

## KARDIOLOGIA

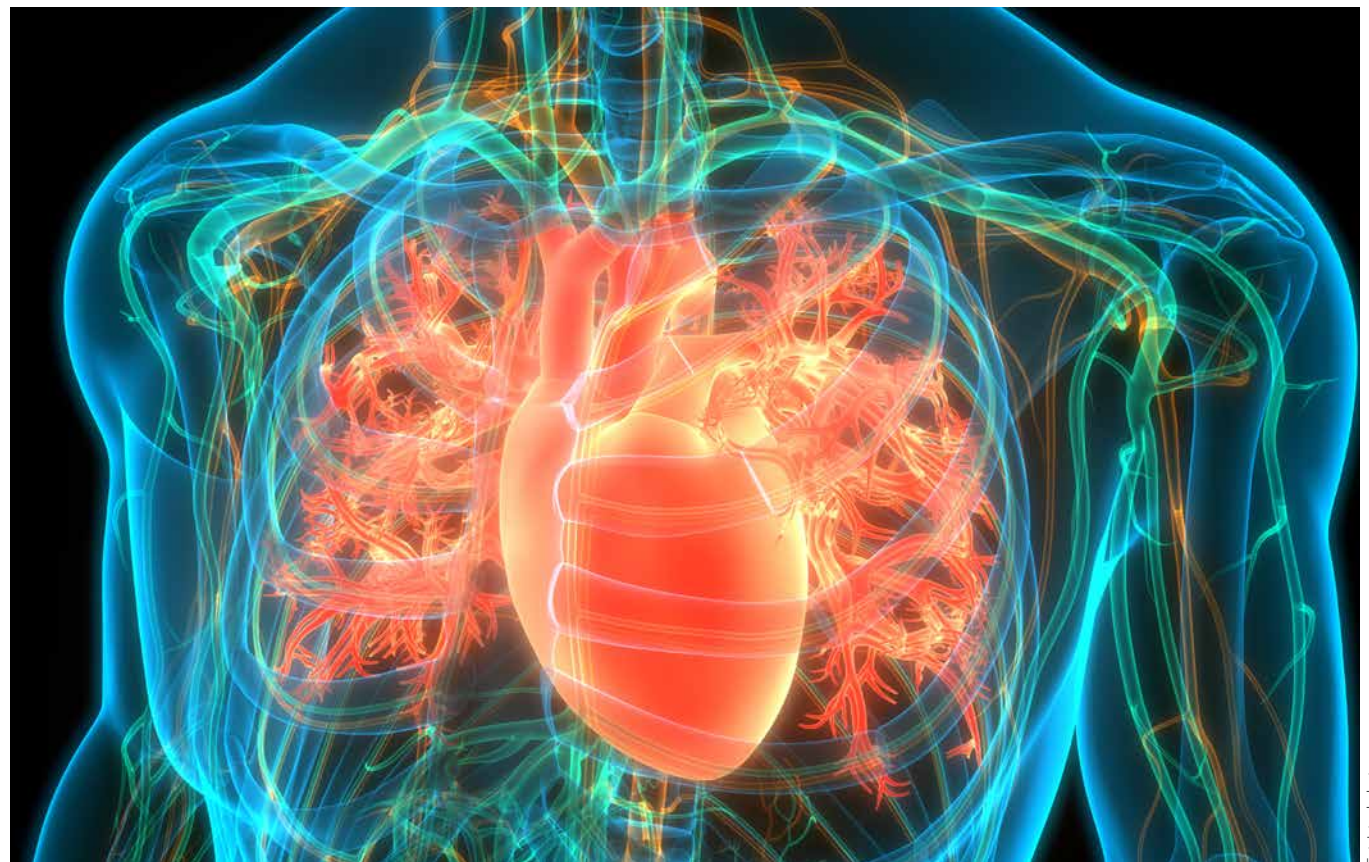
# Jak powinno przebiegać leczenie przewlekłych zespołów wieńcowych po wynikach badania ISCHEMIA

Iwona Kazimierska

Optymalna farmakoterapia stanowi rdzeń postępowania w przewlekłych zespołach wieńcowych. Daje dobre efekty, jeśli jest konsekwentnie prowadzona. Stosowanie rewaskularyzacji po wynikach badania ISCHEMIA zostało ograniczone do pacjentów z potwierdzonym w badaniu czynnościowym zwężeniem naczyń wieńcowych i klinicznymi objawami duszniczy bolesnej. Inhibitory konwertazy angiotensyny chronią przed głównymi powikłaniami i wykazują znakomitą synergę ze statynami. Połączenia tych dwóch leków w jednej tabletkie ułatwiają długoterminową współpracę terapeutyczną, szczególnie ważną w dobie COVID-19.

Zdaniem prof. dr. hab. n. med. Stefana Grajka z I Kliniki Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu ISCHEMIA to jedno z najistotniejszych badań w ostatnim 10-leciu i jak dotąd największe z porównujących skuteczność leczenia zachowawczego z inwazyjnym u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową (obecnie przewlekłe zespoły wieńcowe – PZW).

– *Badanie to zamyka ponad 20-letni spór o to, czy chorych należy leczyć zachowawczo, czy może trzeba się dodatkowo wesprzeć leczeniem interwencyjnym – PCI* – komentuje prof. Stefan Grajek.



Fot. iStockphoto

## Brak przewagi leczenia zabiegowego

W tym międzynarodowym badaniu wzięło udział 320 ośrodków kardiologicznych z 37 krajów, duży wkład miały ośrodki z Polski. Włączono do niego 5,2 tys. chorych, u których wcześniej na podstawie tomografii komputerowej tętnic wieńcowych wykluczono istotne zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej. Wszyscy pacjenci mieli udowodnione w nieinwazyjnych badaniach czynnościowych umiarkowane lub duże niedokrwienie mięśnia sercowego.

– *Podstawowy paradygmat obowiązujący w kardiologii interwencyjnej od ponad 20 lat głosi, że jeżeli rozległość niedokrwienia przekracza 10 proc., czyli jest to więcej niż umiarkowane niedokrwienie, konieczne jest wykonanie rewaskularyzacji, niezależnie od tego, czy pacjent ma współistniejące dolegliwości czy też nie* – przypomina prof. Stefan Grajek.

Uczestnicy badania stanowili bardzo starannie dobraną populację, która miała niewielkie dolegliwości lub w większości ich nie miała. Do tego wyjściowo wszyscy pacjenci stosowali optymalną terapię farmakologiczną (*optimal medical therapy*

– OMT) z regularną kontrolą ciśnienia tętniczego krwi, lipidogramu, glikemii oraz modyfikacją stylu życia.

Po ponad 3 latach obserwacji częstość występowania pierwszorzędnego punktu końcowego obejmującego zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, nagle zatrzymanie krążenia oraz hospitalizację z powodu zaostrzenia choroby wieńcowej lub niewydolności serca była podobna w grupie rewaskularyzacji i leczenia zachowawczego (13,3 proc. vs 15,5 proc.). Dotyczyło to również drugorzędowego punktu końcowego, jakim był zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (11,7 proc. vs 13,9 proc.). Nawet w najbardziej obciążonej grupie pacjentów, u których zwężenia były obecne w trzech tętnicach wieńcowych, nie obserwowano przewagi leczenia zabiegowego.

Wnioski z badania są takie, że optymalne leczenie zachowawcze jest równie skuteczne jak rewaskularyzacja wieńcowa u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową i udowodnionym istotnym niedokrwieniem mięśnia sercowego. – *Dla chorych ze stabilną chorobą wieńcową (bezobjawową lub CCS I, II), objawami umiarkowanego*

(10–20 proc.), a nawet dużego (powyżej 20 proc.) niemego niedokrwienia droga do pracowni hemodynamicznej się wydłuża. W ich przypadku rozpoczynamy zawsze od farmakoterapii i dopiero w razie jej nieskuteczności rekomendujemy dołączenie PCI lub CABG – komentuje prof. Stefan Grajek. Terapia inwazyjna pozostaje leczeniem z wyboru u chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi, zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej, bólami wieńcowymi (CCS III, IV) oraz niedokrwinną dysfunkcją lewej komory (frakcja wyrzutowa poniżej 35 proc.). Tego nie dotyczyło badanie ISCHEMIA.

Koszt badania wyniósł ponad 100 mln dol., ale autorzy podsumowali, że wyniki pozwolą zaoszczędzić w USA 500 mln dol. rocznie, ponieważ tyle się tam wydaje z powodu zbyt pochopnie zastosowanej strategii interwencyjnej.

## Twarde jądro leczenia przeciwmiażdżycowego

– *Optymalna terapia farmakologiczna, o której mowa w badaniu ISCHEMIA i we wcześniej opublikowanych wytycznych ESC*

dotyczących rozpoznawania i leczenia przewlekłych zespołów wieńcowych z 2019 r., nie jest jakąś niezwykłą metodą leczenia, ale bardzo zgodną z wytycznymi strategią, z konsekwentną intensyfikacją, gdy w którymś obszarze nie udaje się osiągnąć celów terapeutycznych – wyjaśnia prof. dr hab. n. med. Jarosław D. Kasprzak, kierownik Katedry i Kliniki Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Optymalna terapia farmakologiczna w PZW według prof. Kasprzaka opiera się na trzech filarach, czyli trzech grupach leków, których stosowanie redukuje liczbę zdarzeń sercowo-naczyniowych i zmniejsza ryzyko ich wystąpienia. Leki te stanowią tzw. twarde jądro leczenia przeciwmiażdżycowego. Są to: leki przeciwplatekcyjne, hipolipemizujące i inhibitory konwertazy.

„Ocierają się” o nie-β-blokery i leki przeciwdławicowe. Statyny powinni przyjmować wszyscy pacjenci z PZW, którzy tolerują takie leczenie. – Obecnie, jeżeli nie osiągniemy stężenia LDL poniżej 55 mg/dl po 4 tygodniach leczenia, nie czekamy, tylko dodajemy do maksymalnej tolerowanej dawki statyny ezetimib. Jeśli to nie zadziała, powinniśmy dołączyć jeden z dwóch inhibitorów PCSK9, które niestety nie są dostępne w Polsce z refundacją dla tej grupy chorych. Zatem w tym zakresie ta optymalna terapia może być zbyt trudna do osiągnięcia – mówi prof. Jarosław D. Kasprzak.

ACE-I mają najwyższą klasę zaleceń w podgrupach pacjentów z dysfunkcją lewej komory, cukrzycą i nadciśnieniem, ale również wysoką klasę zaleceń jako elektywne wskazanie u wszystkich chorych na PZW.

– Statyny i inhibitory konwertazy działają synergistycznie, „topią” blaszkę miażdżycową. O takiej właściwości statyn wiemy od dość dawna, natomiast badanie EUROPA PERSPECTIVE pokazało, że perindopril również zmniejsza objętość niezwapniałej blaszki miażdżycowej – przypomina prof. Jarosław D. Kasprzak.

U większości pacjentów dławica jest nie tylko objawem, ale i markerem rokowania. Z oczywistych przyczyn należy z nią walczyć, dlatego OMT obejmuje też leki przeciwdławicowe. W ubiegłorocznych wytycznych ESC β-adrenolityki mają najwyższą klasę zaleceń w przypadku pacjentów z dysfunkcją lewej komory, z objawami lub bez objawów niewydolności serca i nieco niższą w przypadku osób po zawale serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST.

### Nowe nazewnictwo

Przewlekłe zespoły wieńcowe to termin wprowadzony w opublikowanych w ubiegłym roku zaleceniach Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (European Society of Cardiology – ESC). Eksperti uznali, że lepiej oddaje on patofizjologię schorzenia niż dotychczas stosowane nazewnictwo (stabilna choroba wieńcowa, choroba niedokrwienności serca).



Fot. Andrzej Monczak AG

”

prof. Stefan Grajek: ACE-I mają się dobrze mimo ogromnego postępu w pozostałych grupach leków i innych strategiach terapeutycznych. Wchodząc w skład OMT, wnoszą dodatkową, oryginalną wartość dodaną, zwiększając efektywność leczenia. W terapii stabilnej choroby wieńcowej istnieje możliwość zastosowania wielu leków, ale trzeba wybrać te, które rzeczywiście działają

– β-adrenolityki to duża rodzina leków, ale w moim odczuciu bisoprolol ostatnio zyskał nowe życie dzięki danym naukowym z bardzo dużego badania obserwacyjnego z lat 2000–2014, w którym brało udział 7,5 tys. pacjentów z pierwszym rozpoznaniem dławicy. Do 6 miesięcy od rozpoznania zainicjowano u nich leczenie bisoprololem, innym β-adrenolitykiem lub lekiem przeciwdławicowym z innej grupy. W obserwacji odległej, kilkunastoletniej leczenie bisoprololem wiązało się ze spadkiem śmiertelności o przynajmniej 50 proc. w porównaniu z pozostałymi lekami stosowanymi w badaniu – mówi prof. Jarosław D. Kasprzak.

Dla znacznej populacji pacjentów z dużym obciążeniem miażdżycowym jednym ze sposobów poprawy efektów długoterminowych jest wydłużenie terapii przeciwplatekowej. – Zalecane jest wydłużenie terapii przeciwplatekowej podwójnej lub połączonej z małą dawką leku przeciwzakrzepowego. Myślę tu o połączeniach aspiryny z tika-grelorem albo riwaroksabanem. Te terapie, przebadane w horyzoncie czasowym do 30 miesięcy, pozwalają zmniejszyć ryzyko, o ile ryzyko krwotoczne u tych pacjentów jest akceptowalne – przypomina prof. Jarosław D. Kasprzak.

### ACE-I są jednym z ważnych elementów twardego jądra

Inhibitory konwertazy stabilizują blaszkę miażdżycową, czyli innymi słowy tłumią w niej odczyn zapalny. Sartany nie mają takich właściwości.

– Zarówno receptory AT1, jak i AT2 biorą udział w regulacji ciśnienia w odpowiedzi na działanie angiotensyny, szczególnie w procesach adaptacyjnych układu sercowo-

-naczyniowego. Jednak selektywna blokada AT1 prowadzi do zwiększonej ekspresji receptora AT2. Zaczyna się obserwować, przynajmniej w eksperymencie zwierzęcym, sytuacje, które nie są pożądane – postępujące zwłóknienie, wzrost apoptozy, przerost komórek mięśni gładkich. Obydwie grupy leków wywołują efekt hipotensyjny i z niego wynika protekcyjne działanie na mięsień sercowy, ale inhibitory konwertazy mają dodatkowe właściwości plejotropowe, których pozbawione są sartany. Inhibitory konwertazy angiotensyny blokują oba typy receptora (AT1, AT2). Ponadto efekt kliniczny w dużym stopniu zależy od zwiększonej aktywności bradykininy – wyjaśnia prof. Stefan Grajek.

W wytycznych ESC z 2019 r. dotyczących rozpoznawania i leczenia przewlekłych zespołów wieńcowych ich miejsce jest mocno podkreślone obok statyn. Łączenie ACE-I ze statynami jest w pełni uzasadnione. Nie zaleca się stosowania sartanów jako alternatywy. Mogą one być wykorzystane tylko u chorych nietolerujących ACE-I lub inhibitora neprylizyny z blokerem receptora angiotensynowego (ARNI). Wyraźnie określono kolejność stosowania tych leków. Nie wszystkie ACE-I w równym stopniu charakteryzują się właściwościami naczynioprotekcyjnymi, które są mierzone redukcją ryzyka zawału serca. Po zsumowaniu wyników wszystkich leków z tej grupy okazuje się, że zapewniają one mniej więcej 20-procentowy spadek częstości występowania zawału serca. Sartany w porównaniu z placebo nie powodują takiej redukcji. Profesor Stefan Grajek przypomina, że większość badań z ACE-I została wykonana 20 i więcej lat temu. Czy zatem w obecnych warunkach, kiedy nastąpił postęp zarówno w farmakoterapii, jak i technikach zabiegowych, nadal utrzymują one swoją moc, swoje plejotropowe działanie, które uzasadniałoby ich stosowanie?

Badanie EUROPA miało dać odpowiedź na pytanie, czy zastosowanie perindoprilu doprowadzi do redukcji incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów ze stabilną chorobą niedokrwinną bez oznak niewydolności serca. Oparto się na założeniu, że oprócz działania hipotensyjnego perindopril z uwagi na wysokie powinowactwo do

### Epidemiologia

W Polsce 49 proc. zgonów kobiet i 38 proc. zgonów mężczyzn jest spowodowanych przewlekłymi zespołami wieńcowymi. W 2019 r. rejestrowana chorobowość na PZW wyniosła ponad 2,5 mln (8 proc. dorosłych).

tkankowego układu renina-angiotensyna wykazuje bezpośrednie działanie naczynioprotekcyjne, korzystnie modyfikuje procesy miażdżycowe, stabilizuje blaszkę miażdżycową, poprawia funkcję śródbłonna, zwiększa fibrynolizę. Istotny był również fakt, że lek ten charakteryzuje się skutecznym 24-godzinnym działaniem hipotensyjnym przy dawkowaniu raz na dobę oraz bardzo dobrą tolerancją leczenia.

W badaniu EUROPA udowodniono korzystny wpływ stosowania perindoprilu w szerokiej populacji pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową, w tym u chorych po rewaskularyzacji. – Rewaskularyzacja nie zmniejszyła siły oddziaływania perindoprilu. W badaniach QUIET i IMAGINE z chinaprilem, w których również uczestniczyli chorzy po rewaskularyzacji, nie uzyskano istotności statystycznej, a więc działanie tego ACE-I zostało przytłumione przez efekt rewaskularyzacji – wyjaśnia prof. Stefan Grajek.

Badania pokazały również, że perindopril i ramipril utrzymują istotną redukcję śmiertelności sercowo-naczyniowej, nawet po uwzględnieniu faktu, że w tych badaniach chorzy jednocześnie stosowali aspirynę, statynę, β-bloker. Sartany nie wykazały się takim działaniem.

– Tak więc ACE-I mają się dobrze mimo ogromnego postępu w pozostałych grupach leków i innych strategiach terapeutycznych. Wchodząc w skład OMT, wnoszą dodatkową, oryginalną wartość dodaną, zwiększając efektywność leczenia. W terapii stabilnej choroby wieńcowej istnieje możliwość zastosowania wielu leków, ale trzeba wybrać te, które rzeczywiście działają, i najlepiej komasować w jednej tabletkcie dwie, a nawet trzy substancje czynne. Ograniczenie liczby tabletek spowoduje, że chory będzie chciał je przyjmować – podsumowuje prof. Stefan Grajek. ▶



Fot. istockphoto

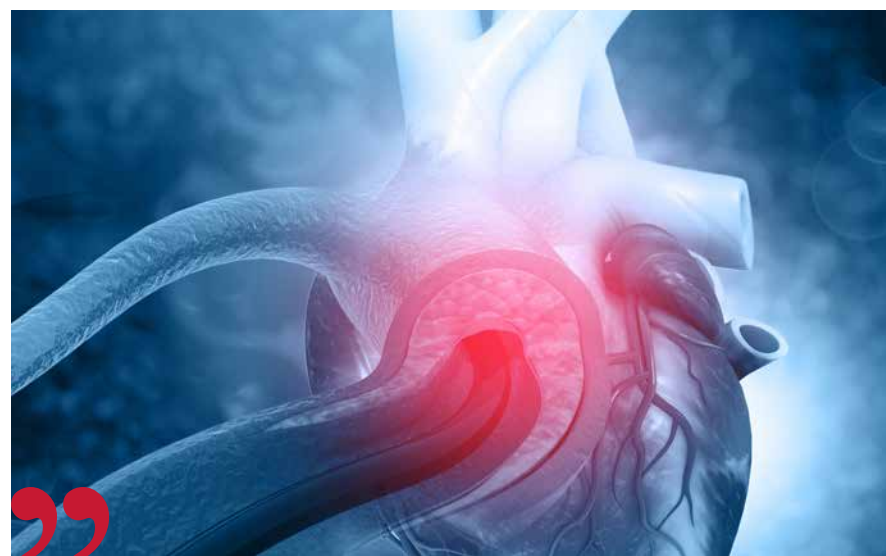
## KARDIOLOGIA



Fot. Termedia

”

prof. Jarosław D. Kasprzak: Statyny i inhibitory konwertazy działają synergistycznie, „topią” blaszkę miażdżycową. O takiej właściwości statyn wiemy od dość dawna, natomiast badanie EUROPA PERSPECTIVE pokazało, że perindopril również zmniejsza objętość niezwapniałej blaszki miażdżycowej



Fot. istockphoto

”

Inhibitory konwertazy angiotensyny mają najwyższą klasę zaleceń w podgrupach pacjentów z dysfunkcją lewej komory, cukrzycą i nadciśnieniem, ale również wysoką klasę zaleceń jako elektywne wskazanie u wszystkich chorych na PZW

### ► Konieczna jest indywidualizacja terapii przeciwdławicowej

Równie istotna jak wydłużanie życia jest poprawa jego jakości. Taki cel ma leczenie przeciwdławicowe w przewlekłych zespołach wieńcowych.

– Zgodnie z zaleceniami europejskimi leki pierwszego rzutu to  $\beta$ -adrenolityki i azotany krótko działające. Leki drugiego rzutu to te, które możemy zaproponować pacjentowi, gdy leki pierwszego rzutu są przeciwwskazane, źle tolerowane lub niewystarczająco kontrolują objawy. Na tej liście z wysokim poziomem rekomendacji IIa pojawia się trimetazydyna, która w świadomości lekarzy funkcjonuje jako lek modulujący metabolicznie – przypomina prof. dr hab. n. med. Artur Mamcarz, kierownik III Kliniki Chorób Wewnętrznych i Kardiologii Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Powodem wzmocnienia pozycji trimetazydyny w porównaniu z poprzednimi wytycznymi była metaanaliza, w której

porównano wszystkie dobrze skonstruowane, randomizowane próby kliniczne z wykorzystaniem modulacji metabolicznej za pomocą trimetazydyny. Metaanaliza ta pokazała, że lek ten poprawia komfort życia, przebieg kliniczny choroby i działa ewidentnie przeciwdławicowo – rzadsze są epizody dławicy, rzadziej zachodzi konieczność zastosowania krótko działających azotanów. Ta poprawa obiektywizuje się w trakcie testu wysiłkowego. Profesor Artur Mamcarz zaznacza, że nie ma jednego, uniwersalnego schematu leczenia przeciwdławicowego, a wytyczne należy traktować jako pewien drogowskaz. Zalecana jest indywidualizacja terapii

w zależności od dodatkowych argumentów i sytuacji klinicznych.

– Przykładowo, gdy istnieje potrzeba redukcji częstości rytmu serca, bisoprolol ma bardzo wysoki potencjał wpływania na heart rate, do tego dostępny jest w wielu dawkach od 2,5 do 10 mg lub nawet więcej. W związku z tym efekt chronotropowy ujemny jest bardzo silny i możemy manipulować dawką

w dobrym tego słowa znaczeniu – mówi prof. Artur Mamcarz.

Kiedy z kolei pacjent ma niską częstość rytmu serca, niskie ciśnienie tętnicze, można rozważyć trimetazydynę lub ranolazynę jako leki pierwszego rzutu (klasa zaleceń IIb). ■

Artykuł sponsorowany przez firmę Servier Polska Sp. z o.o.



Fot. Jacek Marczewski/AG

”

prof. Artur Mamcarz: Zgodnie z zaleceniami europejskimi leki pierwszego rzutu to  $\beta$ -adrenolityki i azotany krótko działające. Leki drugiego rzutu to te, które możemy zaproponować pacjentowi, gdy leki pierwszego rzutu są przeciwwskazane, źle tolerowane lub niewystarczająco kontrolują objawy. Na tej liście z wysokim poziomem rekomendacji IIa pojawia się trimetazydyna

### Piśmiennictwo

- AMI-PL Group. Występowanie, leczenie i prewencja wtórna zawałów serca w Polsce. Ocena na podstawie Narodowej Bazy Danych Zawałów Serca AMI-PL 2009–2012. [www.rehabilitacjakardiologicznaptk.pl](http://www.rehabilitacjakardiologicznaptk.pl).
- Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania w przewlekłych zespołach wieńcowych. Wytyczne ESC dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłych zespołów wieńcowych (2019). [https://www.mp.pl/kardiologiapolska/static/pdf/KP-Wytyczne\\_PZW.pdf](https://www.mp.pl/kardiologiapolska/static/pdf/KP-Wytyczne_PZW.pdf)
- Kosteva K, De Backer G, De Bacquer D i wsp. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol* 2019; 26: 824-835.
- Gąsior M. Rejestr śląski. PTK 2018.
- Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA i wsp. Effect of statins and ACE inhibitors alone and in combination on clinical outcome in patients with coronary heart disease. *J Hum Hypertens* 2004; 18: 781-788.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P i wsp. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1071-1080.
- Bruining N, de Winter S, Roelandt JRTC i wsp. Coronary calcium significantly affects quantitative analysis of coronary ultrasound: importance for atherosclerosis progression/regression studies. *Coron Artery Dis* 2009; 20: 409-414.
- De Loecker I, Preiser J-C. Statins in the critically ill. *Ann Intensive Care* 2012; 2: 19.
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A i wsp.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020; 41: 407-477.
- Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J i wsp. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017; 391: 205-218.
- Chowdhury R, Khan H, Heydon E i wsp. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J* 2013; 34: 2940-2948.
- Pietrzykowski Ł, Michalski P, Kosobucka A i wsp. Medication adherence and its determinants in patients after myocardial infarction. *Sci Rep* 2020; 10: 12028.
- Lisandro D, Rosenson RS, Deng L i wsp. Adherence to statin therapy among US adults between 2007 and 2014. *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e010376.
- Aggarwal R, Chiu N, Pankayatselvan V i wsp. Prevalence of angina and use of medical therapy among US adults: A nationally representative estimate. *Am Heart J* 2020; 228: 44-46.
- Rodriguez F, Maron DJ, Knowles JW i wsp. Association of statin adherence with mortality in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA Cardiol* 2019; 4: 206-213.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL i wsp. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41: 111-188.
- Kasprzak JD, Jankowski E i wsp. Czy wierzyć w „twarde jądro”? Dane KK UM Łódź. ESC Congress 2020.
- Guo X, Zhu Y, Hong Y. Decreased mortality of COVID-19 with renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors therapy in patients with hypertension. *Hypertension* 2020; 76: e13-e14.
- Zhang XJ, Qin JJ, Cheng X i wsp. In-hospital use of statins is associated with a reduced risk of mortality among individuals with COVID-19. *Cell Metab* 2020; 32: 176-187.e4.
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A i wsp. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2020; 41: 407-477.
- Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD i wsp. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation* 2003; 107: 2900-2907.
- Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR i wsp. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2020; 382: 1395-1407.
- Stone GW, Hochman JS, Williams DO i wsp. Medical therapy with versus without revascularization in stable patients with moderate and severe ischemia: the case for community equipoise. *I Am Coll Cardiol* 2016; 67: 81-99.
- Steg PG, Greenlaw N, Tendera M i wsp. Prevalence of anginal symptoms and myocardial ischemia and their effect on clinical outcomes in outpatients with stable coronary artery disease: data from the International Observational CLARIFY Registry. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 1651-1659.
- Chacko L, Howard JP, Rajkumar C i wsp. Effects of percutaneous coronary intervention on death and myocardial infarction stratified by stable and unstable coronary artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Circulation* 2020; 13: e006363.
- David J, Maron MD, Judith S i wsp.; ISCHEMIA Research Group. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2020; 382: 1395-1407.
- Raport NFZ o zdrowiu. Choroba niedokrwienna serca (ChNS) 2020. Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia. Departament Analiz i Innowacji. Warszawa 2020.
- Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P i wsp. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J* 2016; 37: 3232-3245.
- Wojtyniak B, Goryński P. Sytuacja zdrowotna ludności Polski i jej uwarunkowania. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny, Warszawa 2018.
- Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange, 2020.
- Witkowski A, Legutko J, Mitkowski P. Stanowisko PTK na temat raportu NFZ o chorobie niedokrwiennej serca. [ptkardio.pl](http://ptkardio.pl); 19/05/2020.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S i wsp. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study INTERHEART Study Investigators. *Lancet* 2004; 364: 937-952.