

Czy wiek wpływa na rokowanie pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi?

Piotr Buchta¹, Mariusz Gąsior¹, Małgorzata Kocot-Styn² i Lech Poloński¹

¹Śląskie Centrum Chorób Serca, III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii
 Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Zabrze

²NZOZ Częstochowskie Regionalne Centrum Chorób Serca i Naczyń im. Polonii Świata Sp. z o.o.,
 Sosnowieckie Regionalne Centrum Chorób Serca i Naczyń w Sosnowcu

Streszczenie

Większość zaleceń dotyczących strategii leczenia chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi nie uwzględnia odmienności wynikających ze zróżnicowanego wieku pacjentów. Jednak nawet kilkuletnie różnice w wieku mogą istotnie wpływać na stan biologiczny organizmu i stopień progresji schorzeń towarzyszących, przekładając się zarówno na trudności diagnostyczne, jak i odmienną strategię leczenia chorych. Okazuje się, że zastosowanie uznanych za optymalne metod terapii opartych na wytycznych towarzystw kardiologicznych zmienia się wraz z wiekiem. Fakt ten może wpływać na rokowanie chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi, zwłaszcza w grupie osób starszych, istotnie częściej obciążonych dodatkowymi chorobami. Praca ta stanowi przegląd literatury pod kątem różnic populacyjnych, czynników obciążających rokowanie, różnic w strategii leczenia i rokowaniu pacjentów w zależności od wieku, ze szczególnym uwzględnieniem osób w wieku podeszłym. (Folia Cardiologica Excerpta 2008; 3: 170–179)

Słowa kluczowe: ostry zespół wieńcowy, zawał serca, wiek chorych, pacjenci starsi

Wstęp

Średnia długość życia stale wzrasta, zwłaszcza w krajach uprzemysłowionych. Według statystyk Głównego Urzędu Statystycznego średnia życia Polaków w 2005 roku wynosiła 79,4 roku dla kobiet i 70,8 roku dla mężczyzn. Oczywiście przekłada się to na wzrost średniej wieku osób hospitalizowanych — w tym również na oddziałach kardiologii. Według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) starość dzieli się na trzy okresy: wiek podeszły: 60–75 lat, wiek starczy: 75–90 lat oraz wiek sędziwy: 90 i więcej lat. W licznych publikacjach i badaniach za granicę wieku podeszłego uważa się 65. rok życia. Różnica ta wynika z trudności w zdefiniowaniu momentu rozpoczęcia starości. Zwłaszcza w krajach rozwiniętych przyjmuje

się, że etap ten zaczyna się w okresie przejścia w stan spoczynku zawodowego.

W opublikowanym w 2002 roku badaniu GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*) [1] ponad połowa pacjentów miała ponad 65 lat. Analogiczne wyniki wykazano w rejestrze PL-ACS [2], w którym dodatkowo co czwarty pacjent był w wieku powyżej 75. roku życia [3]. Jak wiadomo z badań demograficznych, choroby układu sercowo-naczyniowego są najczęstszą przyczyną zgonów w krajach zachodnich. Według statystyk spośród umierających z powodu choroby niedokrwiennej serca około 83% stanowią osoby w wieku 65 lat i starsze [4]. Dlatego też należy zaktualizować wiedzę dotyczącą optymalnych metod leczenia i opieki nad rosnącą grupą pacjentów w starszym wieku. Jednak, mimo że stanowią oni coraz większy odsetek chorych

Adres do korespondencji: Piotr Buchta, III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrze, ul. Szpitalna 2, 41–800 Zabrze, tel. (0 32) 273 23 16, faks (0 32) 273 26 79, e-mail: scchs@infomed.slam.katowice.pl

z ostrym zespołem wieńcowym, większość badań mających na celu ocenę strategii leczenia i jej wpływ na rokowanie nie obejmuje tej grupy [5, 6], zaś osiągnięte wyniki odnoszone są do wszystkich chorych, w tym również do osób starszych. Należy bowiem pamiętać, że nawet kilkuletnie różnice w wieku mogą istotnie wpływać na stan biologiczny organizmu oraz stopień progresji schorzeń. Na podstawie wyników uzyskanych w przytaczanych poniżej badaniach udowodniono, że badane grupy pacjentów w starszym wieku nie są homogenne zarówno pod względem danych demograficznych, sposobu terapii, jak i rokowania. Wspólne analizy chorych starszych bez uwzględnienia przedziałów przykładowo 10-letnich mogą nie wykazywać istotnych różnic zależnych od wieku [5]. Jednocześnie w trakcie rozważań dotyczących dalszej strategii leczenia poza chorobami towarzyszącymi oraz przewidywanym czasem przeżycia należy brać pod uwagę stan mentalny pacjentów [4].

Lee i wsp. [6], dokonując analizy 593 badań klinicznych, wykazali, że pomimo świadomości tych faktów i zaleceń Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) jeszcze z 1989 roku odsetek włączonych do dużych badań chorych w wieku starszym wzrósł z 0,9% w latach 1966–1970 do zaledwie 10,3% w latach 1996–2000. Właśnie 75 rok życia będący granicą wieku starszego był najczęstszym wiekiem granicznym kwalifikacji do badań. Do ponad połowy badań nad chorobą wieńcową w ostatnim 10-leciu nie włączono ani jednego chorego powyżej tego wieku. Jednocześnie wykazano, że odsetek kobiet włączanych do badań jest mniejszy w odniesieniu do rzeczywistego profilu demograficznego pacjentów z zawałem. W stanowisku Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego (AHA, *American Heart Association*) dotyczącym ostrych zespołów wieńcowych bez uniesienia odcinka ST mediana wieku u starszych chorych włączonych do badań klinicznych wynosiła 65 lat, podczas gdy w badaniach populacyjnych — 68 lat. Podobne wyniki otrzymano w badaniu CRUSADE (*Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines*), w którym częściej kwalifikowano do badania osoby młodsze oraz płci męskiej. Porównując liczbę chorych powyżej 75. roku życia w badaniach klinicznych VIGOUR (*The Virtual Coordinating Center for Global Collaborative Cardiovascular Research*) z badaniami GRACE, CRUSADE i NRMI (*National Registry of Myocardial Infarction*), wykazano prawie 2-krotnie wyższy ich odsetek w badaniach populacyjnych. W przypadku pacjentów powyżej 85. roku życia różnice są jeszcze wyraźniejsze, gdyż do ba-

dań klinicznych włącza się zaledwie co piątego chorego z tego przedziału wiekowego [4, 7].

Różnice populacyjne w charakterystyce chorych starszych i młodszych

Porównując grupy pacjentów w różnym wieku, obserwuje się zwiększanie liczby czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych u osób starszych. Najczęściej stwierdzano wzrost częstości występowania wcześniejszych dolegliwości dławicowych, zawału serca, nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca, incydentów naczyniowo-mózgowych (w tym udar mózgu), niewydolności nerek oraz płci żeńskiej (tab. 1). Dane dotyczące występowania cukrzycy są zróżnicowane. Mehta i wsp. [5] w grupie 16 3140 chorych zaobserwowali, że wśród osób starszych częstość występowania cukrzycy maleje. Do podobnych wniosków doszli Yan i wsp. [8] w grupie chorych powyżej 75. roku życia. Przeciwną zależność stwierdzili natomiast Rosengren i wsp. [9] w badaniu dotyczącym 10 253 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym oraz Halon i wsp. [10], porównując chorych w wieku 70–79 lat oraz co najmniej 80-letnich, a także Bach i wsp. [11] w grupie 2220 pacjentów z niestabilną chorobą wieńcową i zawałem serca bez uniesienia odcinka ST. We wspólnej analizie badań klinicznych i populacyjnych Aleksander i wsp. [4, 7] zaobserwowali, że częstość cukrzycy początkowo rośnie z wiekiem, po czym od około 75. roku życia spada. Taką zależność wykazano również w rejestrze PL-ACS [3].

Z kolei wraz z wiekiem rzadziej stwierdzano nikotynizm, przewlekłą chorobę płuc, hiperlipidemię oraz uprzednie zastosowanie procedury rewaskularyzacji (tab. 1). Chorzy młodszy częściej byli otyli i mieli obciążający wywiad rodzinny [9]. Również przebieg kliniczny ostrych zespołów wieńcowych ulega zmianie. U pacjentów w starszym wieku rzadziej obserwowano ból w klatce piersiowej w przebiegu zawału, wystąpienie zawału z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST segment elevation myocardial infarction*) [4, 5, 7, 8], częściej zaś — blok lewej odnogi pęczka Hisa [5, 7]. Na przykład w badaniu GRACE średni wiek pacjentów z atypowymi objawami ostrych zespołów wieńcowych wynosił 72,9 roku, zaś pacjentów z typowymi objawami — 65,8 roku. W badaniu Yana i wsp. [8] w przebiegu ostrego zespołu wieńcowego dodatkowo rzadziej występował wzrost stężenia markerów sercowych oraz zawał z wytworzeniem patologicznego załamka Q. Rosengren i wsp. [9] stwierdzili zmniejszenie liczby STEMI wraz z wiekiem jedynie wśród mężczyzn (w przypadku kobiet różnica była nieistotna

Tabela 1. Najczęstsze różnice w charakterystykach wyjściowych pacjentów zmieniające się wraz z wiekiem w analizowanych badaniach; + : częstsze występowanie z wiekiem, ±: brak różnic z wiekiem, - : rzadsze występowanie z wiekiem; w nawiasach podano numery odnośników w piśmiennictwie

Analizowany parametr	Wystąpienie danego parametru w analizowanych badaniach	Częstość występowania wśród pacjentów w analizowanych badaniach (%)
Niewydolność serca	+ + + + + + + + + + [4, 5, 8, 9, 10, 11, 19, 20, 21, 23]	3,8–36,0
Płeć żeńska	+ + + + + + + + + [2, 4, 5, 9, 11, 15, 16, 19, 23]	17,5–65,3
Nadciśnienie tętnicze	+ + + + + + + + - [4, 8, 9, 15, 19, 20, 21, 23, 10]	16,6–75,0
Uprzednia dławica	+ + + + + + + [5, 8, 9, 15, 16, 21, 23]	11,5–65,6
Przebyty zawał serca	+ + + + + + + [4, 8, 9, 19, 20, 21]	17,1–48,1
Przebyte incydenty naczyniowo-mózgowe	+ + + + + [4, 5, 9, 20, 21]	1,0–18,6
Cukrzyca	+ + + + ± - - - - [9, 10, 11, 19, 21, 1, 5, 8, 23]	13–29,8
Niewydolność nerek	+ + + [4, 5, 10]	6,6–21,6
Wstrząs	+ + [2, 15]	0,6–11,0
Wielonaczyniowa choroba wieńcowa	+ + [9, 16]	18,3–72,2
Choroba pnia lewej tętnicy wieńcowej	+ + [9, 16]	5–27,8
EKG niediagnostyczne przy przyjęciu	+ + [9, 15]	1,7–16,1
Wzrost stężenia markerów martwicy w zawale	+ + - [8, 11, 5]	26,6–71,7
Blok lewej odnogi pęczka Hisa	+ [5]	4,1–9,5
Przewlekła obturacyjna choroba płuc	+ - [20, 5]	12,3–20,9
Zawał z uniesieniem odcinka ST	+ - - - - - - - [11, 2, 5, 8, 9, 15, 21, 23]	12–55,6
Hiperlipidemia	- [8]	21,3–53,2
Uprzednie stosowanie procedury rewaskularyzacji	- - [5, 10]	2,3–15,1
Ból w ostrych zespołach wieńcowych	- - - - [5, 8, 9, 15]	62–90,9
Nikotynizm	- - - - - - - - [4, 5, 9, 11, 15, 19, 21, 23]	3,0–62,1

statystycznie), a także zwiększenie liczby ostrych zespołów wieńcowych z wątpliwym diagnostycznie w chwili przyjęcia EKG [9]. Ogólne zmniejszenie odsetka STEMI w odniesieniu do wszystkich przyjęć z powodu ostrych zespołów wieńcowych u chorych w starszym wieku potwierdzili również Mehta i wsp. [5]. Podobnie analiza Polońskiego i wsp. [3, 12] oparta na danych ponad 100 000 chorych włączonych

do rejestru PL-ACS wykazała, że wraz z wiekiem częściej występuje zawał serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI, *non-ST-segment elevation myocardial infarction*) niż niestabilna dławica piersiowa czy STEMI. Średni wiek pacjentów z NSTEMI wynosił $68 \pm 11,8$ roku, podczas gdy osób z niestabilną dławicą — $64,9 \pm 11,0$ roku, a ze STEMI — $64,0 \pm 12,4$ roku.

Najczęściej występujące różnice w analizowanych badaniach zebrano w tabeli 1. Zwraca uwagę znaczna rozpiętość wartości danych w zależności od wieku oraz przyjętych kryteriów włączania do badań. Fakt ten potwierdza dużą niejednorodność grup badanych chorych w zależności od wieku.

Czynniki obciążające rokowanie w grupie chorych starszych

Sam wiek jest niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu w ostrym zawałe zarówno w obserwacji krótko-, jak i długoterminowej [5, 7–15]. Dodatkowo zawał serca u osób starszych częściej jest powikłany wstrząsem i niewydolnością serca [5–7, 15], migotaniem przedsionków, udarem mózgu i niewydolnością nerek [5]. Poza powyżej wymienionymi stwierdzanymi przy przyjęciu obciążającymi czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w obrazie koronarograficznym z wiekiem częściej obserwowano chorobę pnia lewej tętnicy wieńcowej i wielonaczyniową chorobę wieńcową [9, 16]. W obserwacji wewnątrzszpitalnej u większego odsetka chorych występował obrzęk płuc, wstrząs, niewydolność serca i migotanie przedsionków; w przypadkach nawrotów dławicy i ponownego zawału serca nie wykazano istotnych statystycznie różnic wraz z wiekiem [9]. W innym badaniu w obserwacji odległej wraz z wiekiem dochodziło do wzrostu częstości występowania ponownych zawałów serca [11].

Oceny czynników wpływających na śmiertelność wewnątrzszpitalną w ostrych zespołach wieńcowych dokonano między innymi na podstawie badania GRACE [1] w grupie 11 389 pacjentów. Autorzy podkreślają, że powszechnie stosowane skale ryzyka często opierają się na badaniach klinicznych, z których chorzy wysokiego ryzyka są wyłączeni. Dlatego też nie są to badania reprezentatywne dla rzeczywistej populacji pacjentów. Wśród badanych wiek był niezależnym czynnikiem zgonu, zwiększając jego prawdopodobieństwo ponad 1,5-krotnie na każde 10 lat życia, obok klasy Killipa (niemal 2-krotny wzrost ryzyka na klasę), ciśnienia skurczowego, epizodu zatrzymania krążenia (resuscytacji) i początkowego stężenia kreatyniny w surowicy krwi.

W zaproponowanych przez Gierlotkę i wsp. [17, 18] skalach ryzyka w ostrych zespołach wieńcowych wiek powyżej 65 lat wpływa na rokowanie 30-dniowe zarówno w przypadku STEMI, jak i w ostrych zespołach wieńcowych bez uniesienia odcinka ST. Wiek powyżej 75. roku życia wiąże się z dodatkowym wzrostem prawdopodobieństwa zgonu, podważając liczbę przyznawanych punktów ryzyka w obydwu skalach.

W podanalizie badania *Cooperative Cardiovascular Project* przeprowadzonej przez Krumholza i wsp. [14] w grupie 103 164 pacjentów oceniano czynniki wpływające na rokowanie roczne u starszych chorych po zawałe serca. W odróżnieniu od wyników podobnej analizy badania GUSTO, w którym jednym z kryteriów włączenia był brak przeciwwskazań do terapii fibrynolitycznej, analiza Krumholza i wsp. [14] obejmowała wszystkich hospitalizowanych z powodu ostrego zawału serca (AMI, *acute myocardial infarction*) w wieku podeszłym. Do najsilniejszych czynników ryzyka zgonu zaliczono wiek, wystąpienie niewydolności serca lub kardiomegalii kiedykolwiek przed wypisem ze szpitala, obecność zmian naczyniowych obwodowych, wskaźnik masy ciała mniejszy niż 20 kg/m², niewydolność nerek, dysfunkcję lewej komory (LVEF < 40%) oraz objawy pogorszenia funkcjonowania, takie jak nietrzymanie moczu oraz ograniczenia w samodzielnym poruszaniu się chorych. Szczególnie dwa ostatnie czynniki zasługują na podkreślenie. Są one bowiem — obok fizjologicznych rezerw organizmu czy stanu odżywienia — uznanymi czynnikami rokowniczymi w badaniach geriatrycznych, nie pojawiają się natomiast w opracowaniach z zakresu kardiologii, co może wynikać ze wspomnianych wyżej ograniczeń wiekowych przy włączeniu do badań klinicznych. W tabelach 2 i 3 zestawiono czynniki wpływające na rokowanie wczesne i odległe występujące w analizowanych badaniach.

Różnice w strategii leczenia

Pomimo świadomości, jak istotny jest czas od początku wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego do rozpoczęcia właściwej terapii, zaobserwowano, że czas od pojawienia się pierwszych objawów do przyjęcia do szpitala był istotnie dłuższy u chorych starszych [5]. Może to częściowo wynikać z opóźnień w postawieniu właściwej diagnozy ze względu na często występujące nietypowe objawy ostrych zespołów wieńcowych, współistniejącą niewydolność serca czy też upośledzone zdolności kognitywne u osób starszych. Jednocześnie chorych z tej grupy częściej niż młodszych pacjentów przyjmowano do ośrodków bez pracowni hemodynamiki, rzadziej poddawano specjalistycznej opiece kardiologicznej, szczególnie zaś — procedurom inwazyjnym, takim jak przezskórna angioplastyka wieńcowa (PTCA, *percutaneous transluminal coronary angioplasty*) i pomostowanie aortalno-wieńcowe (CABG, *coronary artery bypass grafting*). U tych osób stosowano również mniejsze dawki kwasu acetylosalicylowego i leków beta-adrenolitycznych. Brak

Tabela 2. Występowanie poszczególnych czynników obciążających rokowanie wśród pacjentów w analizowanych badaniach; każdy symbol • oznacza wystąpienie czynnika w jednym z analizowanych badań

Czynnik	Występowanie czynnika w analizowanych badaniach
Wiek	••••••••
Niewydolność serca	••••••
Wstrząs	••••••
Niewydolność nerek	••••
Migotanie przedsionków	•••
Cukrzyca	••
Ponowny zawał serca	••
Choroba pnia lewej tętnicy wieńcowej	••
Wielonaczyniowa choroba wieńcowa	••
Nadciśnienie tętnicze	••
Zmiany ST	••
Płeć żeńska	•
Udar mózgu	•
Obrzęk płuc	•
Klasa Killipa	•
Nagłe zatrzymanie krążenia	•
Skurczowe ciśnienie tętnicze	•
Kardiomegalia	•
Wskaźnik masy ciała < 20 kg/m ²	•
Zmiany naczyniowe pozasercowe	•
Nietrzymanie moczu	•
Ograniczenia w samodzielnym poruszaniu się	•
Wcześniejsze stosowanie statyn (poprawia rokowanie)	•
Wcześniejsze stosowanie kwasu acetylosalicylowego (poprawia rokowanie)	•

specjalistycznej opieki kardiologicznej nie przekładał się jednak istotnie na rokowanie po zawałe.

Również w podanalizie badania PURSUIT (*Platelet Glycoprotein IIb/IIIa In Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy*) [19] wykazano, że u starszych pacjentów pomimo bardziej zaawansowanej choroby i gorszego stanu klinicznego rzadziej wykonywano koronarografię. Na przykład wśród osób do 50. roku życia odsetek chorych poddanych diagnostyce inwazyjnej wynosił 71%, podczas gdy wśród osób powyżej 80. roku życia zaledwie 38%. Podobnie w SHOCK Trial Registry [16] pomimo gorszego stanu klinicznego i większego zaawansowania choroby wieńcowej u starszych osób wykonywano mniej zabiegów angiografii i rewasku-

laryzacji. Natomiast w badaniu Halona i wsp. [10], porównującym chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi w wieku 70–79 lat oraz pacjentów co najmniej 80-letnich, pomimo rzadszego poddawania starszych pacjentów koronarografii (29,3% vs. 43,8%), nie było istotnej różnicy w odsetku wykonywanych rewaskularyzacji między grupami (22,7% vs. 24,3%). Wynikało to z faktu, że u chorych starszych poddanych już badaniu częściej wykonywano rewaskularyzację. Jednocześnie zauważono, że do koronarografii częściej kierowano chorych młodszych, płci męskiej, z cukrzycą i po wcześniejszych zabiegach angioplastyki w zakresie tętnic wieńcowych.

W badaniu Yana i wsp. [8] analogicznie rzadziej stosowano trombolizę, leki beta-adrenolityczne, hipolipemizujące i przeciwplatekcyjne w grupie chorych starszych zarówno w czasie hospitalizacji, jak i obserwacji rocznej. Każdy wzrost wieku o dekadę wiązał się z rzadszym stosowaniem koronarografii (OR 0,79) oraz przezskórnych interwencji wieńcowych (OR 0,88).

We wspomnianej powyżej publikacji badania *Euroheart ACS Survey* [9] pacjentów starszych rzadziej kierowano na diagnostykę inwazyjną i zabiegi przezskórnej interwencji wieńcowej; co piąty chory w wieku starczym (≥ 75 rz.) był początkowo leczony na oddziale o niekardiologicznym profilu. Odsetki mężczyzn i kobiet w wieku 85 lat i starszych poddanych pierwotnej terapii reperfuzyjnej wynosiły odpowiednio 31% i 21%, w odróżnieniu od grupy osób poniżej 55. roku życia, w której proporcje te wynosiły odpowiednio 70% i 76%. Odnotowano różnice w farmakoterapii — inhibitory konwertazy angiotensyny częściej stosowano u osób starszych, w odróżnieniu od leków beta-adrenolitycznych i statyn. Podkreśla się fakt, że chorzy starsi pomimo udowodnionej skuteczności terapii reperfuzyjnej są do niej rzadziej kwalifikowani, nawet przy braku przeciwwskazań. Pomimo częstszego występowania cięższych postaci choroby wieńcowej terapię przeciwdławicową prowadzi się mniej intensywnie.

W prezentowanych przez Grines podczas *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics* w 2005 roku wynikach badania *Senior-PAMI (Senior Primary Angioplasty In Myocardial Infarction)*, porównującego leczenie trombolityczne z angioplastyką wieńcową u osób powyżej 70. roku życia, wykazano, że zastosowanie angioplastyki wieńcowej przekłada się u pacjentów do 80. roku życia na poprawę rokowania w postaci zmniejszenia odsetka zgonów, udarów oraz ponownych zawałów serca w obserwacji 30-dniowej.

Uwzględniając to, że zarówno liczba czynników ryzyka, jak i stopień zaawansowania choroby wzrastają

Tabela 3. Czynniki wpływające na wystąpienie zgonu w wybranych analizowanych badaniach

Autor/badanie	Czynniki wpływające na wystąpienie punktu końcowego	Analizowany punkt końcowy	Typ ostrych zespołów wieńcowych	Okres obserwacji
Rosengren i wsp. [9]	Narastający wiek	Zgon	Ostry zespół wieńcowy	Wewnętrzny szpitalny
Yan i wsp. [8]	Narastający wiek	Zgon, ponowny zawał, złożony punkt: zgon i zawał	Ostry zespół wieńcowy	Wewnętrzny szpitalny, roczny
Avezum i wsp./GRACE [21]	Narastający wiek	Zgon	Ostry zespół wieńcowy	Wewnętrzny szpitalny
PERSUIT [19]	Narastający wiek	Zgon + zawał	Ostry zespół wieńcowy	30 dni, 6 miesięcy
Yan i wsp. [8]	Wiek	Zgon	Ostry zespół wieńcowy	1 rok
Halon i wsp. [10]	Wiek, zastosowanie terapii zachowawczej Analiza jednoczynnikowa — niewydolność serca przy przyjęciu, stężenie kreatyniny, ostry zawał serca Analiza wieloczynnikowa — wiek, niewydolność serca przy przyjęciu, klasa NYHA przed przyjęciem, brak kwalifikacji do testu wysiłkowego	Zgon	Ostry zespół wieńcowy	2 lata
Jacobs i wsp./PREDICT [13]	Wstrząs, niewydolność serca, zmiany w EKG, choroba wieńcowa w wywiadzie, funkcja nerek, wiek	Zgon	Ostry zespół wieńcowy	6 lat
SHOCK Trial Registry [16]	Leczenie zachowawcze	Zgon	Zawał serca	Wewnętrzny szpitalny
Boucher i wsp. [15]	Analiza wieloczynnikowa — wiek, płeć żeńska, nadciśnienie tętnicze, obwodowa choroba naczyń, wcześniejsza choroba niedokrwienna, blok lewej odnogi pęczka Hisa, zawał serca ściany przedniej, zawał z załamkiem Q	Zgon	Zawał serca	Wewnętrzny szpitalny
Krumholz i wsp. [14]	Wiek, nietrzymanie moczu, zaburzenia w samodzielnym poruszaniu się, niewydolność serca lub kardiomegalia przed wypisem, obwodowe choroby naczyń, niski wskaźnik masy ciała (< 20 kg/m ²), niewydolność nerek, dysfunkcja lewej komory	Zgon	Zawał serca	1 rok
Bach i wsp./TACTISCS-TIMI 18 [11]	Wiek, leczenie zachowawcze/inwazyjne z zastosowaniem antagonisty IIb/IIIa	Zgon, ponowny zawał	UA, NSTEMI	6 miesięcy
FRISC [24]	Leczenie zachowawcze	Zgon, ponowny zawał serca	UA, NSTEMI	6 miesięcy
Hasdai i wsp. [19]	Narastający wiek	Zgon, zawał	NSTEMI	30 dni, 6 miesięcy

UA (*unstable angina*) — dławica niestabilna; NSTEMI (*non-ST segment elevation myocardial infarction*) — zawał serca bez uniesienia odcinka ST

z wiekiem, należy się spodziewać, że zastosowanie udowodnionych jako optymalne i poprawiające rokowanie w grupach wysokiego ryzyka schematów leczenia wpłynie szczególnie korzystnie na chorych star-

szych. Wykazano jednak, że pomimo obowiązujących zaleceń, po wykluczeniu przeciwwskazań, częstość stosowania terapii opartych na dowodach naukowych (EBM, *Evidence Based Medicine*) w przypadku zawału

serca jest niższe niż liczba pacjentów kwalifikujących się do takiego leczenia i zwiększa się wraz z wiekiem [4, 7, 20, 21]. Stosowanie terapii odbiegającej od optymalnej stwierdzono szczególnie w zakresie podawania leków beta-adrenolitycznych przy przyjęciu, częstości oznaczeń gospodarki lipidowej oraz związanego z tym przyjmowania statyn przy wypisie chorego i czasu do trombolizy [mediana czasu „drzwi—igła” wynosiła 61 min i różniła się w zależności od wieku (64,5 min dla starszych *vs.* 59 min dla młodszych pacjentów)] [20].

Różnice te przekładają się na śmiertelność w obserwacji odległej. Udowodniono bowiem, że stosowanie beta-adrenolityków istotnie wpływa na rokowanie [22], redukując na przykład w grupie osób powyżej 80. roku życia ryzyko zgonu o 32% w obserwacji 2-letniej (wartości bezwzględne 22,6% i 33,1%). W przedziale wiekowym 70–79 lat ryzyko zgonu wśród osób leczonych beta-adrenolitykami było mniejsze niż u chorych nieprzyjmujących leków z tej grupy (15,3% *vs.* 24%). U osób poniżej 70. roku życia ryzyko wynosiło odpowiednio 11,3% i 18,7%.

Aby zweryfikować prawidłowość założenia, że zastosowanie trombolizy zmniejsza śmiertelność w zawale niezależnie od wieku, Boucher i wsp. [15] poddali obserwacji 3741 chorych w okresie między styczniem 1995 i majem 1996 roku. Stwierdzili, że podczas gdy śmiertelność wewnątrzszpitalna w grupie osób poniżej 55. roku życia wynosiła 2,1%, to u chorych powyżej 85. roku życia rośnie ona ponad 12-krotnie. Odmienne przedstawiały się proporcje w zakresie częstości stosowania trombolizy. Podczas gdy średnia wynosiła 35,8%, to porównanie wyżej zdefiniowanych grup przyniosło odpowiednio wyniki 46,2% i 9,5%. Wyliczone współczynniki ryzyka zastosowania terapii trombolitycznej w odniesieniu do pacjentów w wieku poniżej 55 lat wyniosły dla grupy między 55. a 64. rokiem życia 0,82, dla grupy w wieku 65–74 lat — 0,68, dla grupy w wieku 75–84 lat — 0,48, a dla grupy w wieku co najmniej 85 lat — 0,13. Pozostałymi czynnikami wpływającymi na częstość stosowania fibrynolizy były kolejno według rosnącego współczynnika ryzyka: choroba krążenia mózgowego, dławica, cukrzyca, typowy ból stenokardialny w klatce piersiowej, zawał z wytworzeniem patologicznego załamka Q i uniesienie odcinka ST. Wysokie współczynniki ryzyka zgonu wewnątrzszpitalnego przy porównaniu chorych poniżej 55. roku życia z pozostałymi grupami (OR 6,68 dla grupy 75–84 rż. oraz 11,37 dla grupy \geq 85 rż.) świadczą o silnej zależności śmiertelności od wieku chorego.

Podanaliza *Cooperative Cardiovascular Project* [23] dokonana wśród pacjentów w wieku 65 lat i star-

szych hospitalizowanych z powodu zawału serca potwierdza niedostateczne zastosowanie wytycznych w leczeniu tych chorych. Duże różnice wraz z wiekiem występowały w zakresie użycia terapii reperfuzyjnej (tromboliza lub przezskórna interwencja wieńcowa), beta-adrenolityków; najmniejsze w stosowaniu kwasu acetylosalicylowego. Porównując chorych w wieku 65–69 lat z osobami co najmniej 85-letnimi, częstość stosowania poszczególnych składowych zalecanej terapii wynosiła odpowiednio 54,4% *vs.* 31,2% w przypadku leczenia reperfuzyjnego; 52,2% *vs.* 43,8% w przypadku stosowania beta-adrenolityków przy przyjęciu; 61,8% *vs.* 55,3% w przypadku podawania beta-adrenolityków przy wypisie; 73,8% *vs.* 71,0% w przypadku stosowania kwasu acetylosalicylowego; 61,6% *vs.* 57,1% w przypadku podawania inhibitorów konwertazy angiotensyny (wszystkie różnice były istotne statystycznie). Efekt wpływu wieku na stosowane leczenie odnotowano szczególnie wśród pacjentów powyżej 75. roku życia.

W analizie rejestru PL-ACS [12] wykazano, że odsetek chorych kierowanych do ośrodków kardiologii inwazyjnej, poddawanych koronarografii oraz zabiegowi angioplastyki wieńcowej maleje wraz z wiekiem. Wraz z wiekiem obserwowano zmniejszenie liczby chorych leczonych kwasem acetylosalicylowym, tikloidyń, kłopidogrelem, heparyną niefrakcjonowaną, beta-adrenolitykami, statynami oraz blokerami IIb/IIIa. Przeciwnie przedstawiało się zastosowanie diuretyków, nitratów i heparyny drobnocząsteczkowej — rosło wraz z wiekiem. Podawanie inhibitorów konwertazy angiotensyny według danych z rejestru PL-ACS maleje z wiekiem u osób ze STEMI, natomiast w przypadkach ostrych zespołów wieńcowych bez uniesienia odcinka ST wzrasta do 75. roku życia, a powyżej tego wieku ponownie maleje.

W tabeli 4 podsumowano różnice w strategii leczenia występujące u chorych starszych.

Rokowanie wewnątrzszpitalne i odległe

W badaniu obejmującym osoby leczone z powodu ostrych zespołów wieńcowych Yan i wsp. [8] podzielili chorych według wieku na przedziały: poniżej 65. roku życia; 65–74 lat; 75 lat i starsi. Śmiertelność wewnątrzszpitalna wynosiła odpowiednio: 0,7% *vs.* 2,3% *vs.* 5,5%, różniąc się w sposób znamieny statystycznie. Częstość wystąpienia zgonu lub zawału serca w obserwacji jednorocznej wynosiła 10,0% *vs.* 16,1% *vs.* 26,5% ($p < 0,0001$), zaś zgonu z jakiegokolwiek przyczyny: 3,2% *vs.* 10,1% *vs.* 20,4% ($p < 0,0001$). Po uwzględnieniu innych

Tabela 4. Zastosowanie poszczególnych składowych terapii w ostrych zespołach wieńcowych wśród pacjentów starszych w porównaniu z młodszymi; +: częstsze wystąpienie/stosowanie, ±: brak różnic w częstości stosowania, -: rzadsze stosowanie; w nawiasach podano numery odnośników w piśmiennictwie

Składniki terapii	Zastosowanie poszczególnych składowych terapii w analizowanych badaniach
Koronarografia	- - - - - [2, 5, 8, 9, 10, 12, 16, 19, 21]
Beta-adrenolityki	- - - - - 5, 9, 8, 12, 20, 21, 22, 23]
Tromboliza	- - - - - [5, 8, 15, 21, 23]
Kwas acetylosalicylowy	- - - - - [5, 8, 12, 20, 21, 23]
Statyny	- - - - - [9, 8, 12, 20, 21]
Przezkórna angioplastyka wieńcowa	- - - - - ± ± [5, 8, 9, 12, 16, 21, 23, 10, 11]
Pomostowanie aortalno-wieńcowe	- - - + [5, 8, 21, 11]
Terapia przeciwplatekowa	- - - [8, 12, 21]
Dłuższy czas do przyjęcia	+ + [5, 20]
Inhibitory konwertazy angiotensyny	+ + + + - [9, 12, 20, 21, 23]
Hospitalizacja w ośrodku bez pracowni hemodynamiki	+ + + + [5, 12, 9, 21]

znanych czynników ryzyka każdy wzrost wieku o 10 lat wiązał się z większym ryzykiem zgonu w obserwacji rocznej, będąc niezależnym czynnikiem rokowniczym.

W badaniu prowadzonym przez Rosengrena i wsp. [9] śmiertelność wewnątrzszpitalna w grupie chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi poniżej 55. roku życia wynosiła 1%, wzrastając 17-krotnie w grupie osób w wieku co najmniej 85 lat.

Związek wyników odległych leczenia ostrych zespołów wieńcowych z wiekiem badano w podanalizie badania PURSUIT (*Platelet Glycoprotein IIb/IIIa In Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy*) [19]. Wykazano, że w 10-letnich przedziałach wiekowych połączone ryzyko zgonu i ponownego zawału rośnie o 30% w obserwacji 30-dniowej, zaś o 34% w okresie 6-miesięcznym.

W badaniu Halona i wsp. [10] porównywano chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi w wieku 70–79 lat ($n = 251$) oraz co najmniej 80-letnich ($n = 198$). Rokowanie w 2-letniej obserwacji było gorsze wśród osób starszych, z przeżyciem wynoszącym $67,4 \pm 3,5\%$ w porównaniu z $83,5 \pm 2,5\%$ w grupie pierwszej. Wśród pacjentów leczonych farmakologicznie przeżycie w grupie starszych było gorsze (HR 2,5); nie wykazano istotnej statystycznej

różnicy między grupami wśród leczonych za pomocą rewaskularyzacji. Jednocześnie różnica między współczynnikami ryzyka w przypadku farmakoterapii i rewaskularyzacji nie była istotna statystycznie. Częstość ponownych hospitalizacji w okresie 16-miesięcznym była podobna, jednak u starszych pacjentów występowało istotnie mniej objawów choroby po tym okresie (60,0% vs. 46,3%). W analizie jednoczynnikowej na obecność punktów końcowych wpływały: niewydolność serca przy przyjęciu, podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy krwi oraz ostry zawał serca. Większy odsetek przeżycia odnotowano wśród osób leczonych statynami, kwalifikowanych do testu wysiłkowego lub koronarografii oraz po wcześniejszych interwencjach wieńcowych. W analizie wieloczynnikowej predyktorami zgonu były: starszy wiek (HR 2,1), niewydolność serca przy przyjęciu (HR 3,2), klasa NYHA (*New York Heart Association*) przed przyjęciem (HR 1,5 dla każdego stopnia NYHA) oraz brak kwalifikacji do testu wysiłkowego. Podsumowując wyniki badania, zauważono, że wzrost wieku o 10 lat wiąże się z podwojeniem częstości zgonów z 17% do 33%.

Ocenia się, że śmiertelność wewnątrzszpitalna u pacjentów z niestabilną dławicą i NSTEMI

wzrasta 10-krotnie u pacjentów w wieku powyżej 85 lat w porównaniu z osobami poniżej 65. roku życia. Ponadto w badaniu CRUSADE ponowny zawał występował częściej u chorych w wieku 75 lat i starszych niż u pacjentów mających mniej niż 75 lat (4% vs. 2,8%), podobnie jak niewydolność serca (15% vs. 6,3%) [4]. W podanalizie badania TACTICS-TIMI 18 (*Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy-Thrombolysis in Myocardial Infarction*) Bach i wsp. [11] w grupie 2220 pacjentów starszych z niestabilną chorobą wieńcową lub NSTEMI wykazali istotną redukcję śmiertelności oraz ponownego zawału serca w obserwacji 6-miesięcznej w podgrupie chorych leczonych inwazyjnie z zastosowaniem antagonisty IIb/IIIa w porównaniu z grupą leczoną zachowawczo (8,8% vs. 13,6%). W przypadku pacjentów w wieku powyżej 75 lat różnice w występowaniu wyżej wymienionych punktów końcowych były jeszcze bardziej widoczne — zaobserwowano 2-krotnie większą śmiertelność w grupie leczonej zachowawczo. Jednocześnie podkreślono istotnie statystycznie częstsze występowanie w okresie wewnątrzszpitalnym poważnych krwawień (16,6% vs. 6,5%) oraz stosowania transfuzji krwi (20,9% vs. 7,9%) wśród chorych w wieku co najmniej 75 lat poddanych leczeniu inwazyjnemu, co autorzy wiązali z podawaniem tirofibanu.

Analogicznie poprawę wyników odległych leczenia NSTEMI i niestabilnej choroby wieńcowej w przypadku zastosowania strategii inwazyjnej wykazano w badaniach FRISC II (*Fast Revascularization during InStability in Coronary artery disease trial*) [24] oraz RITA 3 (*Randomized Intervention Trial of unstable Angina 3*). Wprawdzie w badaniu FRISC II wiek starczy — ponad 75. roku życia — był jednym z kryteriów wykluczenia, jednakże wykazano korzyść z zastosowania wczesnej strategii inwazyjnej również u chorych między 65. a 75. rokiem życia. W okresie 6-miesięcznej obserwacji zgon, ponowny zawał lub oba punkty końcowe występowały u 10,5% chorych w grupie leczonej inwazyjnie w porównaniu z 15,8% pacjentów poddanych terapii zachowawczej. Wyniki w przypadku osób w wieku poniżej 65 lat nie różniły się pomiędzy grupami, wynosząc 8,1%. Ponieważ u wszystkich chorych odsetki te miały wartości odpowiednio 9,4% i 12,1%, korzystny efekt terapii inwazyjnej u chorych starszych jest jeszcze lepiej widoczny.

Odmienne od przedstawianych powyżej wyniki uzyskano w badaniu VANQWISH (*Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies In Hospital*), w którym w obserwacji 6-miesięcznej zastosowanie wczesnej strategii inwazyjnej wiązało się z więk-

szym odsetkiem zgonów i ponownych zawałów serca [17, 24]. Warto jednak podkreślić, że badanie to przeprowadzono na początku lat 90., przed erą blokerów IIb/IIIa oraz powszechnego użycia stentów wieńcowych.

W badaniu SHOCK (*Should we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock*) u pacjentów poniżej 75. roku życia rokowanie po zastosowaniu strategii inwazyjnej w leczeniu zawału serca powikłanego wstrząsem kardiogenym było lepsze niż u osób starszych lepiej rokujących po terapii zachowawczej [16]. W późniejszej analizie SHOCK *Trial Registry* opartej na danych dotyczących większej liczby chorych (n = 277; wiek ≥ 75. rż.) obserwowano jednak poprawę rokowania wewnątrzszpitalnego po wczesnej rewaskularyzacji w porównaniu z pacjentami poddanymi zabiegowi w terminie późniejszym lub wcale. Analogicznie korzyść z wczesnej rewaskularyzacji odnosili chorzy poniżej 75. roku życia.

Podsumowanie — perspektywy na przyszłość

W najbliższych latach wśród leczonych z powodu ostrych zespołów wieńcowych należy się spodziewać zwiększenia odsetka liczby osób starszych, z większą liczbą czynników ryzyka chorób układu krążenia oraz chorób towarzyszących. W świetle prezentowanych badań zastosowanie procedur inwazyjnych u tych chorych powinno się przekładać na poprawę rokowania, zwłaszcza w dobie dostępności stentów, blokerów IIb/IIIa oraz nowoczesnej farmakoterapii z wykorzystaniem statyn. Jak się okazuje, pomimo potencjalnych korzyści pacjenci im są starsi, tym rzadziej leczą się ich inwazyjnie, co wydaje się sprzeczne z ideą ratowania wszystkich chorych według najlepszej aktualnie posiadanej wiedzy i umiejętności. Dodatkowo starszych pacjentów rzadziej leczą się w specjalistycznych oddziałach kardiologii, zaś czas od wystąpienia objawów do zastosowania terapii — tak istotny w przypadku zawału serca — jest u nich z różnych przyczyn istotnie dłuższy. Nie bez znaczenia jest fakt, że wielokrotnie pomimo braku przeciwwskazań nie stosuje się terapii zgodnej z wytycznymi, z wykorzystaniem której, jako bardziej obciążeni czynnikami ryzyka, chorzy powinni odnieść największe korzyści. Dotyczy to zarówno fibrynolizy, przezskórnych interwencji wieńcowych, jak i farmakoterapii (leczenie przeciwpłytkowe, beta-adrenolityki, statyny). Należy się zastanowić nad przeprowadzeniem dużych, reprezentatywnych dla całej populacji badań uwzględniających również osoby w wieku starczym,

mających na celu dobór optymalnej strategii postępowania w zawale serca. Brak takich analiz znajduje odzwierciedlenie w braku konkretnych, opartych na dowodach naukowych wytycznych towarzystw kardiologicznych dla tej grupy chorych. Jednocześnie przytoczone powyżej badania pokazują, że zmieniający się dynamicznie wraz ze wzrostem wieku stan biologiczny pacjentów może istotnie wpływać na odmienne wyniki leczenia i bezpośrednie przełożenie schematów opracowanych na podstawie danych dotyczących mniej obciążonych chorych może wiązać się z dużym błędem. Starzenie się społeczeństwa sprawia, że leczenie coraz bardziej zaawansowanych wiekowo pacjentów staje się coraz częściej domeną kardiologów niż geriatrów. Tylko od nas zależy, czy podejmiemy to wyzwanie z niezbędnym w praktyce lekarskiej zaangażowaniem i uwagą.

Piśmiennictwo

1. Granger C.B., Goldberg R.J., Dabbous O. i wsp. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163: 2345–2353.
2. Gąsior M., Zembala M., Poloński L. Chorzy starsi z ostrym zespołem wieńcowym — narastający problem w praktyce klinicznej. *Kardiol. Pol.* 2006; 64: 1154–1157.
3. Poloński L., Gąsior M., Gierlotka M. i wsp. Polish Registry of Acute Coronary Syndromes (PL-ACS). Characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Poland. *Kardiol. Pol.* 2007; 65: 861–872.
4. Aleksander K.P., Newby L.K., Cannon C.P. i wsp. Acute coronary care in the elderly. Part I: Non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: In collaboration with Society of Geriatric Cardiology. *Circulation* 2007; 115: 2549–2569.
5. Mehta R.H., Rathore S.S., Radford M.J. i wsp. Acute myocardial infarction in the elderly: differences by age. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 38: 736–741.
6. Lee P.Y., Alexander K.P., Hammill B.G. i wsp. Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes. *JAMA* 2001; 286: 708–713.
7. Aleksander K.P., Newby L.K., Armstrong P.W. i wsp. Acute coronary care in the elderly. Part II: ST-segment elevation myocardial infarction: A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: In collaboration with Society of Geriatric Cardiology. *Circulation* 2007; 115: 2570–2589.
8. Yan R.T., Yan A.T., Tan M. i wsp. Age-related differences in the management and outcome of patients with acute coronary syndromes. *Am. Heart J.* 2006; 151: 352–359.
9. Rosengren A., Wallentin L., Simoons M. i wsp. Age, clinical presentation, and outcome of acute coronary syndromes in the Euroheart Acute Coronary Syndrome Survey. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 789–795.
10. Halon D.A., Adawi S., Dobrecky-Mery I., Lewis B.S. Importance of increasing age on the presentation and outcome of acute coronary syndromes in elderly patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: 346–352.
11. Bach R.G., Cannon C.P., Weintraub W.S. i wsp. The effect of routine, early invasive management on outcome for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann. Intern. Med.* 2004; 141: 186–195.
12. Poloński L., Gąsior M., Gierlotka M., Kalarus Z. Ogólnopolski Rejestr Ostrego Zespołu Wieńcowego PL-ACS: Sprawozdanie z realizacji programu. Śląskie Centrum Chorób Serca, Zabrze 2006: 302.
13. Jacobs D.R., Kroenke C., Crow R. i wsp. PREDICT: A simple risk score for clinical severity and long-term prognosis after hospitalization for acute myocardial infarction or unstable angina: The Minnesota Heart Survey. *Circulation* 1999; 100: 599–607.
14. Krumholz H.M., Chen J., Chen Y.T. i wsp. Predicting one-year mortality among elderly survivors of hospitalization for an acute myocardial infarction: results from the Cooperative Cardiovascular Project. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 38: 453–459.
15. Boucher J., Racine N., Thanh T.H. i wsp. Age-related differences in in-hospital mortality and the use of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *CMAJ* 2001; 164: 1285–1290.
16. Dzavik V., Sleeper L.A., Cocke T.P. i wsp. Early revascularization is associated with improved survival in elderly patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: A report from the SHOCK Trial Registry. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 828–837.
17. Gierlotka M., Gąsior M., Poloński L. i wsp. Do all patients with ST-segment elevation myocardial infarction benefit from invasive treatment? The simple risk-score derived from PL-ACS registry. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47 (supl. A): 198A (streszczenie).
18. Gierlotka M., Gąsior M., Poloński L. i wsp. Prosta skala ryzyka pozwala przewidzieć rokowanie chorych z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST leczonych strategią inwazyjną lub zachowawczą. Wyniki z rejestru PL-ACS na Śląsku. *Kardiol. Pol.* 2005; 63 (supl. 1): 170 (streszczenie).
19. Hasdai D., Holmes D.R. Jr, Criger D.A. i wsp. Age and outcome after acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. *Am. Heart J.* 2000; 139: 858–866.
20. Tran C.T., Laupacis A., Mamdani M.M., Tu J.V. Effect of age on the use of evidence-based therapies for acute myocardial infarction. *Am. Heart J.* 2004; 148: 834–841.
21. Avezum A., Makdisse M., Spencer F. i wsp. Impact of age on management and outcome of acute coronary syndrome: Observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am. Heart J.* 2005; 149: 67–73.
22. Gottlieb S.S., McCarter R.J., Vogel R.A. i wsp. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 489–497.
23. Rathore S.S., Mehta R.H., Wang Y. i wsp. Effects of age on the quality of care provided to older patients with acute myocardial infarction. *Am. J. Med.* 2003; 114: 307–315.
24. FRagmin and Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease (FRISC II) Investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomized multicentre study. *Lancet* 1999; 354: 708–715.