

Postępowanie w ostrych zespołach wieńcowych bez uniesienia odcinka ST

Therapeutic management in acute coronary syndromes without ST elevation



Rafał Kluba¹, Mariusz Gąsior², Lech Poloński², Marian Zembala³

¹Oddział Kardiologii, Szpital Wojewódzki, Bielsko-Biała

²Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii ŚAM, Śląskie Centrum Chorób Serca, Zabrze

³Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii i Transplantologii ŚAM, Śląskie Centrum Chorób Serca, Zabrze

Kardiologia i Torakochirurgia Polska 2006; 3 (1): 29–36

Streszczenie

Wraz z nową definicją zawału serca zaczęto stosować pojęcie ostrych zespołów wieńcowych (OZW), w tym OZW bez uniesienia ST (*non-ST elevation acute coronary syndrome*, NSTEACS). W przeciwieństwie do chorych ze STEMI (*ST elevation myocardial infarction*, zawał serca z uniesieniem ST), pacjenci z NSTEMI (*non-ST elevation MI*, zawał serca bez uniesienia ST) są grupą starszą wiekowo, bardziej zróżnicowaną, wymagającą bardziej indywidualnego postępowania. W ostatnich latach w kardiologii dokonano się prawdziwy przełom w zrozumieniu i leczeniu ostrych zespołów wieńcowych. Dzięki kolejnym randomizowanym badaniom klinicznym, porównującym strategię leczenia OZW i wielośrodkowym rejestrów monitorującym wyniki i wdrażanie zaleceń ekspertów w praktyce, zmienia się podejście do NSTEACS. Coraz więcej danych wskazuje na potrzebę szybkiej diagnostyki angiograficznej i rewaskularyzacji nie tylko w wypadku STEMI, ale i u chorych z NSTEMI.

Słowa kluczowe: zawał serca, ostry zespół wieńcowy, NSTEMI, strategia inwazyjna, strategia zachowawcza.

Wstęp

Na wspólnej konferencji uzgodnieniowej ESC (*European Society of Cardiology*, Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne) i ACC (*American College of Cardiology*, Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne) w lipcu 1999 r. w nowy sposób zdefiniowano zawał serca uznając, że jest nim każda, nawet najmniejsza potwierdzona laboratoryjnie martwica mięśnia sercowego [1]. Zmiana ta wynika przede wszystkim z istotnego postępu diagnostyki, a nowa definicja objęta przez to dużo większą grupę chorych niż poprzednia.

Wprowadzenie nowego pojęcia ostrych zespołów wieńcowych ACS (*acute coronary syndromes*) i podziału na STEACS

Summary

Following new definition of myocardial infarction the new concept of acute coronary syndromes (ACS) and NSTEMACS (*non-ST elevation ACS*) was established. In the contrary to patients with STEMI (*ST elevation myocardial infarction*) patients with NSTEMI (*non-ST elevation MI*) are the older, more differential group and need more individual approach. A large progress in understanding and treatment of acute coronary syndromes occurred in a last few years in cardiology. Due to results of randomized clinical trials comparing strategies of ACS treatment and multicenter registries monitoring outcomes and implementation of experts guidelines, our approach to NSTEMACS still changes. Nowadays more and more data point to need for quick angiographic diagnostics and prompt revascularization not only in case of STEMI, but also in patients with NSTEMI.

Key words: myocardial infarction, acute coronary syndrome, NSTEMI, invasive strategy, conservative strategy.

(*ST elevation ACS*, z uniesieniem odcinka ST) i NSTEMACS (*non-ST elevation ACS*, bez uniesienia odcinka ST) oparte jest na zmianach elektrokardiograficznych towarzyszących niedokrwieniu serca. Wyróżnia się 2 zasadnicze typy zawału: STEMI (*ST elevation myocardial infarction*, zawał z uniesieniem odcinka ST) i NSTEMI (*non-ST elevation MI*, zawał bez uniesienia odcinka ST). W wypadku ostrych zespołów wieńcowych, w których nie obserwuje się martwicy mięśnia sercowego, ostatecznym rozpoznaniem pozostaje niestabilna choroba wieńcowa (UA, *unstable angina*).

Nowy podział spowodował również zmianę w podejściu do leczenia ACS. Postęp w diagnozowaniu funkcji mięśnia

Adres do korespondencji: lek. Rafał Kluba, Oddział Kardiologii, Szpital Wojewódzki, 43-316 Bielsko-Biała, ul. Armii Krajowej 101, tel. +48 33 810 21 91, e-mail: rkluba@mp.pl

sercowego i naczyń wieńcowych sprawił, że dość precyzyjnie można określić stopień zaawansowania choroby oraz dokładnie zlokalizować źródło niedokrwienia. Jednocześnie prowadzone od kilku lat na całym świecie rejestry ACS pozwalają przybliżyć ryzyko poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych i rokowanie chorych.

Zespoły ekspertów stale pracują nad uaktualnianiem wytycznych leczenia ACS. O ile w wypadku STEACS naukowcy są dość zgodni, jeśli chodzi o strategię leczenia, o tyle heterogeniczność NSTEACS komplikuje nieco sprawę i nakazuje szukać właściwej terapii w sposób bardziej zindywidualizowany. Stopień i zaawansowanie zmian w naczyniach wieńcowych niejednokrotnie determinują wybór opcji terapeutycznych: przeszłokornej interwencji wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary intervention*), zabiegu chirurgicznego pomostowania tętnic wieńcowych (CABG, *coronary artery by-pass grafting*) czy też leczenia zachowawczego.

W poniższej pracy prezentujemy, w jaki sposób prowadzony przez kilkanaście lat systematyczny przegląd badań randomizowanych i rejestrów oraz wytycznych towarzystw naukowych wpłynął na zmianę strategii leczenia NSTEACS.

Badania randomizowane oceniające skuteczność różnych strategii leczenia

Terapia NSTEACS opiera się na dwóch zasadniczych strategiach. Przez ostatnie lata dominowała strategia zachowawcza (*ischaemia guided therapy*), zakładająca intensywne leczenie farmakologiczne z równoległą nieinwazyjną oceną indywidualnego ryzyka w celu identyfikacji pacjentów, wymagających poszerzenia diagnostyki i leczenia o procedury inwazyjne. Drugie podejście, które zyskuje coraz więcej zwolenników, polega na wczesnej strategii inwazyjnej (*early invasive strategy*), czyli kierowaniu chorych z NSTEACS do diagnostyki angiograficznej, z potencjalnie dalszym leczeniem rewaskularyzacyjnym.

Według najnowszych zaleceń ESC, leczenie NSTEACS powinno być zdecydowanie bardziej agresywne i duży nacisk należy położyć na metody interwencyjne [2]. Przedstawiony poniżej przegląd badań ukazuje zmiany w terapii NSTEACS. Trzeba zaznaczyć, iż mimo próby ujednoczenia klasyfikacji w wielu badaniach czy rejestrach zasady klasyfikacji włączanych do badania pacjentów różniły się mniej lub bardziej. W omawianych badaniach używano niekiedy różnych definicji zawału serca, w związku z tym wyniki nie zawsze mogły być ze sobą bezpośrednio porównywane.

Pierwszym dużym randomizowanym badaniem klinicznym prowadzonym w latach 1989–1992, do którego włączono ponad 1400 pacjentów z NSTEACS, było TIMI III B (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*). Chorzy byli randomizowani metodą 2x2 do terapii tPA (tkankowym aktywatorem plazminogenu) lub *placebo* i do wczesnej strategii inwazyjnej (koronarografia w ciągu 18–48 godz.) lub wstępnego leczenia farmakologicznego. PCI wykonywano przy zwężeniach naczyń >60%, a CABG przy zajęciu pnia lewej tętnicy wieńcowej, chorobie wielonaczyniowej z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory lub przy dławicy odpornej na leczenie. Po 6-tygodniowej i rocznej obserwacji nie stwierdzono istotnych staty-

stycznie różnic w wystąpieniu złożonego punktu końcowego (zgon, zawał niezakończony zgonem lub niedokrwienie w próbie obciążeniowej, 18,1 vs 16,2%, $p=ns$). Śmiertelność w obu grupach wyniosła ok. 2,5% i nie różniła się statystycznie. Dopiero subanaliza grupy wysokiego ryzyka (>65. roku życia, płeć żeńska, zmiany ST-T, podwyższone stężenie markerów martwicy) wykazała przewagę wczesnej strategii inwazyjnej w redukcji złożonego punktu końcowego. Po roku od randomizacji 58% leczonych zachowawczo miało wykonaną rewaskularyzację, natomiast w grupie *inwazyjnej* 64% [3].

Do prowadzonego w latach 1993–1996 badania VANQWISH (*Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital*) włączono 920 chorych z zawałem non-Q [4]. U kwalifikowanych do wczesnej strategii inwazyjnej (koronarografia w ciągu 1–3 dni) stwierdzono wyższą śmiertelność (12,5%) niż w grupie leczonych zachowawczo i kierowanych na badania inwazyjne w razie odpornej na leczenie niestabilnej dławicy lub dodatnich testów obciążeniowych (7,8%). Po roku obserwacji w grupie poddanej strategii inwazyjnej znamienne statystycznie częściej wystąpił złożony punkt końcowy: zgon lub zawał niezakończony zgonem (24 vs 18,5%, $p=0,05$). Należy przy tym zaznaczyć, że tylko u 44% pacjentów tej grupy wykonano rewaskularyzację. Częstość rewaskularyzacji w grupie zachowawczej wyniosła 33%. Duża część chorych z obu grup była poddana rewaskularyzacji chirurgicznej. Wysoka śmiertelność (7,7%) w ramieniu inwazyjnym była m.in. odzwierciedleniem dużej wczesnej śmiertelności poddanych CABG. W obserwacji długoterminowej (23 mies.) nie stwierdzono istotnych różnic między grupami, jeśli chodzi o wystąpienie punktu końcowego. Z analizy podgrup wynikało, że korzyść z terapii zachowawczej mieli odnieść pacjenci bez wcześniejszego zawału i bez obniżen ST w EKG.

Pierwszym badaniem wykazującym przewagę strategii inwazyjnej w leczeniu NSTEACS było FRISC II (*Fragmin and Fast Revascularization during Instability in Coronary Artery Disease*), przeprowadzone w latach 1996–1998. Na 1222 osoby w ramieniu inwazyjnym 430 poddano CABG, a 522 PCI. U zakwalifikowanych do wczesnej koronarografii i rewaskularyzacji (do 7 dni od randomizacji) stwierdzono istotnie mniejszą częstość zgonów i zawałów serca łącznie w porównaniu z grupą leczoną zachowawczo (9,4 vs 12,1%, RR 0,78, $p=0,031$). Korzyść tę obserwowano również u podgrup rewaskularyzowanych za pomocą PCI (wystąpienie punktu końcowego u 4,9 vs 16% przy strategii zachowawczej) i CABG (odpowiednio 3,2 vs 16%). Rewaskularyzacji w ciągu 10 dni poddano 71% chorych. Pozytywny wynik leczenia inwazyjnego szczególnie widoczny był u mężczyzn (redukcja o 34% złożonego punktu końcowego i o 54% samej śmiertelności) i u pacjentów z obniżeniami ST. Trzeba zaznaczyć, iż w tym badaniu po raz pierwszy dość powszechnie użyto stentów (65%), a kryteria kwalifikowania do koronarografii w grupie zachowawczej obejmowały mniejszą liczbę chorych niż wynikałoby z ówczesnie obowiązujących wytycznych. Chorych znacznie częściej poddawano rewaskularyzacji w ramieniu inwazyjnym (78%) niż w grupie zachowawczej (37%) [5].

Korzyści z szybkiego wdrożenia terapii inwazyjnej potwierdziły kolejne badania TACTICS-TIMI 18 (*Treat Angina*

with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy, randomizacja w latach 1997–1999) i RITA 3 (Randomized Intervention Trial of Unstable Angina, randomizacja w latach 1997–2001). W pierwszym z nich PCI wykonano u 71%, a CABG u 38% wszystkich chorych, z czego w ramieniu inwazyjnym odpowiednio 42 i 22%, a w zachowawczym 29 i 16%. Pacjenci oprócz aspiryny i heparyny otrzymywali wlew tirofibanu (48–108 godz.). Wystąpienie złożonego punktu końcowego (zgon lub zawał) po 30 dniach i 6 mies. zdecydowanie przemawiało na korzyść wczesnej strategii inwazyjnej (odpowiednio 4,7 vs 7%, $p=0,02$ oraz 7,3 vs 9,5%, $p<0,05$), a beneficjentami byli głównie chorzy wysokiego i pośredniego ryzyka. Śmiertelność 30-dniowa w grupie rewaskularyzowanych PCI lub CABG była podobna w grupach inwazyjnej i zachowawczej i wyniosła odpowiednio 1,9 i 3,6%. W tym badaniu jeszcze powszechniejsze stało się użycie stentów (84%) [6].

W badaniu RITA 3 uzyskano redukcję złożonego punktu końcowego (zgon lub zawał serca – dane analizowane wg nowych kryteriów ESC/ACC) o 27% (12,5 vs 17,1%, $p=0,007$). Z 915 osób zakwalifikowanych do strategii zachowawczej tylko 10% poddano PCI lub CABG w ciągu pierwszych 30 dni (28% po roku), podczas gdy w ramieniu inwazyjnym była to przeszło połowa chorych (57%) [7]. W tab. I porównano częstość zabiegów w poszczególnych grupach w omówionych niżej badaniach.

Wybór strategii leczenia

Biorąc pod uwagę wyniki przedstawionych badań, eksperci Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego wyodrębnili grupę chorych z NSTEMACS i wysokim ryzykiem nagłej progresji do zawału serca lub zgonu, którzy powinni być poddani pilnej koronarografii w ciągu 48 godz. [8]. Są to osoby z:

- nawracającymi bólami spoczynkowymi,
- dynamicznymi zmianami odcinka ST-T (obniżenia $\geq 0,1$ mV lub przejściowe (<30 min) uniesienia $\geq 0,1$ mV),
- (+) troponiną lub CK-MB,
- niestabilnością hemodynamiczną w trakcie obserwacji,
- groźnymi arytmiami (VT, VF),
- wczesną niestabilnością pozawałową,
- cukrzycą,

(zalecenie to znajduje się w I klasie wskazań i wiarygodności danych A wg ESC).

Przedstawiona zmiana w osiągnięciu lepszych wyników przy zastosowaniu wczesnej strategii inwazyjnej dokonała się zapewne dzięki szybkiemu rozwojowi technik rewaskularyzacji, powszechnemu stosowaniu stentów, powszechniejszemu wykonywaniu pomostowania za pomocą tętnicy piersiowej wewnętrznej i szerokiemu stosowaniu nowoczesnych leków przeciwplatek. Korzystny wpływ stentów wewnątrz-wieńcowych potwierdziły takie badania, jak np. BENESTENT (Belgian Netherlands STENT Study) czy SRSI (Stent Restenosis Study Investigators) [9–10]. W retrospektywnej analizie 7600 chorych z niestabilną chorobą wieńcową McCay i wsp. wykazali, iż zastosowanie stentów wiązało się z istotnym zmniejszeniem śmiertelności, częstości występowania zawałów i potrzebą pilnego zabiegu kardiologicznego [11]. To właśnie zmniejszenie częstości zakrzepicy i znaczne zahamowanie restenozy przez implantację stentu stało się przełomem w stosowaniu wczesnej strategii inwazyjnej. Rutynowe stentowanie poddanych PCI znajduje się w I klasie wskazań i poziomie wiarygodności danych C wg ESC [2].

Kolejnym krokiem było wprowadzenie do farmakoterapii ACS heparyn drobnocząsteczkowych, inhibitorów receptora GP IIb/IIIa i leków z grupy tienopirydyn. Skuteczność tych pierwszych w redukcji zgonów lub niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych potwierdziły m.in. analiza badania ESSENCE i TIMI III B dla enoksaparyny [12] czy wspomniane już FRISC II dla dalteparyny [6]. Te wyniki wydają się szczególnie korzystne w stosunku do ACS leczonych PCI ze względu na działanie schładzające niestabilną blaszkę miażdżycową. Nie ma jednak jednoznacznych zaleceń popartych wynikami dużych badań randomizowanych z pierwotnym punktem końcowym w NSTEMACS, obejmujących leczonych PCI. W związku z tym wytyczne ESC dopuszczają zastosowanie enoksaparyny zamiennie z heparyną niefrakcjonowaną u pacjentów wysokiego ryzyka, jeżeli strategia inwazyjna jest niemożliwa do zastosowania. Zalecenie to znajduje się w I klasie wskazań i poziomie wiarygodności danych C [2].

Jak wynika z metaanalizy Topola i wsp. [13], dotyczącej zastosowania inhibitorów glikoproteiny IIb/IIIa u ponad 20 tys. chorych z ACS, lekom z tej grupy zawdzięczamy istotną redukcję śmiertelności i wystąpienia złożonych punktów końcowych u kierowanych do diagnostyki inwazyjnej i ewentualnej rewaskularyzacji przezskórnej. Największą korzyść odniesiono, zaczynając podawanie inhibitora

Tab. I. Odsetek pacjentów rewaskularyzowanych za pomocą PCI lub CABG w randomizowanych badaniach klinicznych porównujących strategię inwazyjną i zachowawczą w leczeniu NSTEMACS

Badanie		TIMI IIIB	VANQWISH	FRISC II	TACTICS TIMI-18	RITA-3
Rok		1989–92	1993–95	1999	1997–99	2002
%PCI	zachowawcza	23	12	17,8	29 (24) ¹	16,3
	inwazyjna (wczesna)	37	21	42,7	42 (41,2) ¹	35,9
%CABG	zachowawcza	18	19	18,9	16 (12,8) ¹	11,9
	inwazyjna (wczesna)	24	20,5	14	22 (19,7) ¹	21,2

¹dane po 6 mies. (w nawiasie dane dotyczące wyjściowej hospitalizacji)

przed koronarografią (bolus) i kontynuując wlew po zabiegu. Ta skuteczność wynika prawdopodobnie z potwierdzonego angiograficznie zmniejszenia objętości skrzepliny oraz prewencji zjawiska mikroembolizacji w tętnicy poddawanej interwencji przezskórnej [14]. Nie ma, niestety, wyników randomizowanych badań oceniających wpływ podawania inhibitorów GP IIb/IIIa w NSTEMACS przed zabiegami kardiochirurgicznymi, mimo że takie badania są prowadzone. Stosowanie dożylnych blokerów GP IIb/IIIa (abciximab, integrulina, tirofiban) u chorych wysokiego ryzyka jak najwcześniej przed diagnostyką inwazyjną znajduje się w I klasie wskazań i poziomie wiarygodności danych C wg ESC [2].

W badaniu CURE (*Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events*) wykazano skuteczność skojarzonego podawania ASA (kwas acetylosalicylowy) i klopidogrelu w leczeniu NSTEMACS. Trzeba zaznaczyć, że w badaniu uczestniczyli chorzy dużego ryzyka, z istotnymi zmianami niedokrwiennymi w EKG i podwyższonym poziomem biomarkerów uszkodzenia serca. W grupie leczonej klopidogrelem korzyści obserwowano już kilka godzin po randomizacji i utrzymywały się one w obserwacji długoterminowej po 9 mies. (redukcja złożonego punktu końcowego 9,3 vs 11,4% wśród otrzymujących placebo) [15]. Klopidogrel okazał się podobnie skuteczny w analizie PCI-CURE u poddanych przezskórnej interwencji wieńcowej 3–10 dni (średnio w 6. dobie) po randomizacji. Zaobserwowano redukcję niekorzystnych zdarzeń sercowych zarówno w obserwacji 30-dniowej (RRR, *relative risk reduction* – względna redukcja ryzyka o 30%), jak i długoterminowej (RRR – 25%) [16]. Ordynowanie klopidogrelu w dawce 600 mg chorym wysokiego ryzyka, kwalifikowanym do pilnej koronarografii znajduje się w klasie wskazań I C, a kontynuowanie tej terapii po zabiegu PCI przez 9–12 mies. w klasie I B [2].

Ogólną przewagę strategii inwazyjnej w UA/NSTEMI w redukcji zgonów i zawałów serca prezentuje Mehta SR w pochodzącej z 2005 r. metaanalizie 7 badań porównujących obie główne strategie (tab. II) [17]. Metaanaliza 10 badań klinicznych Biondiego-Zoccai, opublikowana w 2005 r. potwierdziła, że zastosowanie stentów wewnątrzwieńcowych i agresywnej

terapii przeciwplatekowej ma istotny wpływ na polepszenie wyników wczesnej strategii inwazyjnej [18].

Na razie wczesne wdrożenie strategii inwazyjnej ma, co należy podkreślić, udowodniony wpływ w wypadku pacjentów średniego i dużego ryzyka. Choć metaanaliza Mehty wykazała nieznacznie wyższą śmiertelność podczas wyjściowej hospitalizacji w grupie strategii inwazyjnej (1,8 vs 1,1%, $p=0,07$), to po wypisie chorych ze szpitala w dalszej obserwacji odnotowano znacząco niższy odsetek zgonów i ponownych hospitalizacji w tej grupie [17].

Zoptymalizowaniu czasu wdrażania strategii interwencyjnej z powodu podwyższonego ryzyka wczesnej śmiertelności miało służyć m.in. badanie ISAR-COOL (*Intracoronary Stenting with Antithrombotic Regimen Cooling-Off Trial*), prowadzone w latach 2000–2002 [19]. Chorych randomizowano do dwóch grup: bezpośredniej wczesnej strategii inwazyjnej i z wydłużonym wstępnym leczeniem przeciwplatekowym. Pacjenci z pierwszej grupy mieli wykonywaną koronarografię jak najszybciej po przyjęciu, nie później niż po 6 godz. W grupie drugiej angiografię przeprowadzano przynajmniej po 3 dniach leczenia farmakologicznego, nie później niż w 5. dobie. W wypadku wszystkich chorych z NSTEMACS wkrótce po randomizacji rozpoczynano terapię przeciwplatekową. Podawano im heparynę niefrakcjonowaną (bolus 60 U/kg i następnie wlew wg APTT), aspirynę (500 mg bolus i 100 mg 2 razy dziennie), klopidogrel (600 mg *p.o.* dawka wstępna i 75 mg 2 razy na dobę) oraz tirofiban dożylnie. Inhibitor glikoproteiny IIb/IIIa zaczynało podawać w formie bolusu 10 mcg/kg, a następnie ciągłego wlewu 0,10 mcg/kg na minutę. Wszyscy mieli zalecone również beta-blokery, ACE-inhibitory i statyny.

U 11,6% z 207 pacjentów z grupy z przedłużonym leczeniem przeciwplatekowym wystąpił złożony punkt końcowy (21 zawałów, 3 zgony), podczas gdy w grupie bezpośredniej strategii inwazyjnej tylko u 5,9% (żadnego zgonu i 12 zawałów, RR 1,96, *relative risk*, ryzyko względne, $p=0,04$). Wyniki te pokazują, że w omawianej grupie z NSTEMACS wyczekiwanie z rozpoczęciem strategii inwazyjnej w celu wdrożenia optymalnej terapii przeciwplatekowej nie poprawia rokowania chorych. Na podstawie tego badania eksperci ESC wprowadzili pojęcie *natychmiastowej strategii inwazyjnej*, wykonywanej do 2,5 godz., odraczając podanie dożylnego blokera GP IIb/IIIa. Zalecenie to dla strategii leczenia chorych z NSTEMACS znajduje się w klasie wskazań II A przy poziomie wiarygodności danych B wg ESC [2].

Tab. II. Odsetek osiągniętego średnio po 17 mies. złożonego punktu końcowego (zgon lub zawał niezakończony zgonem) w badaniach porównujących strategię inwazyjną i zachowawczą w NSTEMACS (metaanaliza Mehta SR i wsp. JAMA 2005, 293: 2908-17) [17]

Badanie	Strategia inwazyjna	Strategia zachowawcza
VANQWISH	5,1%	8,1%
MATE	12%	8,9%
FRISC II	4,3%	11,4%
TACTICS	4,0%	5,3%
VINO	4,8%	14,8%
RITA 3	7,4%	10,9%
bilans całkowity	7,4%	11%

Badania obserwacyjne i rejestry

Wieloośrodkowe badania obserwacyjne i rejestry ostrych zespołów wieńcowych oprócz pokazania wyników leczenia z tzw. świata rzeczywistego oddają zmiany, jakie dokonują się w strategii leczenia ACS. Dzięki nim dowiadujemy się, na ile w praktyce realizowane są wytyczne międzynarodowych komitetów eksperckich i na ile zalecane metody znajdują odzwierciedlenie w praktyce. Ciekawe jest zwłaszcza porównanie wyników obserwacji dużych badań, realizowanych w doświadczonych ośrodkach klinicznych z wynikami obrazującymi losy pacjentów w ośrodkach tere-

nowych, w których dostęp do nowoczesnych metod jest często opóźniony lub niemożliwy.

Wraz z przełomem w diagnostyce i leczeniu NSTEMACS dokonano wnikliwej oceny epidemiologii i rezultatów leczenia ostrych zespołów wieńcowych w Europie. Jednym z pierwszych, dużych badań było *Euro Heart Survey – Acute Coronary Syndromes (EHS-ACS)* [20]. Przeprowadzana na przełomie 2000 i 2001 r. rekrutacja objęła niemal 11 tys. osób z 25 krajów europejskich. Chorzy z NSTEMACS stanowili 51,2% wszystkich pacjentów z ACS. Grupa z nieokreślonym EKG stanowiła 6,5%. Wśród badanych z NSTEMACS 33,6% nie miało początkowo żadnych zmian w EKG. Najbardziej obciążona chorobami serca (przebyty zawał serca, niewydolność serca, wszczepiony rozrusznik i in.) i sercowo-naczyniowymi (miażdżyca tętnic obwodowych, nadciśnienie, niewydolność nerek, cukrzyca, choroby płuc) oraz najczęściej poddawana wcześniej procedurom rewaskularyzacyjnym była jednak grupa z nieokreślonym EKG. Była to równocześnie grupa najstarsza wiekowo. Ponad połowa badanych została poddana koronarografii, w tym 52% pacjentów z NSTEMACS i 41,3% z nieokreślonym ACS. Pilny zabieg PCI wykonano odpowiednio u 5,1 i 8,0% chorych, natomiast *odroczone* z różnych względów PCI odpowiednio u 60,3 i 59%. Podczas hospitalizacji zabieg pomostowania tętnic wieńcowych wykonano u 5,4% z NSTEMACS i u 4,4% z nieokreślonym ACS.

Śmiertelność wśród całej badanej grupy wyniosła 4,9%, w tym u chorych z NSTEMACS ST 2,4%, a u osób z nieokreślonym EKG 11,8%. 30-dniowe wskaźniki śmiertelności wynosiły odpowiednio 3,5 i 13,3% (średnio 6,3% dla całej grupy).

Nieco wcześniej, w 1999 r., rozpoczęto duże, prospektywne, międzynarodowe badanie GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*). Przystąpiło do niego 90 szpitali z 14 krajów na czterech kontynentach. Chorzy byli kwalifikowani do trzech grup na podstawie zmian odcinka ST i dodatnich markerów uszkodzenia mięśnia sercowego (STEMI, NSTEMI, niestabilna choroba wieńcowa). Od lipca 1999 r. do grudnia 2001 r. analizowano grupę 12 666 pacjentów, zwracając m.in. uwagę na wyniki leczenia w grupach STEMI i NSTEMI [21]. Średni wiek w pierwszej grupie to 64 lata, w drugiej 67 lat. W obu ok. 2/3 stanowili mężczyźni. Chorzy z NSTEMI częściej niż pozostali mieli w wywiadzie przebyte zabiegi PCI lub CABG. Podczas 2-letniej obserwacji wskaźnik śmiertelności w trakcie hospitalizacji dla NSTEMI zmniejszył się z 5,3 do 4,8%. Zastosowanie procedur inwazyjnych wzrosło w tym czasie dla NSTEMI z 52,3 do 60,5% (samego PCI z 28,3 do 33,4%, przy spadku CABG z 11,8 do 8,9%). Dodatkowo w obserwacji 6-miesięcznej oceniano grupę pacjentów ze STEMI, NSTEMI i z niestabilną chorobą wieńcową pod kątem śmiertelności, która wyniosła wśród tych grup odpowiednio: 4,8, 6,2 i 3,6% [22]. W czasie obserwacji ok. 15% pacjentów ze wszystkich grup było poddanych zabiegom interwencyjnym na naczyniach wieńcowych. Analizując zastosowaną farmakoterapię stwierdzono, że np. heparyny drobnocząsteczkowe częściej stosowano w Europie (62,7%) niż w USA (19,4%), a odwrotnie inhibitory IIb/IIIa – odpowiednio 26,8 i 51,5% [22].

Celem badania ENACT (*European Network for Acute Coronary Treatment*) było z kolei spektrum ostrych zespołów wieńcowych w 29 państwach Europy (od kwietnia do czerwca 1999 r.). U 46% (1431 pacjentów) rozpoznano przy przyjęciu niestabilną chorobę wieńcową bądź zawał bez uniesienia ST, a u 14% (445 chorych) nieokreślony ostry zespół wieńcowy. Oznaczenie poziomu troponiny możliwe było u 36% osób. Jedna trzecia chorych z zawałem serca miała wykonaną koronarografię, z czego 23% zostało poddanych przezskórnej interwencji wieńcowej w trakcie hospitalizacji. Odsetek koronarografii i zabiegów PCI różnił się znacznie: odpowiednio 6 i 7% w Grecji do 79 i 62% w Niemczech. Prawie 2-krotnie więcej badań i zabiegów przeprowadzono w szpitalach klinicznych (uniwersyteckich). Stenty wszczepiono w 68% przypadków PCI. U 41% chorych z niestabilną chorobą wieńcową przeprowadzono koronarografię na początku hospitalizacji (u 21% zaplanowano ją w późniejszym terminie), natomiast PCI wykonano u 23% [23].

Do badania BLITZ prowadzonego w ciągu 2 tyg. 2001 r. we Włoszech włączono kolejnych chorych z zawałem serca do 48 godz. od wystąpienia objawów. Kwalifikowani byli do grupy STEMI i NSTEMI (z obniżeniami ST, odwróceniem załamka T lub niecharakterystycznymi zmianami w EKG). Osoby z LBBB (*left bundle branch block*, blok lewej odnogi pęczka Hisa), rytmem z rozrusznika (RR) i zmianami niemożliwymi do lokalizacji zawału zostały zaliczone do grupy z nieokreślonym zawałem. Wśród pacjentów z NSTEMI wyodrębniono dwie grupy – leczonych zachowawczo i inwazyjnie (PTCA, CABG). W całej badanej populacji u 46% osób wykonano koronarografię, u 25% angioplastykę wieńcową i u 1,4% CABG. Wśród osób z NSTEMI odsetek tych procedur wynosił odpowiednio 43, 15 i 2,2% i w ostatniej grupie (LBBB/RR) 35, 13 i 1%. Spośród chorych przyjętych do szpitali bez możliwości cewnikowania 22% przekazano w trybie pilnym lub planowym do ośrodków z możliwością leczenia zabiegowego. W czasie hospitalizacji zmarło 144 pacjentów, tj. 7,4% grupy. Śmiertelność w grupie NSTEMI wyniosła 5,2%, a w grupie (LBBB/RR) 18,2% [24].

W 1999 r. przeprowadzono w Argentynie prospektywne badanie STRATEG-SIA, w którym uczestniczyło 664 pacjentów z OZW bez uniesienia ST. Grupy leczone zachowawczo czy interwencyjnie nie wykazały istotnych różnic. Wykonanie koronarografii związane było z następującymi niezależnymi czynnikami, takimi jak wiek >70, dostęp do procedur inwazyjnych, dotychczasowy wywiad wieńcowy, nawrót dławicy w ciągu 48 godz. i posiadanie ubezpieczenia. Czynniki decydującymi o gorszym rokowaniu wewnątrzszpitalnym i jednorocznym były: wiek >70, stwierdzenie obniżenia odcinka ST przy przyjęciu, nawrót dławicy w ciągu 48 godz. i zaliczenie do grupy wysokiego ryzyka. Okazało się, że chorzy poddani strategii inwazyjnej mieli gorsze rokowanie wewnątrzszpitalne, choć już po obserwacji jednorocznej zależność ta była nieistotna statystycznie. Natomiast grupa ta miała mniej nawrotów dławicy piersiowej i była rzadziej hospitalizowana [25].

Przyjęcie standardów AHCP (*Agency for Health Care Policy and Research*) i NHLBI (*National Heart, Lung, and Blood Institute*) pozwoliło podzielić pacjentów na grupy wysokiego

(62,2%), średniego (25%) i niskiego (12,8%) ryzyka. Odsetek poddanych cewnikowaniu serca wynosił odpowiednio w wymienionych grupach: 46,4, 52 i 42,8%, a rewaskularyzacji 31,7, 29,3 i 25,4% i nie różnił się istotnie statystycznie pomiędzy grupami. W czasie rocznej obserwacji oceniono ryzyko wystąpienia śmierci lub zawału serca w zależności od zastosowanej strategii leczenia. Okazało się, że pacjenci niskiego ryzyka poddani procedurom inwazyjnym mają wyższy wskaźnik poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonów niż leczeni konserwatywnie – w wypadku PCI, CABG i terapii zachowawczej wskaźniki te wyniosły odpowiednio 10, 15,2 i 1,9% ($p < 0,001$). Osoby obciążone wysokim ryzykiem skorzystały z wczesnego leczenia inwazyjnego. Wystąpienie niekorzystnych zdarzeń w zależności od strategii leczenia w tym wypadku było następujące: PCI – 5,4%, CABG – 12,1%, strategia zachowawcza – 17,2% ($p = 0,001$). Wyniki dla grupy pośredniego ryzyka były niejednoznaczne – odpowiednio 5,7, 12,5 i 4,7% ($p = ns$) [25].

Wiele ciekawych spostrzeżeń przynoszą wstępne wyniki pilotażowego rejestru PL-ACS, prowadzonego na Śląsku na przełomie lat 2003 i 2004, gdzie odnotowano ponad 14 500 hospitalizacji z powodu OZW [26]. ACS bez uniesienia odcinka ST stanowiło 65,3% chorych, 44,1% to niestabilna choroba wieńcowa i 21,2% zawał bez uniesienia ST. Natomiast zawał serca z uniesieniem ST stanowił 34,7% ogólnej liczby ACS. Chorzy z NSTEMI byli starsi, częściej z nadciśnieniem, częściej przebyli zawał mięśnia sercowego i zabiegi rewaskularyzacyjne w porównaniu z chorymi z zawałem z uniesieniem odcinka ST. U tych ostatnich znacznie częściej występował wstrząs kardiogeny. W leczeniu NSTACS w 1/4 przypadków wykonano PCI. Angioplastyka okazała się najskuteczniejszym sposobem postępowania we wszystkich

typach ACS, mając decydujący wpływ na śmiertelność zarówno wczesną, jak i 30-dniową. U chorych z NSTEMI wykazano nieco niższą śmiertelność wewnątrzszpitalną (8,4%) i 30-dniową (10,1%) niż w STEMI – odpowiednio 11,3 i 13%. Najgorzej rokującą grupę stanowili pacjenci, u których wystąpił obrzęk płuc lub wstrząs kardiogeny [27].

Jak wynika z omówionych wcześniej rejestrów, wyniki polskiego są dosyć zbliżone. Rejestr EHS-ACS miał porównywalną liczbę pacjentów o podobnej charakterystyce. W grupie z NSTEMI analiza chorych pod względem ostatecznej diagnozy odbywała się na podstawie poprzedniej definicji zawału (podobnie w ENACT). Kolejnym porównywalnym rejestrem, jeżeli chodzi o liczbę chorych z ACS, ale o zasięgu światowym, jest GRACE. Częstość występowania NSTEMI wynosiła w nim 25%, a śmiertelność wewnątrzszpitalna w tej grupie była nieco niższa niż w rejestrze PL-ACS i wynosiła 6%. W porównaniu z rejestrem PL-ACS ponaddwukrotnie większy odsetek chorych leczono PCI, częściej zastosowano blokery receptora płytkowego GP IIb/IIIa i 10-krotnie więcej chorych poddano CABG w trybie pilnym (4%).

We włoskim rejestrze BLITZ uwzględniano już podział na STEMI i NSTEMI. Podobny odsetek pacjentów z NSTEMI i w PL-ACS chorował na nadciśnienie tętnicze i cukrzycę, przebył zawał serca lub chirurgiczne pomostowanie naczyń wieńcowych. Zarejestrowano natomiast nieco więcej chorych po PCI oraz mężczyzn. W porównaniu z rejestrem PL-ACS u chorych z NSTEMI w rejestrze BLITZ wyższy jest odsetek koronarografii i CABG (odpowiednio 43 i 2,2%), natomiast porównywalny jest procent chorych, u których przeprowadzono PCI (15%). Obserwowano niższą śmiertelność wewnątrzszpitalną i 30-dniową niż w rejestrze PL-ACS (odpo-

Tab. III. Odsetek chorych z NSTEMI, u których zastosowano poszczególne formy terapii farmakologicznej i procedur rewaskularyzacyjnych

terapia	Badanie/rejestr rok	ENACT ²		GRACE		EHS	BLITZ	PL-ACS
		1999	1999	2001	2000/01	2001	2003/4	
		MI	UA					
leki przeciwplatekcyjne	aspiryna	96	92	94	97,8	88,5	87	88,7
	tiklopidyna	bd	bd	28,1 ¹	46,4 ¹	11,2	27	25,3
	klopidogrel	bd	bd			16,6	4	11,9
heparyna	UFH	56	37	b.d.	b.d.	43,3	55	38,6
	LMWH	34	50	48,8	62,1	58,1	40	43,6
	razem	90	87	b.d.	b.d.	83,9	95	82,2
IIb/IIIa		8	6	16,6	31,2	10,0	22	5,2
koronarografia		33	41	52,3	60,5	52,0	11,3	36,6
PCI		23	23	28,3	33,4	25,4	9,3	25,3
CABG		bd	bd	11,8	8,9	5,4	11,1	1,2 (5,9) ³

bd – brak danych

¹stosowanych łącznie (tiklopidyna lub klopidogrel)

²zestawienie danych obejmowało podział obowiązujący przed 2000 r. na zawał serca (MI) i niestabilną chorobę wieńcową (UA)

³odsetek chorych, u których wykonano CABG podczas wyjściowej hospitalizacji, w nawiasie CABG odroczone

wiednio 2,1 i 5,2%). Sposób leczenia farmakologicznego w okresie wewnątrzszpitalnym był porównywalny w obu rejestrach. W rejestrze BLITZ istotnie rzadziej stosowano klopidogrel, beta-blokery i statyny, a zdecydowanie częściej – heparynę niefrakcjonowaną i leki z grupy antagonistów kanału wapniowego [20, 21, 24, 27].

Stosowanie poszczególnych rodzajów terapii o udowodnionym znaczeniu klinicznym w NSTEMACS w opisywanych wyżej rejestrach – leków przeciwplatek (aspiryna, klopidogrel), heparyny (drobnocząsteczkowej i niefrakcjonowanej), inhibitorów receptora IIb/IIIa oraz wybór opcji rewaskularyzacji przedstawiono w tab. III.

Podsumowanie

Rejestry ostrych zespołów wieńcowych pokazują, że chorzy z NSTEMACS w praktyce klinicznej różnią się od grup chorych z badań randomizowanych. Wykazują też, jak wiele zaleceń międzynarodowych komitetów eksperckich nie znajduje należytego odzwierciedlenia w leczeniu chorych, poczynając od zastosowania najnowszych leków przeciwplatekowych, a na wykonywaniu niezbędnych badań kończąc. Dane ze świata rzeczywistego pokazują, że grupa z NSTEMACS ma szczególnie złe rokowanie, być może dlatego, że konsensus dla pilnej rewaskularyzacji nie jest jeszcze tak powszechnie akceptowany i wdrażany, jak w STEMI. Wprawdzie śmiertelność wśród chorych z badań randomizowanych jest niższa, ale trzeba pamiętać, że wiele czynników wykluczających pacjentów z tych badań ma zasadnicze znaczenie dla ich rokowania (starszy wiek, niewydolność krążenia, niewydolność nerek czy przebyte wcześniej zabiegi operacyjne lub interwencje na naczyniach wieńcowych). Innym problemem jest fakt, że wiele osób przechodzących kosztowne zabiegi rewaskularyzacji przezskórnej czy chirurgicznej nie ma zalecanych lub nie kontynuuje zażywania podstawowych leków znajdujących się w zaleceniach ekspertów (klopidogrel, beta-blokery, ACE-inhibitory czy statyny).

Na podstawie doświadczeń płynących z wieloośrodkowych rejestrów oraz randomizowanych badań klinicznych porównujących strategię zachowawczą i inwazyjną w leczeniu NSTEMACS, coraz bardziej oczywiste wydaje się, że ta grupa chorych wymaga równie szybkiej diagnostyki angiograficznej i rewaskularyzacji jak pacjenci z ostrym zespołem wieńcowym z uniesieniem ST. Zapewnienie możliwości wczesnej rewaskularyzacji, pomimo często większego zaawansowania zmian w naczyniach wieńcowych i potencjalnie mniejszego obszaru zagrożonego martwicą, powinno przynieść tym chorym równie znamienne korzyści.

Piśmiennictwo

1. 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.
2. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, Jorgensen E, Marco J, Nordrehaug JE, Ruzyllo W, Urban P, Stone GW, Wijns W; Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 804-847.
3. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB Trial. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. *Circulation*. 1994; 89: 1545-1556.
4. Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, Blaustein AS, Deedwania PC, Zoble RG, Wexler LF, Kleiger RE, Pepine CJ, Ferry DR, Chow BK, Lavori PW. Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital (VANQWISH) Trial Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338: 1785-1792.
5. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahl E, Swahn E. 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. Fast revascularisation during instability in coronary artery disease. *Lancet* 2000; 356: 9-16.
6. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, Neumann FJ, Robertson DH, DeLucca PT, DiBattiste PM, Gibson CM, Braunwald E, TACTICS (Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy) – Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 Investigators. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001; 344: 1879-1887.
7. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA, Shaw TR, Wheatley DJ, Pocock SJ; 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; 9335: 743-751.
8. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, De Feyter PJ, Specchia G, Ruzyllo W. Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002; 23: 1809-1840.
9. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331: 489-495.
10. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1994; 331: 496-501.
11. McKay RG. "Ischemia-guided" versus "early invasive" strategies in the management of acute coronary syndrome/non-ST-segment elevation myocardial infarction: the interventionalist's perspective. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41 (4 Suppl S): 96S-102S.
12. Goodman SG, Cohen M, Bigonzi F, Gurfinkel EP, Radley DR, Le Louer V, Fromell GJ, Demers C, Turpie AG, Califf RM, Fox KA, Langer A. Randomized trial of low molecular weight heparin (enoxaparin) versus unfractionated heparin for unstable coronary artery disease: one-year results of the ESSENCE Study. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q Wave Coronary Events. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 693-698.
13. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Moliterno DJ, Heeschen C, Hamm CW, Robbins MA, Kleiman NS, Theroux P, White HD, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition in acute coronary syndromes. Gradient of benefit related to the revascularization strategy. *Eur Heart J* 2002; 23: 1441-1448.
14. Huczek Z, Kochman J, Filipiak KJ, Horszczaruk GJ, Grabowski M, Piatkowski R, Wilczynska J, Zielinski A, Meier B, Opolski G. Mean platelet volume on admission predicts impaired reperfusion and long-term mortality in acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 284-290.
15. Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, Mehilli J, Bollwein H, Bestehorn HP, Schmitt C, Seyfarth M, Dirschinger J, Schomig A, Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, Malmberg K, Rupprecht H, Zhao F, Chrolavicius S, Copland I, Fox KA; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 9281: 527-533.
16. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, Malmberg K, Rupprecht H, Zhao F, Chrolavicius S, Copland I, Fox KA; Clopidogrel in

- Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 9281: 527-533.
17. Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, Wallentin L, Boden WE, Spacek R, Widimsky P, McCullough PA, Hunt D, Braunwald E, Yusuf S. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005; 293: 2908-2917.
 18. Biondi-Zoccai GG, Abbate A, Agostoni P, Testa L, Burzotta F, Lotrionte M, Trani C, Biasucci LM. Long-term benefits of an early invasive management in acute coronary syndromes depend on intracoronary stenting and aggressive antiplatelet treatment: a metaregression. *Am Heart J* 2005; 149: 504-511.
 19. Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment ("cooling-off" strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 1593-1599.
 20. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, Danchin N, Gitt AK, Boersma E, Fioretti PM, Simoons ML, Battler A. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin. The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J* 2002; 23: 1190-1201.
 21. Fox KAA, Goodman SG, Klein W, et al. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome. Findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2002; 23: 1177-1189.
 22. Goldberg RJ, Currie K, White K, Brieger D, Steg PG, Goodman SG, Dabbous O, Fox KA, Gore JM. Six-month outcomes in a multinational registry of patients hospitalized with an acute coronary syndrome (The Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE]). *Am J Cardiol* 2004; 93: 288-293.
 23. Fox KA, Cokkinos DV, Deckers J, Keil U, Maggioni A, Steg G. The ENACT study: a pan-European survey of acute coronary syndromes. European Network for Acute Coronary Treatment. *Eur Heart J* 2000; 21: 1440-1449.
 24. Di Chiara A, Chiarella F, Savonitto S, Lucci D, Bolognese L, De Servi S, Greco C, Boccanelli A, Zonzin P, Coccolini S, Maggioni AP; BLITZ Investigators. Epidemiology of acute myocardial infarction in the Italian CCU network: the BLITZ study. *Eur Heart J* 2003; 24: 1616-1629.
 25. Ferreiros ER, Kevorkian R, Fuselli JJ, Guetta J, Boissonnet CP, di Toro D, Cragolino R, Masoli O, Cagide A, Krauss J; STRATEG-SIA Study Investigators and of the Sociedad Argentina de Cardiología. First national survey on management strategies in non ST-elevation acute ischaemic syndromes in Argentina. Results of the STRATEG-SIA study. *Eur Heart J* 2002; 23: 1021-1029.
 26. Poloński L, Gąsior M., Gierlotka M, Kalarus Z, Zembala M, Termin-Pośpiech A, Tendera M. Epidemiologia, leczenie i rokowanie w ostrych zespołach wieńcowych na Śląsku. Wyniki etapu pilotażowego ogólnopolskiego rejestru ostrych zespołów wieńcowych PL-ACS. *Kardiologia i Pol* 2005; 62, Suplement I: 22-28.
 27. Lekston A, Szyguła-Jurkiewicz B, Wilczek K, Kowalik V, Gąsior M, Gierlotka M, Dubiel J, Poloński L; Zawal mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST. Dane z Rejestru PL-ACS na Śląsku. *Kardiologia i Pol* 2005 Maj; 62, Suplement I: 39-44.