ChNS – stabilna choroba niedokrwienna serca

STEMI – ST Elevation Myocardial Infarction; NSTEMI – Non ST Elevation Myocardial Infarction; UA – unstable angina without cardiac necrosis markers; stabilna ChNS – stable coronary artery disease

Ryc. 4. Rozpoznania końcowe przy wypisie wśród pacjentów, u których początkowo rozpoznano STE ACS. Odsetek pacjentów przesyłanych do pracowni hemodynamiki oraz śmiertelność wśród pacjentów pozostających w szpitalu rejonowym

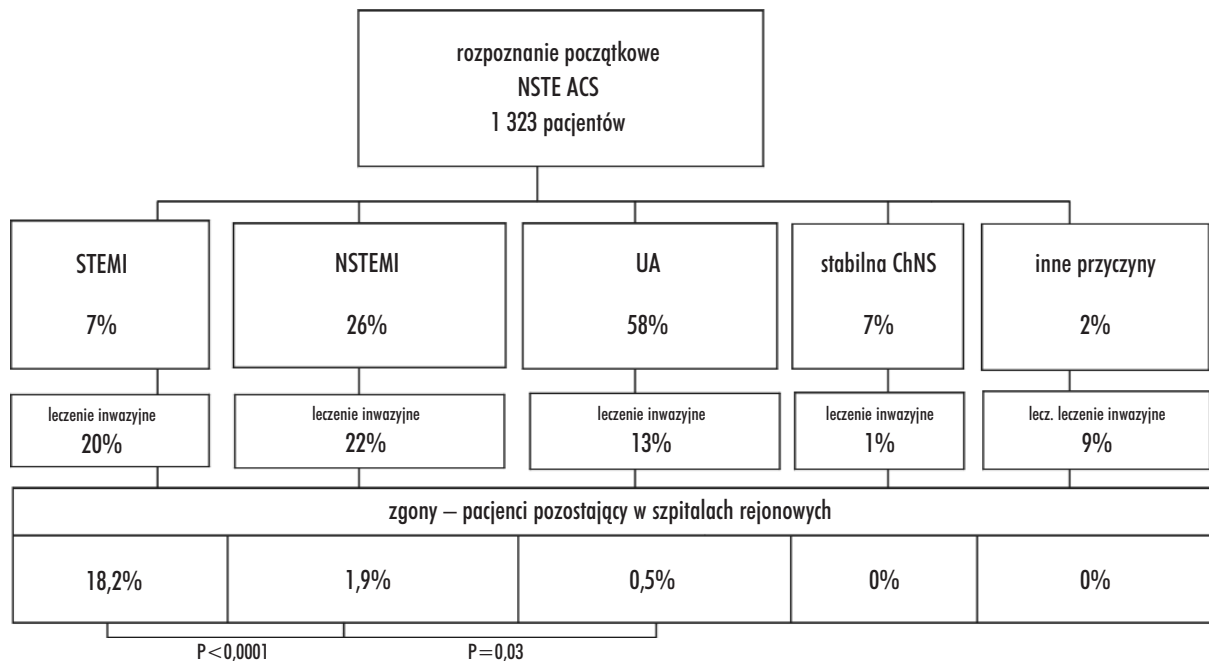
Fig. 4. Final diagnosis at discharge among patients initially diagnosed with STE ACS. Percentage of patients transferred for invasive treatment and in-hospital mortality among those remaining in community hospitals

Natomiast spośród 1 323 pacjentów z wyjściowym rozpoznaniem NSTEMI ACS u 58% rozpoznano ostatecznie ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST i bez wzrostu poziomu markerów martwicy mięśnia sercowego (NSTEMI), natomiast u 26% ostry zespół wieńcowy z podwyższonymi poziomami markerów martwicy mięśnia sercowego (UA). U kolejnych 7% chorych zdiagnozowano ostatecznie zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI). Stabilną chorobę niedokrwienną serca potwierdzono u 7% chorych, a przyczyny dolegliwości inne niż pochodzenia sercowego u 2%. Odpowiednio 20% pacjentów z diagnozą ostateczną STEMI, 22% NSTEMI i 13% z UA było przesyłanych do ośrodka kardiologii inwazyjnej. Największą śmiertelnością wśród pozostających w szpitalu rejonowym charakteryzowali się pacjenci z końcowym rozpoznaniem STEMI – 18,2% (ryc. 5.).

Charakterystyka demograficzna

W tab. 1. umieszczono charakterystykę demograficzną grup z rozpoznaniem początkowym STE ACS

i NSTEMI ACS dla wszystkich 2 382 pacjentów. Płeć męska stanowiła w obu grupach podobny odsetek wszystkich pacjentów (STE ACS – 62,5% vs NSTEMI ACS – 58,5%; $p=NS$). Większość cech opisujących dane demograficzne i wywiad chorobowy występowało z różnymi częstościami. Wśród pacjentów NSTEMI ACS zmiennie częściej występowały: choroba niedokrwienna serca w wywiadach, przebyte zawał serca, przebyte zabiegi angioplastyki wieńcowej (PCI) oraz pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) w wywiadach, ponadto częstsze były nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki lipidowej oraz dodatni wywiad rodzinny w kierunku choroby niedokrwiennej serca. Natomiast chorzy ze wstępnym rozpoznaniem STE ACS byli starsi ($67,7 \pm 11,7$ vs $65,4 \pm 11,5$; $p < 0,0001$), z niższym współczynnikiem masy ciała (BMI) STE ACS – $26,3 \pm 4,0$ vs NSTEMI ACS – $27,1 \pm 4,5$; $p < 0,0001$. Częściej występował u nich w wywiadach przebyte udar mózgu, a także częściej palili papierosy.



STEMI – zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST; NSTEMI – ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST z podwyższonymi markerami martwicy mięśnia sercowego; UA – ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST bez wzrostu markerów martwicy mięśnia sercowego; stabilna ChNS – stabilna choroba niedokrwiennej serca

STEMI – ST Elevation Myocardial Infarction; NSTEMI – Non ST Elevation Myocardial Infarction; UA – unstable angina without cardiac necrosis markers; stabilna ChNS – stable coronary artery disease

Ryc. 5. Rozpoznania końcowe przy wypisie wśród pacjentów, u których początkowo rozpoznano NSTEMI ACS. Odsetek pacjentów przesyłanych do pracowni hemodynamiki oraz śmiertelność wśród pacjentów pozostających w szpitalu rejonowym

Fig. 5. Final diagnosis at discharge among patients initially diagnosed with NSTEMI ACS. Percentage of patients transferred for invasive treatment and in-hospital mortality among those remaining in community hospitals

Tabela 1. Charakterystyka demograficzna wszystkich 2 382 pacjentów z rozpoznaniem początkowym ACS w podziale na grupy STE ACS i NSTEMI ACS
Table 1. Baseline characteristics of all 2382 patients with initial ACS diagnosis (STEMI ACS and NSTEMI ACS subgroups comparison)

| | STEMI ACS | NSTEMI ACS | P= |
|--------------------------------|-----------|------------|---------|
| wiek | 67,7±11,7 | 65,4±11,5 | <0,0001 |
| pleć (M) | 62,5% | 58,5% | NS |
| BMI | 26,3±4,0 | 27,1±4,5 | <0,0001 |
| ChNS w wywiadach | 60,1% | 80,3% | <0,0001 |
| zawał serca w wywiadach | 22,9% | 37,5% | <0,0001 |
| niewydolność krążenia | 19,2% | 21% | NS |
| PCI w wywiadach | 2,3% | 7,1% | <0,0001 |
| CABG w wywiadach | 0,8% | 3,6% | <0,0001 |
| udar mózgu w wywiadach | 7,1% | 4,5% | 0,006 |
| cukrzyca | 24% | 22,2% | NS |
| nadciśnienie tętnicze | 67,7% | 78,8% | <0,0001 |
| niewydolność nerek w wywiadach | 5,1% | 4,5% | NS |
| nikotynizm | 31,1% | 26,5% | 0,01 |
| dyslipidemia | 32% | 46,1% | <0,0001 |
| dodatni wywiad rodzinny | 22,7% | 27,5% | 0,007 |

M – mężczyźni; BMI – współczynnik masy ciała; ChNS – choroba niedokrwienna serca;

PCI – przeszkońska interwencja wieńcowa; CABG – operacja pomostowania aortalno-wieńcowego; STE ACS – ostry zespół wieńcowy z uniesieniem odcinka ST;

NSTEMI ACS – ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST

M – male; BMI – body mass index; ChNS – coronary artery disease; PCI – percutaneous coronary intervention; CABG – coronary artery bypass graft surgery; STE ACS – ST Elevation Acute Coronary Syndrome;

NSTEMI ACS – Non ST Elevation Acute Coronary Syndrome

Tabela 2. Dane kliniczne dotyczące wydolności układu krążenia przy przyjęciu u pacjentów z ACS w podziale na podgrupy rozpoznania początkowego STE ACS i NSTEMI ACS

Table 2. Clinical data on admission in ACS patients divided into STEI ACS and NSTEMI ACS subgroups

| | STEMI ACS | NSTEMI ACS | P= |
|-----------------------------|-----------|------------|---------|
| częstość akcji serca | 83±23 | 82±20 | NS |
| ciśnienie skurczowe mm Hg | 140±33 | 148±26 | <0,0001 |
| ciśnienie rozkurczowe mm Hg | 85±20 | 89±14 | <0,0001 |
| Klasa Killip 4 | 7,4% | 1,9% | <0,0001 |
| Klasa Killip 3 | 13,9% | 9% | 0,0004 |
| Klasa Killip 2 | 29,6% | 24,4% | 0,008 |
| Klasa Killip 1 | 49,1% | 64,7% | <0,0001 |
| typowy ból dusznicowy | 93% | 94,1% | NS |
| ból nietypowy | 7% | 5,9% | NS |

mm Hg – milimetry słupa rtęci; STE ACS – ostry zespół wieńcowy z uniesieniem odcinka ST; NSTEMI ACS – ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST

mm Hg – millimetres of mercury; STE ACS – ST Elevation Acute Coronary Syndrome; NSTEMI ACS – Non ST Elevation Acute Coronary Syndrome

Dane kliniczne dotyczące układu krążenia przy przyjęciu

Pacjenci z grupy NSTEMI ACS przy przyjęciu mieli statystycznie istotnie wyższe ciśnienie tętnicze krwi zarówno skurczowe (148±26 vs 140±33; $p<0,0001$), jak i rozkurczowe (89±14 vs 85±20; $p<0,0001$). Klasę wydolności krążenia Killip 4 stwierdzono u 7,4% STEI ACS w porównaniu do 1,9% NSTEMI ACS ($p<0,0001$) – tab. 2.

Zastosowane leczenie

Niezależnie od rozpoznania początkowego STEI ACS lub NSTEMI ACS równie często stosowano w obu grupach heparyny (81,6% vs 82,6%, $p=NS$), leki hipolipemiczne (65,6% vs 67,4%, $p=NS$), digoksynę (6,1% vs 5,1%, $p=NS$) oraz kwas acetylosalicylowy (92,3% vs 91,7%, $p=NS$). Nitraty podawane dożylnie, β -adrenolityki, an-

tagonistów wapnia, tienopirydyny, heparyny drobnocząsteczkowe oraz inhibitory konwertazy angiotensynowej stosowano zamiennie częściej w grupie pacjentów z wyjściowym rozpoznaniem NSTEMI ACS. Natomiast w grupie chorych z początkową diagnozą ostrego zespołu wieńcowego z uniesieniem odcinka ST chorzy częściej otrzymywali blokery receptora IIb/IIIa (4% vs 0,7%; $p < 0,0001$) oraz diuretyki (tab. 3.). Fibrynolityki były stosowane u 20,7% wszystkich chorych z STE ACS.

Omówienie

Porównanie rejestrów

W tab. 4. zamieszczono porównanie Małopolskiego Rejestru Ostrego Zespołu Wieńcowego do dwóch innych rejestrów: Euro Heart Survey ACS oraz GRACE [2–5]. Ostre zespoły wieńcowe bez uniesienia odcinka ST zostały potwierdzone u ponad połowy pacjentów w tych rejestrach. Stwierdziliśmy także podobną częstość występowania

NSTEMI ACS w Małopolsce w porównaniu do rejestru europejskiego, gdzie stanowią one nieco ponad połowę rozpoznanych wyjściowych. W rejestrze GRACE, w którym uczestniczyły kraje z Europy, Australii, Nowej Zelandii oraz Stany Zjednoczone Ameryki, wyjściową diagnozą NSTEMI ACS rozpoznawano u prawie 2/3 pacjentów. Być może wiąże się to z różnymi algorytmami postępowania w Europie oraz w krajach pozaeuropejskich. Warto w tym momencie zadać sobie pytanie, na ile reprezentatywne i uniwersalne jest tworzenie rejestrów globalnych. Wiemy, że strategie leczenia mogą różnić się w obrębie jednego kraju, nie mówiąc już o kontynencie czy całym świecie [15, 16]. Pamiętać należy o różnicach rasowych, kulturowych, uwarunkowaniach klimatycznych, a przede wszystkim o dostępie i strukturze opieki zdrowotnej w danym kraju. Dla codziennej praktyki w Polsce wygodniejsze wydaje się korzystanie z wiedzy o chorobowości i sposobie leczenia populacji homogenicznej, takiej, jaką z pewnością jest 3,2-milionowa populacja Małopolski.

Tabela 3. Leczenie pacjentów w podziale na podgrupy STE ACS i NSTEMI ACS wg rozpoznania początkowego

Table 3. Treatment in STE ACS and NSTEMI ACS patients - initial diagnosis

| Leczenie | STE ACS | NSTEMI ACS | p= |
|---------------------|---------|------------|---------|
| nitraty i.v. | 58,9% | 63,4% | 0,03 |
| β-adrenolityki | 71,3% | 77,6% | 0,0005 |
| antagoniści wapnia | 9,4% | 16,7% | <0,0001 |
| ASA | 92,3% | 91,7% | NS |
| tienopirydyny | 30,5% | 44,4% | <0,0001 |
| heparyny | 81,6% | 82,6% | NS |
| LMWH | 62,7% | 67,4% | 0,02 |
| GP IIb/IIIa | 4% | 0,7% | <0,0001 |
| fibrynoliza | 20,7% | 1,4% | <0,0001 |
| diuretyk | 41,9% | 37,1% | 0,02 |
| digoksyna | 6,1% | 5,1% | NS |
| ACEI | 64,1% | 76,6% | <0,0001 |
| leki hipolipemiczne | 65,6% | 67,4% | NS |

ASA – kwas acetylosalicylowy; LMWH – heparyny drobnocząsteczkowe; ACEI – inhibitory enzymu konwertazy angiotensynowej; GP IIb/IIIa – blokery receptora glikoproteiny IIb/IIIa; STE ACS – ostry zespół wieńcowy z uniesieniem odcinka ST; NSTEMI ACS – ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST

ASA – acetylsalicylic acid; LMWH – low molecular weight heparins; ACEI – angiotensin converting enzymes inhibitors; GP IIb/IIIa – glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors; STE ACS – ST Elevation Acute Coronary Syndrome; NSTEMI ACS – Non ST Elevation Acute Coronary Syndrome

Tabela 4. Podstawowe dane o trzech rejestrach: Euro Heart Survey ACS, GRACE oraz Małopolski Rejestr Ostrego Zespołu Wieńcowego wraz z odsetkami pacjentów z rozpoznaniem STE ACS oraz NSTEMI ACS

Table 4. The comparison of three registries: Euro Heart Survey ACS, GRACE and the Registry of Acute Coronary Syndromes in the Malopolska Region

| | Liczba pacjentów | Liczba krajów | Liczba szpitali | Czas trwania | STE ACS | NSTEMI ACS |
|------------------------|------------------|---------------|-----------------|----------------------------------|---------|------------|
| Euro Heart Survey ACS | 10 484 | 25 | 103 | wrzesień 2000 – maj 2001 | 42,3% | 51,2% |
| GRACE | 11 543 | 14 | 95 | kwiecień 1999 – grudzień 2000 | 30% | 63% |
| Małopolski Rejestr ACS | 2 382 | 1 | 29 | kwiecień 2002 – luty 2003 | 45% | 55% |

Rejestr w Małopolsce

Pomimo 24-godzinnej dostępności pracowni hemodynamicznych w Małopolsce zaledwie co siódmy pacjent z rozpoznaniem ostrego zespołu wieńcowego jest przesyłany do pracowni hemodynamiki celem wykonania koronarografii oraz ewentualnie angioplastyki wieńcowej. W geograficznie bliższym badaniu Euro Heart Survey ACS co drugi pacjent z ACS miał wykonaną koronarografię. Wynika z tego, że wytyczne ESC, którego Polska jest członkiem, nie są w Polsce (Małopolsce) respektowane.

Przezkórna interwencja wieńcowa w świeżym zawale mięśnia sercowego wydaje się potwierdzoną i skuteczną metodą przywracania perfuzji miokardium, z czym wiąże się korzystniejsze rokowanie odległe, w porównaniu do klasycznego leczenia fibrynolitycznego, co potwierdzają liczne metaanalizy oraz badania kliniczne, m.in. PRAGUE1 i DANAMI2 [25–28]. Pomimo funkcjonowania w województwie małopolskim programu interwencyjnego leczenia zawału mięśnia sercowego i obiecujących wyników programu torowanej PCI [22], większość pacjentów z rozpoznaniem STE ACS nie trafia do pracowni hemodynamiki. Wbrew wytycznym, pacjenci ci pozostają w szpitalach rejonowych, nie są leczeni interwencyjnie i prawdopodobnie dlatego w tej grupie chorych obserwujemy wysoką śmiertelność (12%). Szczególnie pacjenci wysokiego ryzyka w zawale serca powinni być transportowani do leczenia inwazyjnego, ze względu na ich wysoką śmiertelność. Obecnie, ze względu na brak wystarczającej liczby pracowni hemodynamicznych w rejonach oddalonych od Krakowa, gdy spodziewany czas od pierwszego kontaktu medycznego do wykonania zabiegu przezskórnej interwencji wieńcowej wynosi ponad 90 minut, pacjenci transportowani są do Krakowa po wstępnym leczeniu litycznym. W obecnie toczącym się randomizowanym badaniu CARESS in AMI (również w Małopolsce) w zawale serca grupę wysokiego ryzyka spełniającą kryteria włączenia zdefiniowano jako chorych z zawałem serca z sumą uniesień lub obniżek odcinka ST > 15 mm, świeży blok lewej odnogi pęczka Hisa lub przebyty uprzednio zawał mięśnia sercowego, lub objawy niewydolności krążenia w klasie Killip ≥ 2 przy przyjęciu, lub czynność kurczliwą lewej komory $\leq 40\%$ w wyjściowym badaniu echokardiograficznym [24]. Wydaje się obecnie, iż pozostawienie takiej grupy chorych jedynie do leczenia zachowawczego przy użyciu streptokinazy nie gwarantuje optymalnego sposobu leczenia zawału serca według wytycznych ESC [13]. Z Rejestru wynika, że jakimkolwiek leczeniu reperfuzyjnemu poddawanych jest w Małopolsce ok. 1/3 pacjentów z rozpoznaniem STE ACS (20,7% fibrynoliza, 13,9% koronarografii/PCI). Oznacza to, iż 2/3 pacjentów leczonych w szpitalach rejonowych nie ma zapew-

nionego skutecznego w świetle aktualnych wytycznych leczenia reperfuzyjnego. Warto zadać pytanie, dlaczego tak mały odsetek chorych otrzymał leczenie fibrynolityczne, jeśli nie zostali oni zgłoszeni do leczenia interwencyjnego. W badaniu Euro Heart Survey ACS na pytanie, dlaczego nie zlecono jakiegokolwiek formy leczenia reperfuzyjnego lekarze najczęściej odpowiadali, że nie było takich wskazań, co jednak logicznie nie implikuje faktu, że istniały przeciwwskazania [2]. Przeciwwskazania mogły dotyczyć pacjentów z dolegliwościami bólowymi powyżej 12 godzin, starszych, we wstrząsie, z podwyższonym ryzykiem krwawienia.

Wyniki ostatnich badań potwierdzają zasadność i celowość diagnostyki inwazyjnej wśród pacjentów z rozpoznaniem NSTEMI ACS. Badania RITA 3, FRISC II oraz TACTICS-TIMI 18 potwierdzają wyższość postępowania inwazyjnego w stosunku do zachowawczego u pacjentów z NSTEMI ACS w szczególności wysokiego ryzyka [29–31]. W badaniu RITA 3 w grupie pacjentów zrandomizowanych do leczenia interwencyjnego rewaskularyzacja wieńcowa (przezkórna interwencja wieńcowa lub zabieg pomostowania aortalno-wieńcowego) była wykonana u 44% chorych, a w grupie zachowawczej u 10% (PCI 33% vs 7% odpowiednio). Natomiast w badaniu FRISC II w ramieniu interwencyjnym rewaskularyzacji było poddanych 71% pacjentów w porównaniu do 9% ramienia zachowawczego. Wszystkie procenty dotyczą zabiegów wykonywanych przy pierwszym przyjęciu chorego. Oba te badania potwierdzają, że nowoczesna strategia leczenia inwazyjnego, poprzedzona odpowiednią terapią przeciwzakrzepową i zapobiegającą niedokrwieniu mięśnia sercowego wśród pacjentów z grup wysokiego ryzyka NSTEMI ACS zmniejsza śmiertelność, ryzyko wystąpienia zawału serca, objawy duszniczy bolesnej oraz liczbę kolejnych hospitalizacji w porównaniu do leczenia zachowawczego [30].

W Rejestrze Małopolskim w grupie NSTEMI ACS do diagnostyki inwazyjnej tętnic wieńcowych przesyłani są głównie pacjenci z grup wysokiego ryzyka, ocenianego na podstawie TIMI Risk Score [23]. Niepokojąca jest jednak prawie 2-% śmiertelność wewnątrzszpitalna w grupie pacjentów NSTEMI ACS, pozostających w szpitalach rejonowych, a więc wśród tych, którzy stanowią grupę chorych mniejszego ryzyka. Co więcej, w grupie pacjentów wysokiego ryzyka (TIMI Risk Score 5–7 punktów, dodatnie markery martwicy mięśnia sercowego), którzy nie zostali przesłani do diagnostyki inwazyjnej tętnic wieńcowych śmiertelność wewnątrzszpitalna wynosi 4,1% [23]. Zgodnie z wytycznymi chorzy wysokiego ryzyka powinni być bezwzględnie poddawani koronarografii oraz ewentualnie interwencji wieńcowej także w osłonie blokerów receptora płytkowego IIb/IIIa [14, 19]. Tymczasem zastosowanie blokera IIb/IIIa wśród pacjen-

tów NSTE ACS transportowanych do pracowni hemodynamiki wyniosło zaledwie 1,5% [23].

Kolejną kwestią wartą uwagi jest trafność pierwszej diagnozy przy przyjęciu. Szczególnie niepokojący jest fakt nierozpoznania STEMI u 7% pacjentów z wyjściowym rozpoznaniem NSTE ACS, co w efekcie wiąże się z bardzo wysoką śmiertelnością w tej podgrupie chorych (18,2%). Natomiast wśród chorych z rozpoznaniem wyjściowym STE ACS znakomita większość jest wypisywana z rozpoznaniem STEMI. Jedynie u 27% rozpoznano jednak ostatecznie NSTE ACS. Być może u tych chorych zanim dokona się pełnościenne zawał mięśnia sercowego dochodzi do spontanicznej reperfuzji, co można wytłumaczyć standardowym już stosowaniem kwasu acetylosalicylowego u ponad 90% chorych z ACS, a także tienopirydyn.

Analiza wyników rejestru potwierdza, że tworzenie sieci szpitali rejonowych współpracujących z pracowniami hemodynamicznymi oraz doświadczonym zespołem w ośrodku referencyjnym mogłoby być optymalną formą zabezpieczenia kardiologicznego całej populacji danego terenu. Kluczem do sukcesu w działalności takich sieci jest przygotowanie logistyczne oraz odpowiednia infrastruktura. Istotne wydaje się intensywne i ciągłe szkolenie szpitali uczestniczących w sieci oraz ich ścisła współpraca z centrum doskonalenia w celu zwiększenia liczby przesyłanych chorych.

Zalety i wady rejestru

Główną zaletą Małopolskiego Rejestru Ostrego Zespołu Wieńcowych jest to, że jest on reprezentatywny dla danej populacji. Znaleźli się w nim nie tylko pacjenci leczeni z powodu ostrego zespołu wieńcowego w specjalistycznych klinikach lub spełniający kryteria i biorący udział w projektach badawczych. Dzięki rejestrowi uzyskano dodatkowe informacje o pacjentach, o których tak naprawdę niewiele wiemy, dlatego że nie uczestniczą w badaniach z randomizacją lub mają różnego rodzaju przeciwwskazania, które uniemożliwiają im leczenie w wysoko specjalistycznych ośrodkach kardiologicznych. Dane uzyskane z Rejestru z pewnością pozwolą łatwiej zidentyfikować chorych z tej grup, a także zmodyfikować postępowanie terapeutyczne wobec nich.

Istotną wadą rejestru mógłby się wydawać brak obserwacji odległej pacjentów. Niemniej jednak intencją autorów nie była ocena skuteczności jakiejś formy terapii, lecz bliższe poznanie struktury ilościowej i jakościowej pacjentów z ACS w Małopolsce. Tym bardziej, że pacjenci przesyłani z różnych ośrodków są leczeni według różnych standardów, dlatego też celem Rejestru nie było jednoznaczne porównanie leczenia inwazyjnego do zachowawczego. Niemniej jednak warto zwrócić uwa-

gę, że w tym czasie (2001–2003) w Instytucie Kardiologii w Krakowie śmiertelność wewnątrzszpitalna w całej grupie nieselekcjonowanych chorych ze STEMI leczonych pierwotną PCI wyniosła 4,7%, a w grupie pacjentów z NSTE ACS < 0,5%. Ograniczeniem Rejestru jest także dobrowolne wypełnianie ankiety oraz brak bezpośrednich wyników leczenia pacjentów przesyłanych do leczenia inwazyjnego.

Wnioski

Wśród pacjentów z rozpoznaniem ostrego zespołu wieńcowego ponad połowę stanowią pacjenci z NSTE ACS. Pomimo 24-godzinnej dostępności pracowni hemodynamicznych w Małopolsce nadal tylko niewielki procent pacjentów jest przesyłany w celu wykonania koronarografii lub angioplastyki wieńcowej. Pacjenci leczeni zachowawczo i pozostający w szpitalach rejonowych cechują się wysoką śmiertelnością. Stosowanie aktualnych wytycznych w leczeniu ostrego zespołu wieńcowych bez uniesienia i z uniesieniem odcinka ST jest realizowane w niewystarczającym stopniu. Konieczne wydaje się tworzenie sieci pomiędzy szpitalami nieposiadającymi pracowni hemodynamicznych a ośrodkiem referencyjnym, zapewniającym całodobowy dostęp do leczenia interwencyjnego oraz zwiększenie liczby przesyłanych pacjentów do leczenia zabiegowego, szczególnie w podgrupach wysokiego ryzyka powikłań w ostrym zespole wieńcowym.

Piśmiennictwo

1. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000; 83: 361-366.
2. Hasdai D, Behar S, Wallentin L i wsp. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes in patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin. *The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (ACS)*. *Eur Heart J* 2002; 23: 1190-1201.
3. Steg PG, Goldberg RJ, Gore JM i wsp. Baseline characteristics, management practices, and in-hospital outcomes of patients hospitalized with acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am J Cardiol* 2002; 90: 358-363.
4. Grace Investigators. Rationale and design of the GRACE (Global registry of Acute Coronary Events) project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2001; 141: 190-199.
5. Granger CB. Strategies of patient care in acute coronary syndromes: rationale for the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) registry. *Am J Cardiol* 2000; 86 (12B): 4M-9M.
6. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M i wsp. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. *Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease*. *Lancet* 1999; 353: 1547-57.
7. Collinson J, Flather MD, Fox KA i wsp. Clinical outcomes, risk stratification and practice patterns of unstable angina and myocardial infarction without ST elevation: Prospective Registry of Acute Ischaemic Syndromes in the UK (PRAIS-UK). *Eur Heart J* 2000; 21: 1450-1457.
8. Bower TJ, Turner RM, Wood DA i wsp. A national survey of acute myocardial infarction and ischaemia (SAMII) in the UK: characteristics, management and in-hospital outcomes in women compared to men in patients under 70 years. *Eur Heart J* 2000; 21: 1458-1463.
9. Rosengren A, Spetz CL, Koster M i wsp. Sex differences in survival after acute myocardial infarction in Sweden; data from the Swedish National Acute Myocardial Infarction Register. *Eur Heart J* 2001; 22: 314-322.

10. Rogers WJ, Canto JG, Lambrew CT i wsp. Temporal trends in the treatment of over 1.5 million patients with myocardial infarction in the US from 1990 through 1999: the National Registry of Myocardial Infarction 1, 2 and 3. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2056-2063.
11. Fox KA, Cokkinos DV, Deckers J i wsp. The ENACT study: a pan-European survey of acute coronary syndromes. European Network for Acute Coronary Treatment. *Eur Heart J* 2000; 21: 1440-1449.
12. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial Infarction redefined – A consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *Eur Heart J* 2000; 21: 1502-1513.
13. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A i wsp. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The task force on the management of Acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24: 28-66.
14. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA i wsp. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2002; 23: 1809-1840.
15. Yusuf S, Flather M, Pogue J i wsp. Variations between countries in invasive cardiac procedures and outcomes in patients with suspected unstable angina or myocardial infarction without initial ST elevation. OASIS (Organisation to Assess Strategies for Ischaemic Syndromes) Registry Investigators. *Lancet* 1998; 352: 507-514.
16. Fox KA, Goodman SG, Anderson FA Jr i wsp. From guidelines to clinical practice: the impact of hospital and geographical characteristics on temporal trends in the management of acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2003; 24: 1414-1424.
17. Kennon S, Suliman A, MacCallum PK i wsp. Clinical characteristics determining the mode of presentation in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 2018-2022.
18. Grijseels EW, Deckers JW, Hoes AW i wsp. Pre-hospital triage of patients with suspected myocardial infarction. Evaluation of previously developed algorithms and new proposals. *Eur Heart J* 1995; 16: 325-332.
19. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW i wsp. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction—2002: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina). *Circulation* 2002; 106: 1893-1900.
20. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA i wsp. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation; recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000; 21: 1406-1432.
21. Yan AT, Tan M, Fitchett D i wsp. One-year outcome of patients after acute coronary syndromes (from the Canadian Acute Coronary Syndromes Registry). *Am J Cardiol* 2004; 94: 25-29.
22. Dudek D, Żmudka K, Kałuża GL i wsp. Facilitated percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction transferred from remote hospitals. *Am J Cardiol* 2003; 91: 227-229.
23. Siudak Z, Dudek D, Kuta M i wsp. Codzienna praktyka kliniczna w ostrych zespołach wieńcowych bez uniesienia odcinka ST w szpitalach rejonowych — rejestr w Małopolsce. *Folia Cardiol* 2005; 12: 21-31.
24. Di Mario C, Bolognese L, Maillard L i wsp. Combined Abciximab REteplase Stent Study in acute myocardial infarction (CARESS in AMI). *Am Heart J* 2004; 148: 378-385.
25. Grines C, Patel A, Zijlstra F i wsp. Primary coronary angioplasty compared with intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: six-month follow up and analysis of individual patient data from randomized trials. *Am Heart J* 2003; 145: 47-57.
26. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomized trials. *Lancet* 2003; 361: 13-20.
27. Bednar F, Widimsky P, Krupicka J i wsp. Interhospital transport for primary angioplasty improves the long-term outcome of acute myocardial infarction compared with immediate thrombolysis in the nearest hospital (one-year follow-up of the PRAGUE-1 study). *Can J Cardiol* 2003; 19: 1133-1137.
28. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K i wsp. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 349: 733-742.
29. Morrow DA, Cannon CP, Rifai N i wsp.; TACTICS-TIMI 18 Investigators. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial. *JAMA* 2001; 286: 2405-2412.
30. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S i wsp. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. FRISC II Investigators. *Lancet* 2000; 356: 9-16.
31. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA i wsp.; Randomized Intervention Trial of unstable Angina Investigators. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. Randomized Intervention Trial of unstable Angina. *Lancet* 2002; 360: 743-751.