

# Ostre zespoły wieńcowe

Zdzisława Kornacewicz-Jach, Małgorzata Czechowska i Irmina Kossuth

Klinika Kardiologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

Ostatnie 20 lat ubiegłego wieku to okres wzmożonych badań nad procesami zachodzącymi w obrębie ściany naczyń wieńcowego. Konsekwencją lepszego rozumienia patofizjologii tych przemian było wprowadzenie do praktyki klinicznej definicji ostrego zespołu wieńcowego (ACS, *acute coronary syndrome*) [1, 2]. W aktualnym ujęciu ACS jest klinicznym wykładnikiem ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego, najczęściej spowodowanego pęknięciem blaszki miażdżycowej i wtórnym formowaniem się zakrzepu. Ostry zespół wieńcowy obejmuje zawał serca z uniesieniem odcinka ST lub bez uniesienia odcinka ST oraz niestabilną dławicę piersiową.

Termin „ostry zespół wieńcowy” najczęściej jest kojarzony z otyłym mężczyzną w średnim wieku. Czy rzeczywiście dotyczy on tylko mężczyzn? W jakim stopniu jest to również „kobięcy problem” i co na to badania kliniczne?

Wraz ze zmianą roli kobiety w społeczeństwie wzrosła zachorowalność na chorobę wieńcową i ACS. Według danych amerykańskich z 1975 roku 35% pacjentów hospitalizowanych z powodu zawału serca stanowiły kobiety. Do 1995 roku odsetek ten wzrósł do 37% [3]. Niestety, faktów tych nie potwierdzono w dużych badaniach klinicznych.

Lata 80. ubiegłego stulecia to era fibrynolizy. Wprowadzenie tej metody leczniczej do praktyki klinicznej w ostrych zespołach wieńcowych było przełomem i wielu pacjentom dało nadzieję na przeżycie. W przeprowadzonych wówczas licznych, randomizowanych badaniach klinicznych wykazano zmniejszenie śmiertelności u pacjentów leczonych fibrynolitycznie w ostrych zespołach wieńcowych [4]. W 1994 roku w czasopiśmie „*Lancet*” opublikowano

metaanalizę 9 randomizowanych badań klinicznych dotyczących fibrynolizy: GISSI — *Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell’Infarto miocardico*; ISAM — *Intravenous Streptokinase in Acute Myocardial Infarction*; AIMS — *APSAC Intervention Mortality Study*; ISIS-2 — *Second International Study of Infarct Survival*; ASSET — *Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis*; USIM — *Urochinasin per via Sistemica nell’Infarto Miocardico*; ISIS-3 — *Third International Study of Infarct Survival*; EMERAS — *Estudio Multicentrico Estreptoquinasa Republicas de America del Sur*; LATE — *Late Assessment of Thrombolytic Efficacy*, z których każde obejmowało grupę co najmniej 1000 pacjentów [4]. Udział kobiet w każdym z tych badań był znikomy (tab. 1) i przeprowadzenie analizy wyników z uwzględnieniem płci było w wielu przypadkach niemożliwe. Tylko w nielicznych publikacjach przedstawiono wyniki w odniesieniu do płci (tab. 1).

Autorzy wspomnianej analizy zbiorczej wykazali, że leczenie fibrynolityczne zmniejsza śmiertelność w ACS, niezależnie od płci, przynosząc nawet

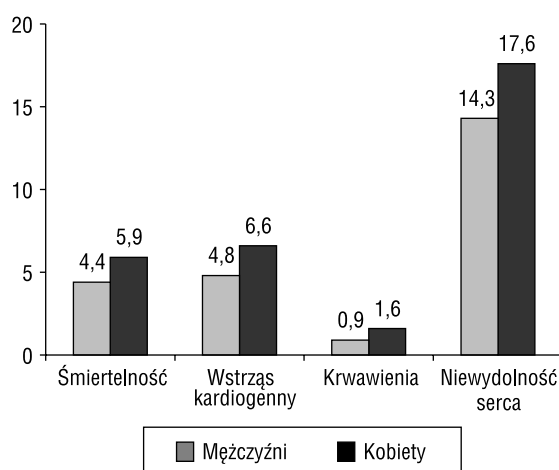
**Tabela 1.** Udział kobiet w badaniach dotyczących leczenia fibrynolitycznego [4]

Akronim badania	Liczba pacjentów uczestniczących w badaniu	Liczba kobiet uczestniczących w badaniu	Odsetek kobiet uczestniczących w badaniu
GISSI 1	11 802	2 360	20%
ISAM	1 741	313	18%
AIMS	1 254	226	18%
ISIS 2	17 187	3 953	23%
ASSET	5 012	1 153	23%
USIM	2 201	396	18%
ISIS 3	9 158	2 839	31%
EMERAS	4 534	1 043	23%
LATE	5 711	1 599	28%

Adres do korespondencji:  
 Prof. dr hab. med. Zdzisława Kornacewicz-Jach  
 Klinika Kardiologii PAM  
 ul. Powstańców Wlkp. 72, 70–111 Szczecin  
 tel./faks (0 91) 466 13 79, tel. (0 91) 466 13 78  
 e-mail: kardio@sci.pam.szczecin.pl

większą korzyść u kobiet [4]. U pacjentek uczestniczących w badaniach ze względu na schorzenia towarzyszące stwierdzono wyższe całkowite ryzyko zgonu niż u mężczyzn, więc redukcja śmiertelności w tej grupie była nieznacznie niższa. Po przeprowadzeniu analizy wieloczynnikowej i wyeliminowaniu wpływu dodatkowych chorób na wyniki badań zanotowano, że rzeczywista redukcja śmiertelności w ciągu 35-dniowej obserwacji wyniosła 2,2% w grupie kobiet i 1,9% w grupie mężczyzn [4]. Podobne wyniki uzyskano wśród pacjentów po 75. roku życia i u osób, u których zastosowano leczenie z opóźnieniem, co może dowodzić, że większość w obu tych grupach stanowiły kobiety (44% pacjentów > 75. rż. to kobiety vs. 12% < 55. rż.) [4]. U kobiet leki fibrynolityczne stosowano statystycznie później niż u mężczyzn (odpowiednio: 7,0 h vs. 6,2 h) [4]. Udar wystąpił prawie 2-krotnie częściej wśród kobiet (4,7/1000 osób) niż u mężczyzn (2,9/1000 osób). Również powikłania krwotoczne częściej dotyczyły kobiet (1,4% vs. 1,1%), ale zależność ta nie była istotna statystycznie [4].

Próba dotycząca leczenia fibrynolitycznego, do której włączono największą liczbę kobiet z potwierdzonym zawałem serca (10 315), było przeprowadzone w latach 1990–1993 badanie GUSTO-1 (*The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes*) [5]. Wykazano w nim, że częstość rytmu serca, wartość ciśnienia tętniczego i elektrokardiograficzna lokalizacja zawału były podobne w grupie kobiet i mężczyzn. Kobiety były średnio o 7 lat starsze i przyjmowano je do szpitala średnio o 18 minut później niż mężczyzn, licząc od początku wystąpienia dolegliwości. Nawet po uwzględnieniu poprawki na wiek, kobiety częściej chorowały na nadciśnienie tętnicze i cukrzycę. Wśród mężczyzn było więcej pacjentów po przebytych zawałach serca i operacji pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG, *coronary artery bypass grafting*). Wyniki badania GUSTO-1 były mniej pomyślne dla kobiet — 30-dniowa śmiertelność w tej grupie była 2-krotnie wyższa niż u mężczyzn (11,3% vs. 5,5%) ( $p < 0,01$ ) [5]. Po uwzględnieniu wstępnych różnic między płciami wśród kobiet nadal obserwowano większe ryzyko względne zgonu w porównaniu z grupą mężczyzn [ryzyko względne (RR, *relative risk*) = 1,15; 95% przedział ufności (CI, *confidence interval*): 1,0–1,31] [5]. Ryzyko udaru było również prawie 2-krotnie wyższe u kobiet (2,1% vs. 1,2%), ale po przyjęciu poprawki na wiek, nadciśnienie tętnicze, cukrzycę, masę ciała i wzrost oraz palenie tytoniu, prawdopodobieństwo udaru było podobne u obu płci (RR = 1,06; 95% CI: 0,88–1,28) [5]. Szczytowa aktywność kinazy



**Rycina 1.** Porównanie częstości występowania powikłań w grupie kobiet i mężczyzn leczonych fibrynolitycznie z uwzględnieniem różnic w charakterystyce klinicznej [5]

kreatynowej i jej izoenzymu sercowego (CK-MB, *creatinine kinase MB*) była mniejsza u kobiet, nawet po uwzględnieniu masy ciała, a frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) u obu płci podobna. Mimo że obszar uszkodzenia mięśnia sercowego mierzony za pomocą CK-MB był mniejszy u kobiet, a LVEF nie różniła się, powikłania w postaci ponownego zawału [iloraz szans (OR, *odds ratio*) = 1,3; 95% CI: 1,12–1,41] i zastoinowej niewydolności serca (OR = 1,32; 95% CI: 1,24–1,40) częściej dotyczyły kobiet. Po uwzględnieniu różnicy wieku, lokalizacji zawału serca i przebytych interwencji na naczyniach wieńcowych wstrząs kardiogeny i krwawienia nadal przeważały w grupie kobiet [5] (ryc. 1).

Kolejnym przełomem w leczeniu ACS było dołączenie heparyny niefrakcjonowanej do leku fibrynolitycznego, a następnie zastąpienie jej heparyną drobnocząsteczkową. Udział kobiet w badaniach z heparyną jest bardzo zróżnicowany — od 18% w badaniu HART (*Heparin-Aspirin Reperfusion Trial*), w którym wykazano, że dodanie heparyny niefrakcjonowanej do rekombinowanego tkankowego aktywatora plazminogenu pomaga utrzymać drożność w naczyniu odpowiedzialnym za zawał u 82% pacjentów w porównaniu z 52%, którzy otrzymywali kwas acetylosalicylowy ( $p < 0,001$ ) [6], do 44% w badaniach ESSENCE (*Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events*) [7] oraz INTERACT (*Integrilin and Enoxaparin Randomized Assessment of Acute Coronary Syndrome Treatment*) [8], w których stwierdzono podobne korzyści zarówno ze stosowania heparyny niefrakcjonowanej, jak i enoksaparyny. Aż 42%

kobiet uczestniczyło w badaniu FRAX.I.S. (*FRAXiparine in Ischaemic Syndrome*) [9], w którym udowodniono podobną skuteczność w stosowaniu heparyny niefrakcjonowanej i fraksiparyny. Natomiast w badaniach FRIC (*Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease*) [10] oraz TIMI 11B (*Thrombolysis in Myocardial Ischaemia*) [11] uczestniczyło odpowiednio 36% i 35% kobiet.

Ze względu na ograniczenia wynikające z leczenia trombolitycznego zawału serca (dużą częstość krwawień, wczesnych reokluzji, niską skuteczność — 30–50% i współistnienie przeciwwskazań do fibrynolizy) zaczęto poszukiwać metod bezpieczniejszych i skuteczniejszych. I tak, w 1982 roku Meyer i wsp. [12] wykorzystali po raz pierwszy pierwotną angioplastykę wieńcową jako metodę leczenia pacjentów z ostrym zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST elevation myocardial infarction*). Pomysł ten stanowił początek nowej ery — inwazyjnego leczenia zawału serca. Przeprowadzono wiele badań porównujących obydwie metody reperfuzji: trombolizę za pomocą tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA, *tissue-plasminogen activator*) z pierwotną angioplastyką [13–15]. Wyniki badań wyraźnie wskazują na większą częstość udrożnienia tętnicy odpowiedzialnej za zawał w grupie osób leczonych inwazyjnie oraz na zmniejszenie liczby epizodów nawrotu niedokrwienia lub zgonu. Jednak równocześnie powstało pytanie: czy kobiety i mężczyźni odnoszą jednakowe korzyści z takiego leczenia?

Jedną z pierwszych randomizowanych, prospektywnych, wieloośrodkowych prób porównujących wyniki obu sposobów leczenia było opublikowane w 1995 roku badanie PAMI I (*Primary Angioplasty In Myocardial Infarction*) [16]. Włączono do niego 395 chorych z objawami ostrego zawału serca, których kwalifikowano do leczenia za pomocą t-PA (n = 200) lub pierwotnej przezskórnej angioplastyki wieńcowej (PTCA, *percutaneous transluminal coronary angioplasty*) (n = 195). Wykazano istotną statystycznie redukcję śmiertelności (p = 0,039), zmniejszenie częstości ponownego zawału (p = 0,02) i nawrotu niedokrwienia na korzyść leczenia inwazyjnego. Analiza śmiertelności wewnątrzszpitalnej pozwoliła wyodrębnić czynniki zwiększające prawdopodobieństwo zgonu. Wśród nich znalazły się: wiek, cukrzyca, przebyty zawał serca, a także płeć żeńska (p = 0,0054). Okazało się, że prawdopodobieństwo zgonu wśród kobiet jest 3,3-krotnie większe niż u mężczyzn. Fakt ten można wytłumaczyć tym, że w badaniu przeważały pacjentki w starszym wieku, powyżej 65. roku życia (62%). Kobiety uczestniczące w badaniu były istotnie starsze od mężczyzn (65,7 vs. 57,7; p < 0,0001), częściej

chorowały na cukrzycę (19% vs. 10%; p = 0,03), nadciśnienie tętnicze (54% vs. 39%; p = 0,005), niewydolność serca (5% vs. 0%; p = 0,002), a także czas od pojawienia się pierwszych dolegliwości do wdrożenia leczenia był dłuższy (229 min vs. 174 min; p = 0,0004). Po przeanalizowaniu śmiertelności w poszczególnych grupach — leczonych za pomocą t-PA i PTCA — okazało się, że w drugiej grupie nie było istotnej różnicy w częstości występowania zgonów między obiema płciami (4,0% vs. 2,1%; p = 0,46). Wysoka śmiertelność w grupie kobiet była determinowana głównie częstszym występowaniem zgonu u kobiet leczonych fibrynolitycznie (14,0% vs. 3,5%; p = 0,006).

Podobne wnioski wynikają z badania GUSTO IIB (*The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes*) [17]. Spośród 1137 pacjentów uczestniczących w badaniu 260 stanowiły kobiety (23%). Po raz kolejny udowodniono przewagę leczenia inwazyjnego, między innymi w grupie pacjentek z ostrym zawałem serca. Autorzy odnotowują podobną redukcję liczby zgonów, ponownych zawałów i udarów mózgu wśród kobiet leczonych pierwotną PTCA w porównaniu z grupą mężczyzn, co przekłada się na osiąganą większą korzyść z terapii wśród kobiet z chorobami pogarszającymi ich rokowanie. Obliczono, że wykonanie 1000 zabiegów pozwala uniknąć zgonu w grupie 56 pacjentek lub 46 pacjentów [17].

Podobnie jak leczenie zachowawcze zawału serca, metoda angioplastyki balonowej również okazała się niewystarczająco skuteczna. Obserwowano często epizody nawrotów niedokrwienia i reokluzji naczyń w miejscach poprzednio poddawanych zabiegowi (ok. 20%). W latach 90. XX wieku zaczęto publikować doniesienia na temat implantacji pierwszych stentów wieńcowych. Niestety, początkowe doświadczenia wskazują, że stentowanie tętnicy odpowiedzialnej za zawał nie poprawia przeżycia pacjentów, zmniejsza jedynie prawdopodobieństwo kolejnej rewaskularyzacji (TVR, *target vessel revascularization*).

Tylko w 2 próbach porównujących skuteczność pierwotnej angioplastyki balonowej i angioplastki z implantacją stentu przedstawiono wyniki, uwzględniając podział na płeć. Pierwszym z nich było opublikowane w 1999 roku badanie PAMI Stent Trial (*Primary Angioplasty for Myocardial Infarction*) [18], do którego włączono 900 pacjentów (w tym jedynie 25% kobiet), z czego u 452 osób zastosowano rutynowe stentowanie tętnicy odpowiedzialnej za zawał. Mimo że wykazano, iż częstość występowania wspólnego punktu końcowego (zgon, zawał, udar, ponowna rewaskularyzacja) jest po 30 dniach i 6 miesiącach

mniej w grupie pacjentów, którym implantowano stent (4,6% vs. 5,8%;  $p = 0,46$ ; 12,6% vs. 20,1%;  $p < 0,001$ ), zaobserwowano niekorzystną tendencję zwiększonej śmiertelności w tej grupie (po miesiącu 3,5% vs. 1,8%;  $p = 0,15$ ; po 6 miesiącach 4,2% vs. 2,7%;  $p = 0,27$ ) [18]. W dokładniejszej analizie wyników dowiedziono zwiększonej częstości zgonów wśród kobiet, którym implantowano stent (różnica była istotna statystycznie).

Drugim badaniem analizującym wpływ płci na wyniki leczenia ACS jest próba CADILLAC (*Controlled Abciximab Before Direct Angioplasty and Stenting in Myocardial Infarction Regarding Acute and Long-Term Follow-Up*) [19]. W badaniu przeanalizowano wpływ implantacji stentu oraz leku z grupy antagonistów receptora płytkowego IIb/IIIa, abciximabu, na przebieg zawału serca. W badaniu uczestniczyło 2082 pacjentów, z czego 27% stanowiły kobiety. Wyjściowa charakterystyka kobiet potwierdza wcześniej znany fakt, że grupa ta jest istotnie starsza i obciążona większą liczbą czynników ryzyka pogarszających jej rokowanie. Analiza otrzymanych wyników wskazuje na redukcję częstości poważnych epizodów sercowych z 28,1% do 19,1% ( $p = 0,01$ ) i zmniejszenie częstości restenozy (TVR) z 20,4% do 10,8% ( $p = 0,002$ ) wskutek zastosowania stentów wewnątrzwieńcowych, która uległa dalszej redukcji dzięki zastosowaniu abciximabu.

Ze względu na uzyskaną poprawę wyników leczenia STEMI po wprowadzeniu technik inwazyjnych powstało pytanie, czy zastosowanie leczenia inwazyjnego w pozostałych przypadkach ACS — niestabilnej postaci choroby wieńcowej i zawału serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI, *non-ST elevation myocardial infarction*) — będzie równie skuteczne.

Porównaniem skuteczności leczenia zachowawczego z zastosowaniem wczesnej strategii inwazyjnej zajęli się autorzy takich badań, jak TIMI IIIB (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*) [20] oraz VANQWISH (*Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital*) [21]. Podsumowują je dość sprzeczne wyniki. W pierwszym badaniu nie obserwowano przewagi postępowania inwazyjnego nad metodami farmakologicznymi (zgony 2,4 vs. 2,5%;  $p = \text{NS}$ ), z kolei w drugim wykazano nawet nieistotne zwiększenie śmiertelności wśród pacjentów leczonych inwazyjnie (głównie z powodu zwiększonej śmiertelności w grupie poddanej CABG, 5% vs. 1,3%;  $p = 0,02$ ). Niestety, ze względu na małą liczebność (ok. 20% wśród włączonych pacjentów) nie można przenieść uzyskanych wyników na grupę kobiet.

Dopiero w kolejnych 3 dużych badaniach — FRISC II (*Fragmin and Fast Revascularization*

*During Instability in Coronary Artery Disease-II*) [22], RITA 3 (*Randomized Intervention Treatment of Angina-3*) [23] i TACTICS-TIMI-18 (*Treat Angina With Aggrastat and Determine Cost of Therapy With Invasive or Conservative Strategy-Thrombolysis in Myocardial Infarction*) [24] udowodniono przewagę postępowania inwazyjnego wśród pacjentów z NSTEMI. Wyniki zgodnie podkreślają wyższość strategii wykorzystującej metody przezskórnej interwencji wieńcowej, zwłaszcza u pacjentów charakteryzujących się podwyższonym ryzykiem zgonu (TIMI risk score). Dane z powyższych badań są zgodne pod względem wyboru metody postępowania u pacjentów płci męskiej; niestety, wyniki dotyczące kobiet nie są tak jednoznaczne. Podsumowanie rezultatów badań zamieszczono w tabeli 2.

O ile udowodniono istotną statystycznie różnicę w zmniejszeniu częstości punktów końcowych przy zastosowaniu metod przezskórnej interwencji wieńcowej wśród mężczyzn z NSTEMI, to jedynie w badaniu TACTICS-TIMI-18 korzyści z takiego leczenia osiągnęły również kobiety (zgon + zawał po leczeniu inwazyjnym vs. zachowawczym: 6,6% vs. 9,7%).

Mniej korzystne niż w przypadku mężczyzn wyniki tłumaczy się wydłużeniem czasu od początku wystąpienia dolegliwości do przeprowadzenia zabiegu inwazyjnego w badaniu FRISC II i zdecydowanie mniejsze ryzyko wieńcowe w populacji kobiet włączonych do badania RITA 3.

Populację TACTICS-TIMI-18 poddawano znacznie szybciej interwencji, a do zabiegów rutynowo wykorzystywano abciximab. Taki schemat postępowania skutkował znamieną redukcją śmiertelności i liczby powtórnych zawałów u kobiet, co potwierdzają wyniki innego rejestru [25], którym objęto 1450 pacjentów, w tym 30% kobiet. Autorzy podkreślają, że wczesne, intensywne leczenie inwazyjne zwężenia odpowiedzialnego za niestabilność wieńcową poprawia wyniki odległe w grupie kobiet w porównaniu z grupą mężczyzn.

W wieloczynnikowej analizie redukcja ryzyka zgonu lub zawału serca związana z płcią żeńską wyniosła aż 49% [25].

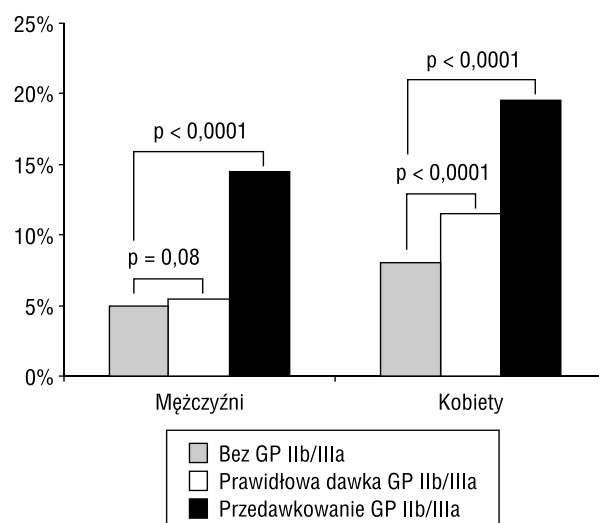
Początkowo podawano w wątpliwość skuteczność leków z grupy blokerów IIb/IIIa wśród kobiet, ze względu na gorsze wyniki zabiegów interwencyjnych przeprowadzanych w tej grupie. Dopiero w 2000 roku opublikowano metaanalizę 3 badań (EPIC — *Evaluation of c7E3 for the Prevention of Ischemic Complications*, EPILOG — *Evaluation of PTCA to Improve Long-Term Outcome by c7E3 GPIIb/IIIa Receptor Blockade*, EPISTENT — *Evaluation of IIb/IIIa Platelet Inhibitors for Stenting*), obejmujących 1771 kobiet [26], która potwierdza

**Tabela 2.** Porównanie wyników leczenia zachowawczego z leczeniem inwazyjnym wśród pacjentów z rozpoznaniem ostrym zespołem wieńcowym (UA/NSTEMI) [24]

Badanie	TACTICS-TIMI-18 (n = 2220, 34% kobiet)	RITA 3 (n = 1810, 38% kobiet)	FRISC II (n = 2457, 30% kobiet)
Punkty końcowe badania	Zgon, zawał 6 miesięcy	Zgon, zawał, nawrót niedokrwienia 4 i 12 miesięcy	Zgon, zawał 6 i 12 miesięcy
Wyniki ogólne	7,3% vs. 9,5%	9,6% vs. 14,5% p = 0,001	9,4% vs. 12,1%; p = 0,03 10,4% vs. 14,1%; p = 0,005
Mężczyźni — wyniki leczenia inwazyjnego vs. zachowawczego	7,6% vs. 9,4%	8,8% vs. 17,3%	9,6% vs. 15,8%
Kobiety — wyniki leczenia inwazyjnego vs. zachowawczego	6,6% vs. 9,7%	10,9% vs. 9,6%	12,4% vs. 10,5%
Komentarz	Większa korzyść u kobiet z podwyższoną cTnT	Leczenie inwazyjne redukuje jedynie częstość nawrotów niedokrwienia u kobiet	Istotna redukcja śmiertelności nie dotyczy kobiet (4,8% vs. 3,3%; p = NS)

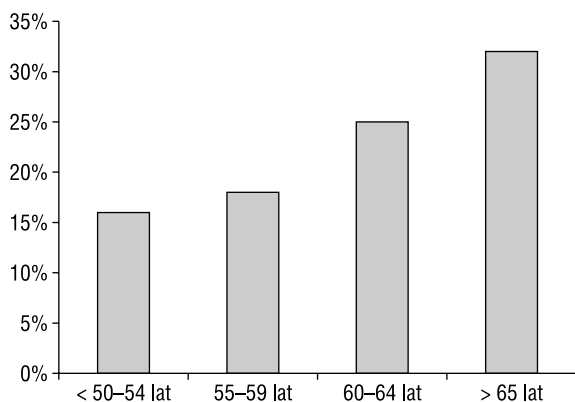
jednakową skuteczność abciximabu u osób obojga płci (redukcja złożonego punktu końcowego o 29–38%), podkreślając jedynie istotnie częstsze występowanie powikłań w postaci krwawień w kobiecej części populacji. Wskutek zastosowania blokerów glikoproteiny IIb/IIIa w przebiegu NSTEMI i ACS u kobiet zarejestrowano istotnie statystycznie częstszą liczbę epizodów tzw. poważnych krwawień (*major bleeding*) w porównaniu z grupą mężczyzn. Wyniki potwierdzające tę obserwację, otrzymane w badaniu CRUSADE (*Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines*) [27], przedstawiono na rycinie 2. W komentarzu do powyższych rezultatów autorzy pracy podkreślają, że za około 25% przypadków krwawień odpowiada niewłaściwe dawkowanie preparatu.

Na podstawie doświadczenia z wielu dużych badań — EPIC (*Evaluation of c7E3 for the Prevention of Ischemic Complications*), CAPTURE (*Chimeric 7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment*), RESTORE (*Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and Restenosis*), PARAGON (*Platelet IIB/IIIA Antagonism for the Reduction of Acute coronary syndrome events in Global Organization Network*), PRISM (*Platelet Receptor Inhibition in ischemic Syndrome Management*), PURSUIT (*Platelet IIB/IIIA in Unstable angina Receptor Suppression Using Integrelin Therapy*) [30] — blokery IIb/IIIa rekomenduje się u pacjentów z niestabilną chorobą wieńcową lub NSTEMI zakwalifikowanych do leczenia inwazyjnego bezpośrednio przed zabiegiem angioplastyki, a ich skuteczność nie różni się u osób obojga płci.

**Rycina 2.** Odsetek poważnych krwawień (*major bleeding*) w przebiegu stosowania blokerów IIb/IIIa z uwzględnieniem płci [27]

Jak wynika z przytoczonych powyżej przykładów, udział kobiet w badaniach klinicznych pod względem wzrostu zachorowalności na ACS utrzymuje się na względnie stałym poziomie [3]. W latach 1996–1990 odsetek kobiet w randomizowanych, kontrolowanych próbach klinicznych prowadzonych w ACS wynosił 20% i wzrósł tylko do 25% w latach 1991–2000 [3]. W badaniach opublikowanych po 1995 roku i tych, do których rozpoczęto rekrutację po tym okresie, udział kobiet wynosił odpowiednio: 27% i 29%. Istnieje wiele przyczyn takiego stanu rzeczy.

Kobiety z ACS średnio są o 6–10 lat starsze od mężczyzn (śr. 10 lat w STEMI i 6 lat w NSTEMI),



**Rycina 3.** Odsetek kobiet włączanych do badań klinicznych w zależności od wieku [3]

a w wielu badaniach klinicznych górna granica wieku wynosiła 75 lat, co spowodowało zmniejszenie odsetka kobiet biorących w nich udział. W latach 1966–1990 tylko 19% badań objęło osoby po 75. roku życia, które stanowiły ogółem 2% wszystkich badanych. W 1990 roku liczba starszych pacjentów w randomizowanych kontrolowanych próbach wzrosła do 9%, a po 1995 roku wyniosła 13% [3]. Widoczna jest prawie liniowa zależność między średnim wiekiem pacjentów włączonych do badań klinicznych a odsetkiem kobiet uczestniczących w tych badaniach (ryc. 3) [3].

U kobiet hospitalizowanych z powodu ACS częściej niż u mężczyzn stwierdzano schorzenia towarzyszące, co mogło być kolejną przyczyną wykluczenia ich z badań. Nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, dyslipidemia, niewydolność naczyń mózgowych statystycznie częściej dotyczyły kobiet z ACS niż mężczyzn. Również cięższy stan ogólny kobiet w momencie przyjęcia do szpitala (objawy niewydolności serca, zaburzenia rytmu, wysokie wartości ciśnienia tętniczego) mógł uniemożliwić uzyskanie świadomej zgody na udział w badaniu i być przyczyną ich niezakwalifikowania.

Harshida i wsp. [29] przeanalizowali badania kliniczne, których wyniki opublikowano w latach 1989–2002, pod względem dolegliwości zgłaszanych przez pacjentów z ACS [29]. Okazało się, że tylko w 15 badaniach uwzględniono różnicę między kobietami a mężczyznami w przebiegu ACS. Kobiety częściej niż mężczyźni skarżyły się na bóle pleców, żuchwy, duszności, nudności, wymioty i biegunkę. Rzadziej występował w grupie kobiet typowy ból w klatce piersiowej, a jeżeli się pojawiał, to obszar promieniowania bólu był znacznie większy. Nietypowe dolegliwości podczas ACS w grupie kobiet

były przyczyną opóźnionego rozpoznania i spóźnionej hospitalizacji oraz leczenia w ośrodkach specjalistycznych, co eliminowało je z badań, w których istotny był czas od wystąpienia bólu do zastosowania określonej procedury terapeutycznej [12].

Również niediagnostyczne badanie EKG (kobiety częściej zapadają na NSTEMI) przed wprowadzeniem do rutynowej diagnostyki biochemicznych markerów martwicy mięśnia sercowego skutkowało w wielu przypadkach opóźnieniem rozpoznania, hospitalizacji i leczenia w grupie kobiet.

Wszystkie powyższe czynniki złożyły się na znikomy udział kobiet w próbach klinicznych, które zmieniły oblicze współczesnej kardiologii, głównie w badaniach dotyczących nowych metod leczenia. Działania te znalazły swoje odzwierciedlenie w wytycznych towarzystw kardiologicznych na całym świecie; obecnie stosowane w praktyce klinicznej, także u kobiet, w większości są oparte na pozytywnych wynikach uzyskanych w grupie mężczyzn.

W opublikowanym w 2000 roku raporcie podsumowującym 52 badania sponsorowane przez *National Heart, Lung and Blood Institute* stwierdzono, że wyłączając 2 duże badania z udziałem samych kobiet (*Women's Health Study* i *Women's Health Initiative*), udział pacjentek w pozostałych był niewystarczający w odniesieniu do rozpowszechnienia chorób sercowo-naczyniowych w tej populacji [30]. Od 1990 roku *National Institutes of Health* zalecił zwiększenie udziału kobiet w badaniach finansowanych przez tą organizację, a od 1994 roku wymaga również analizy wyników z uwzględnieniem płci [30].

Po ogłoszeniu w 2000 roku nowej definicji zawału serca i klasyfikacji ACS w wydawnictwach medycznych po obu stronach oceanu dość licznie pojawiły się rejestry podsumowujące postępowanie w tych przypadkach, w odniesieniu do aktualnie obowiązujących standardów. Wyraźnie uwidoczniła się tendencja zainteresowania „kobięcym” aspektem ACS.

W wielu publikacjach opartych na rejestrach prowadzonych w poszczególnych krajach zawarto podział na grupę kobiet i mężczyzn. Wzbogacono je o analizy dotyczące zarówno przebiegu ACS (dolegliwości, dane z wywiadu dotyczące czynników ryzyka i chorób towarzyszących), jak i sposobów leczenia u obu płci.

Na uwagę zasługują 3 największe rejestry: NRMI 2 (*National Registry of Myocardial Infarction 2*) [31], GRACE (*The Global Registry of Acute Coronary Events*) [32, 33] oraz EHS (*Euro Heart Survey of ACS I i II*) [34, 35].

Amerykańskim rejestrem (NRMI 2) [31], którego wyniki opublikowano jeszcze przed 2000 rokiem, objęto 384 878 pacjentów w wieku 30–89 lat

(w tym 40% kobiet), hospitalizowanych w 1658 szpitalach z powodu ACS. Wykazano, że całkowita śmiertelność podczas hospitalizacji wynosiła 16,7% wśród kobiet i 11,5% w grupie mężczyzn. Różnice pomiędzy płciami zmieniały się wraz z wiekiem pacjentów. Wśród osób do 50. roku życia współczynnik śmiertelności był 2-krotnie wyższy u kobiet niż u mężczyzn. Różnica malała wraz ze wzrastającym wiekiem pacjentów i nie była już istotna statystycznie dla osób po 74. roku życia. Ryzyko zgonu wzrastało o 11,1% na każde 5 lat mniej w grupie kobiet w porównaniu z mężczyznami. Po uwzględnieniu różnic w charakterystyce klinicznej (czas od wystąpienia bólu, choroby towarzyszące, stan kliniczny przy przyjęciu), różnica nadal się utrzymywała, a ryzyko wynosiło o 7% więcej na każde 5 lat mniej u kobiet. Wykazano, że młode kobiety częściej niż młodzi mężczyźni chorowały na cukrzycę (OR = 2,14), przebyły udar w przeszłości (OR = 1,73) i miały objawy niewydolności serca (OR = 1,95). Różnice te zacierały się między pacjentami w starszym wieku. We wszystkich grupach wiekowych mężczyźni częściej zgłaszali w wywiadzie przebyty zawał serca (28,3% vs. 24,4%), CABG (15,4% vs. 8,8%) lub PTCA (9,3% vs. 6,0%). Częściej też byli palaczami tytoniu (29,3% vs. 18,8%). U młodych kobiet stwierdzano częściej powikłania zawału w postaci hipotensji (OR = 1,37), niewydolności serca (OR = 1,65), wstrząsu kardiogenego (OR = 1,64) i groźnych dla życia krwawień (OR = 1,76). Natomiast rzadziej poddawano je angiografii (OR = 0,9) i PTCA (OR = 0,83) [31].

Rejestrem GRACE [32, 33] objęto 12 666 pacjentów z rozpoznaniem ACS hospitalizowanych od lipca 1999 roku do grudnia 2001 roku w 94 szpitalach, w 14 krajach całego świata (Argentynie, Australii, Austrii, Belgii, Brazylii, Francji, Hiszpanii, Kanadzie, Niemczech, Nowej Zelandii, Polsce, Stanach Zjednoczonych, Włoszech i w Wielkiej Brytanii). W powyższym rejestrze zastosowano nową klasyfikację tego schorzenia. Kobiety stanowiły 29% pacjentów w grupie STEMI i 33% w grupie NSTEMI. Zaobserwowano znaczący wzrost w stosowaniu heparyn drobnocząsteczkowych i blokerów IIb/IIIa wśród pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrych zespołów wieńcowych. Największy odsetek osób otrzymujących heparynę drobnocząsteczkową w przebiegu NSTEMI zanotowano w Europie (86,8%), a najmniejszy — w Stanach Zjednoczonych (24,0%). Z kolei zabiegi przezskórnej angioplastyki w NSTEMI najczęściej stosowano w Stanach Zjednoczonych (39,5%) i dalej, w malejącym odsetku, w Europie (34,6%), Argentynie i Brazylii (33,5%), Australii, Nowej Zelandii oraz w Kanadzie (25%) [32, 33].

Nieco mniej kobiet niż w NRMI 2, ale więcej niż w GRACE, uczestniczyło w badaniu EHS (32,3%) [34, 35]. Rejestrem objęto 10 484 osób z ASC, hospitalizowanych w okresie od sierpnia 2000 roku do maja 2001 roku w 25 krajach Europy. Po wykluczeniu pacjentów, u których nie uzyskano danych co do płci lub wieku, a także chorych z nie-diagnostycznym zapisem EKG, analizę z podziałem na płcie przeprowadzono u pozostałych 9 589 osób. Kobiety były średnio 6–10 lat starsze od mężczyzn (6 lat w grupie NSTEMI, 10 lat w grupie STEMI). Cukrzyca i nadciśnienie tętnicze, podobnie jak w NRMI, częściej dotyczyły kobiet. Mężczyźni częściej palili tytoń. Większość kobiet zarówno w grupie STEMI, jak i NSTEMI była w okresie postmenopauzalnym (odpowiednio: 84,3% i 86,3%) i miała ponad 50 lat (92,5% i 94,3%). Tylko nieliczne kobiety w obu podgrupach stosowały hormonalną terapię zastępczą (2,1% i 3,5%).

Mężczyźni częściej niż kobiety przyjmowali blokery IIb/IIIa. Kobiety częściej otrzymywały leki moczopędne i preparaty naparstniczy. Nie było innych istotnych różnic w farmakoterapii. Wśród pacjentów ze STEMI 60% mężczyzn i 49% kobiet stosowało terapię reperfuzyjną. Niewydolność serca, podobnie jak w NRMI, częściej występowała u kobiet (24% vs. 18% w grupie STEMI; 14% vs. 12% w grupie NSTEMI). Nie zanotowano istotnych statystycznie różnic między płciami w występowaniu innych powikłań. Śmiertelność wewnątrzszpitalna w grupie STEMI wynosiła 5,4% dla mężczyzn i 10,1% dla kobiet, a w grupie NSTEMI odpowiednio: 2,1% i 2,5%. Po uwzględnieniu różnic, takich jak wiek, przebyty zawał serca, cukrzyca, niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze i palenie tytoniu, stwierdzono, że ryzyko zgonu jest podobne u osób obojga płci. Wykazano, że płeć żeńska nie stanowi niezależnego czynnika zgonu w ostrych zespołach wieńcowych [34, 35].

Zbliżone do powyższych obserwacji pozostają wyniki rejestrów prowadzonych w poszczególnych krajach. We francuskim badaniu z 2000 roku (USIC 2000) [36] wykazano, że u kobiet, bez względu na wiek, występowało więcej schorzeń towarzyszących, rzadziej poddawano je terapii reperfuzyjnej i rzadziej otrzymywały leki przeciwpłytkowe, beta-blokery oraz statyny. Śmiertelność w ciągu roku była wyższa w grupie kobiet niż mężczyzn (25 vs. 16%;  $p < 0,0001$ ). Po uwzględnieniu poprawki na wiek i schorzenia towarzyszące śmiertelność była wyższa tylko w grupie młodych kobiet.

W izraelskim rejestrze [37] z lat 90. zanotowano podobne tendencje. Kobiety z ACS były starsze, częściej chorowały na cukrzycę i nadciśnienie,

rzadziej otrzymywały kwas acetylosalicylowy i beta-blokery oraz leki trombolityczne. Rzadziej też poddawano je angiografii i PTCA oraz CABG. Śmiertelność 30-dniowa była wyższa w grupie kobiet niż mężczyzn (17,6% vs. 9,6%; OR = 1,39; 95% CI: 1,06–1,82), ale śmiertelność roczna nie różniła się w obu grupach [37].

Ciekawe spostrzeżenie zawarto w szkockiej retrospektywnej analizie 201 114 pacjentów hospitalizowanych w latach 1986–1995 z powodu pierwszego zawału serca [38]. Zanotowano, że śmiertelność wśród młodych kobiet (< 50 rż.) jest większa niż w grupie mężczyzn (6,5% vs. 4,8%; p < 0,0001). Natomiast gdy uwzględniono zgony z powodu ACS w okresie przedszpitalnym, okazało się, że więcej młodych mężczyzn umiera w tym okresie i nie dożywa przyjazdu do szpitala. Po uwzględnieniu tego faktu 30-dniowa śmiertelność nie różniła się statystycznie między płciami, podobnie jak śmiertelność roczna [38].

Powyższe wnikliwie analizy pozwalają na rzetelną ocenę aktualnego postępowania w ACS u osób obojga płci, bez zafałszowania, jakie w próbach klinicznych zawsze powoduje selekcja, której są poddawani pacjenci włączani do badań.

Należy przeprowadzić nowe, randomizowane badania kliniczne, z jednakowym udziałem kobiet i mężczyzn lub z udziałem samych tylko kobiet, w celu określenia, czy kobiety z ostrym zespołem wieńcowym są dziś adekwatnie i skutecznie leczone. Czy standardy, których podstawą są badania z udziałem niemal wyłącznie mężczyzn, są odpowiednio w przypadku kobiet?

## Piśmiennictwo

1. From 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 Redefinition of Myocardial Infarction. Eur. Heart J. 2000; 21: 1502–1513.
2. American College of Cardiology. Key Data Elements and Definitions for Measuring the Clinical Management and Outcomes of Patients With Acute Coronary Syndromes. A report of the ACC Task Force on Clinical Data Standards. J. Am. Coll. Cardiol. 2001; 38: 2214–2230.
3. 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.
4. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for *fibrinolytic therapy* in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Lancet 1994; 343: 311–322.
5. Weaver W.D., White H.D., Wilcox R.G. i wsp. Comparisons of characteristics and outcomes among women and men with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy. JAMA 1996; 275: 777–782.
6. Hsia J., Hamilton W.P., Kleiman N. i wsp. A comparison between heparin and low-dose aspirin as adjunctive therapy with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. N. Engl. J. Med. 1990; 323: 1433–1437.
7. Cohen M., Demers C., Gurfinkel E.P. i wsp. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. N. Engl. J. Med. 1997; 337: 447–452.
8. Goodman S.G., Fitchett D., Armstrong P.W., Tan M., Langer A.; for the Integrilin and Enoxaparin Randomized Assessment of Acute Coronary Syndrome Treatment (INTERACT) Trial Investigators. Randomized evaluation of the safety and efficacy of enoxaparin versus unfractionated heparin in high risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes receiving the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor eptifibatide. Circulation 2003; 107: 238–244.
9. The FRAX.I.S. Study Group. Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin with a 6-day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or non-Q wave myocardial infarction: FRAX.I.S. (FRAxiparine in Ischaemic Syndrome). Eur. Heart J. 1999; 20: 1553–1562.
10. Klein W., Buchwald A., Hillis S.E. i wsp.; for the FRIC Investigators. Comparison of low-molecular-weight heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease. Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease Study (FRIC). Circulation 1997; 96: 61–68.
11. Antman E.M., McCabe C.H., Gurfinkel E.P. i wsp.; for the TIMI 11B Investigators. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction (TIMI) 11B Trial. Circulation 1999; 100: 1593–1601.
12. Meyer J., Merx W., Dörr R. i wsp. Successful treatment of acute myocardial infarction shock by combined percutaneous transluminal coronary recanalization (PTCR) and percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA). Am. Heart J. 1982; 103: 132–134.



13. O'Keefe J.H. Jr., Rutherford B.D., McConahay D.R. i wsp. Early and late results of coronary angioplasty without antecedent thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1989; 64: 1221–1230.
14. Rothbaum D.A., Linnemeier T.J., Landin R.J. i wsp. Emergency percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute myocardial infarction: a 3 year experience. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1987; 10: 264–272.
15. Miller P.F., Brodie B.R., Weintraub R.A. i wsp. Emergency coronary angioplasty for acute myocardial infarction: results from a community hospital. *Arch. Intern. Med.* 1987; 147: 1565–1570.
16. Stone G.W., Grines C.L., Browne K.F. i wsp. Predictors of in-hospital and 6-month outcome after acute myocardial infarction in the reperfusion era: the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 25: 370–377.
17. A Clinical Trial Comparing Primary Coronary Angioplasty with Tissue Plasminogen Activator for Acute Myocardial Infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 1621–1628.
18. Grines C.L., Cox D.A., Stone G.W. i wsp. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 1949–1956.
19. Lansky A., Pietras C., Costa R. i wsp. Gender Differences in Outcomes After Primary Angioplasty Versus Primary Stenting With and Without Abciximab for Acute Myocardial Infarction: results of the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) Trial. *Circulation* 2005; 111:1611–1618.
20. The TIMI IIIB Investigators. 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.
21. Wexler L., Blaustein A., Lavori P. i wsp. Non-Q-Wave Myocardial Infarction Following Thrombolytic Therapy: A Comparison of Outcomes in Patients Randomized to Invasive or Conservative Post-Infarct Assessment Strategies in the Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies In-Hospital (VAN-QWISH) Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37: 19–25.
22. FRISC II Study Group Investigators. Is early invasive treatment of unstable coronary artery disease equally effective for both women and men? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 38: 41–48.
23. Fox K.A., Poole-Wilson P.A., Henderson R.A. i wsp. Randomized Intervention Trial of unstable Angina Investigators. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Randomized Intervention Trial of unstable Angina. Lancet* 2002; 360: 743–751.
24. Glaser R., Herrmann H.C., Murphy S.A. i wsp. Benefit of an early invasive management strategy in women with acute coronary syndromes. *JAMA* 2002; 288: 3124–3129.
25. Mueller C., Neumann F.J., Roskamm H. i wsp. Women do have an improved long-term outcome after non-ST-elevation acute coronary syndromes treated very early and predominantly with percutaneous coronary intervention: a prospective study in 1,450 consecutive patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40: 245–250.
26. Cho L., Topol E., Balog C. i wsp. Clinical benefit of glycoprotein IIb/IIIa blockade with abciximab is independent of gender pooled analysis from EPIC, EPILOG and EPISTENT Trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 36: 381–386.
27. Alexander K., Chen A., Newby K. i wsp. Sex differences in major bleeding with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *Circulation* 2006; 114: 1380–1387.
28. Boersma E., Harrington R.A., Moliterno D.J. i wsp. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 2002; 359: 189–198.
29. Harshida P., Rosengren A., Ekman I. Symptoms in acute coronary syndromes: does sex make a difference? *Am. Heart J.* 2004; 148: 27–33.
30. Harris D.J., Douglas P.S. Enrollment of women in cardiovascular clinical trials funded by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 475–480.
31. Vaccarino V., Parsons L., Every N.R. i wsp. Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 217–225.
32. Fox K.A.A., Goodman S.G., Anderson F.A. Jr i wsp. From guidelines to clinical practice: the impact of hospital and geographical characteristics on temporal trends in the management of acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur. Heart J.* 2003; 24: 1414–1424.
33. Carruthers K.F., Dabbous O.H., Flather M.D. i wsp. Contemporary management of acute coronary syndromes: does the practice match the evidence? The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Heart* 2005; 91: 290–298.
34. Hasdai D., Porter A., Rosengren A. i wsp. Effect of gender on outcomes of acute coronary syndromes. *Am. J. Cardiol.* 2003; 91: 1466–1469.
35. Rosengren A., Wallentin L., Gitt A.K. i wsp. Sex, age, and clinical presentation of acute coronary syndromes. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 663–670.

36. Simon T., Krause M.M., Cambou J.P. i wsp.; on behalf of the USIC Investigators. Impact of age and gender on in-hospital and late mortality after acute myocardial infarction: increased early risk in younger women: results from the French nation-wide USIC registries. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 1282–1288.
37. Gottlieb S., Harpaz D., Shotan A. i wsp. Sex differences in management and outcome after acute myocardial infarction in the 1990s: a prospective observational community-based study. *Circulation* 2000; 102: 2484–2490.
38. MacIntyre K., Stewart S., Capewell S. i wsp. Gender and survival: a population-based study of 201 114 men and women following a first acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 38: 729–735.