Тактика лечения и клинические исходы при развитии первого инфаркта миокарда без подъема сегмента ST в случае отрицательного теста на тропонин в крови: результаты ретроспективного обсервационного исследования

Источник: *Corteville D.C., Armstrong D.F., Montgomery D.G., et al.* Treatment and outcomes of first troponin-negative non-ST-segment elevation myocardial infarction. Am J Cardiol 2011;107:24—29

У больных с первым инфарктом миокарда с отрицательным тестом на тропонин в крови применяется менее активная тактика лечения и у них в 2 раза выше вероятность развития повторного инфаркта миокарда в течение 6 мес наблюдения. Первый инфаркт миокарда с отрицательным тестом на тропонин в крови встречается достаточно часто, а тактика лечения больных с таким инфарктом должна быть более активной.

ВГН — верхняя граница нормы
ИМ — инфаркт миокарда
КФК — креатинфосфокиназа
КШ — коронарное шунтирование
ОИМ — острый инфаркт миокарда
ОКС — острый коронарный синдром
ПИМОТ — первый инфаркт миокарда с отрицательным тестом на тропонин в крови
ПИМПТ — первый инфаркт миокарда с положительным тестом на тропонин в крови
ЭКГ — электрокардиограмма

Предпосылки к проведению исследования

Определение концентрации тропонина в крови стало стандартным подходом к установлению диагноза острого инфаркта миокарда (ОИМ) в ранние сроки после его развития; кроме того, этот тест позволяет получить важную информацию о прогнозе [1—3]. Учитывая все более частое использование моделей для определения риска развития инфаркта миокарда (ИМ) без подъема сегмента ST и внелабораторного (так называемого прикроватного, или экспресс-теста) определения концентрации тропонина в крови в отделениях неотложной помощи, было выполнено исследование, включавшее группу больных ИМ без подъема сегмента ST, у которых в момент госпитализации в крупный региональный медицинский центр были отрицательными результаты теста на тропонин в крови. Поскольку до последнего времени информация о таких больных была недостаточной, была предпринята попытка оценить их характеристики в момент госпитализации, а также тактику лечения и исходы во время пребывания в стационаре и прогноз в течение 6 мес наблюдения [4, 5].

Цель исследования

Проверить гипотезу о том, что у больных с первым инфарктом миокарда с отрицательным тестом на тропонин в крови (ПИМОТ) менее вероятно применение активной тактики лечения и более вероятен неблагоприятный исход, поскольку тактика лечения часто основывается на результатах лабораторных анализов.

Структура исследования

Ретроспективное обсервационное исследование.

Материал и методы исследования

В анализ включены данные о больных, которые были госпитализированы в Мичиганский университетский медицинский центр (Анн-Арбор, штат Мичиган) или переведены в этот центр из других лечебных учреждений в период с января 1999 г. по июнь 2006 г. с предполагаемым диагнозом острого коронарного синдрома (ОКС). На основании диагноза при выписке из анализа были исключены данные о больных с ИМ с подъемом сегмента ST и нестабильной стенокардией. Для включения в анализ больные должны были госпитализироваться или переводиться в медицинский центр в течение 24 ч после развития ИМ без подъема сегмента ST. В анализ включали данные о больных, характеристики которых соответствовали следующим критериям: наличие симптомов ОКС и повышение концентрации кардиоспецифических биомаркеров (повышение уровня фракции MB креатинфосфокиназы — КФК более чем в 2 раза по сравнению с верхней границей нормы — ВГН и/или тропонина I более 0,39 нг/мл для больных, госпитализированных в Мичиганский университетский медицинский центр, и от 0,10 до 2,00 нг/мл для больных, переведенных из других лечебных учреждений). Промежуточные концентрации тропонина не учитывались. Клинические характеристики, данные о возрасте и поле больных, а также о терапии и клинических исходах получали из медицинских карт. В анализ включали информацию о таких сопутствующих заболеваниях, как ранее перенесенные заболевания сердца, стенокардия, застойная сердечная недостаточность и ИМ, а также о выполнении коронарного шунтирования (КШ) и чрескожных вмешательств на коронарных артериях, сахарном диабете, курении, гиперлипидемии и артериальной гипертонии. Регистрировали также данные о патологических изменениях на электрокардиограмме (ЭКГ) и результаты исходных лабораторных анализов. Кроме того, получали документы, подтверждающие выполнение вмешательств и развитие осложнений в период пребывания в стационаре по поводу ОКС. Затем связывались по телефону с больными, данные о которых были включены в анализ, или анализировали медицинскую документацию, отражающую состояние больного примерно через 6 мес после выписки из стационара. В такие сроки после выписки оценивали развившиеся неблагоприятные клиниче-

ские исходы и степень соблюдения предписанного режима терапии.

Все больные с ИМ без подъема сегмента ST были разделены на группу с ПИМОТ (n=659) и группу с первым инфарктом миокарда с положительными результатами теста на тропонин в крови (ПИМПТ; n=1196). Сравнение между группами выполняли с помощью критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера для качественных признаков и с помощью t-критерия Стьюдента для непрерывных данных.

Оценку независимости связи между клиническими характеристиками больных и развитием неблагоприятных клинических исходов во время пребывания в стационаре и в течение 6 мес после выписки из стационара выполняли с помощью логистических регрессионных моделей. Учитывали такие неблагоприятные клинические исходы, развившиеся во время пребывания в стационаре, как смерть, повторный ИМ, инсульт, кардиогенный шок, отек легких, остановка кровообращения, фибрилляция и/или трепетание предсердий, а также оценивали частоту развития клинических исходов, включенных в комбинированный показатель частоты развития таких тяжелых осложнений заболевания сердца, как смерть, инсульт или повторный ИМ. Повторный ИМ диагностировали при превышении ВГН концентрации фракции МВ КФК или тропонина либо при повышении на 50% по сравнению с предыдущим уровнем и более. Инсульт (эмболический и/или геморрагический) диагностировали в случае развития очаговых неврологических симптомов (например, потеря или нарушения речи) и подтверждении результатами компьютерной или магнитно-резонансной томографии. Повторную ишемию миокарда диагностировали при возобновлении симптомов ишемии более чем через 24 ч после госпитализации в сочетании с развитием патологических изменений на ЭКГ и/или повышении кардиоспецифических ферментов более чем в 2 раза по сравнению с ВГН. Кардиогенный шок диагностировали при наличии отека легких и признаках гипоперфузии, которая характеризовалась снижением систолического артериального давления менее 80 мм рт.ст. Кроме того, сравнивали между группами частоту развития таких неблагоприятных клинических исходов, как смерть, повторный ИМ, выполнение незапланированной реваскуляризации, инсульт в течение 6 мес после выписки из стационара, а также оценивали комбинированный показатель, включающий частоту развития любого из таких исходов в течение этого же периода. Все виды статистического анализа проводили с помощью пакета программ SPSS 15 (SPSS, Inc., Чикаго, штат Иллинойс, США).

Результаты

В исследование были включены 3624 больных, последовательно госпитализированных с диагнозом ОКС, из которых у 1855 больных был ПИМОТ. Из 1855 больных с ПИМОТ у 659 (35,5%) результат первого анализа уровня тропонина был отрицательным, но повторный анализ становился положительным. Из 1704 больных с ИМ без подъема сегмента ST у 704 (56,8%), у которых были получены результаты двух анализов уровня тропонина, ИМ диагностировали на основании повышенной концентрации тропонина, если концентрация фракции МВ КФК увеличивалась менее чем в 2 раза по сравнению с ВГН. В группе больных с ПИМОТ было больше мужчин, а в анамнезе чаще имелось указание на преходящее нарушение мозгового кровообращения и застойную сердечную недостаточность. Кроме того, у больных с ПИМОТ реже отмечалась инверсия зубцов Т на исходной ЭКГ и регистрировалось более высокое диастолическое АД в момент госпитализации. До госпитализации больные с ПИМОТ чаще применяли антагонисты кальция и реже принимали клопидогрел. Не отмечено статистически значимых различий между группами по продолжительности периода между развитием клинических проявлений ИМ и госпитализацией.

Группы статистически значимо не различались по частоте катетеризации сердца в период пребывания в стационаре, но частота выполнения КШ при ПИМПТ была выше, чем при ПИМОТ.

Отмечено статистически значимое различие между группами по степени изменения коронарного кровотока по шкале TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction). Изменения кровотока, соответствующие 0—1-й степени по шкале TIMI, статистически значимо чаще отмечались у больных с ПИМПТ по сравнению с больными с ПИМОТ (у 54,5 и 33,9% больных соотв.; $p<0,001$). В то же время изменения кровотока, соответствующие 2-й степени по шкале TIMI, статистически значимо чаще определялись при ПИМОТ по сравнению с ПИМПТ (у 52,3 и 36,2% больных соотв.; $p=0,004$). Не отмечено статистически значимых различий между группами по средней выраженности стенозирования в процентах просвета артерии, кровоснабжающей зону ИМ, а также по числу пораженных артерий или средней фракции выброса левого желудочка по данным последнего обследования.

Фармакотерапия во время пребывания в стационаре, в момент выписки и через 6 мес после выписки различалась между группами. Результаты анализа терапии, применявшейся во время пребывания в стационаре, свидетельствовали о том, что у больных с ПИМОТ чаще использовали нефракционированный гепарин и реже — статины. При выписке больные с ПИМОТ реже принимали клопидогрел и статины. Через 6 мес наблюдения в группе ПИМОТ применялся клопидогрел.

Во время пребывания в стационаре в группе ПИМОТ по сравнению с группой ПИМПТ статистически значимо чаще отмечалось возобновление ишемии миокарда (у 20,1 и 11,5% больных соотв.; $p<0,001$). Однако не отмечалось статистически значимых различий между группами по частоте развития таких неблагоприятных клинических исходов, как застойная сердечная недостаточность, кардиогенный шок, остановка кровообращения, инсульт или смерть во время пребывания в стационаре. Кроме того, продолжительность периода между развитием клинических симптомов до госпитализации и продолжительность пребывания в стационаре были сходными в обеих группах.

В течение 6 мес наблюдения в группе ПИМОТ по сравнению с группой ПИМПТ в 2 раза больше была частота развития повторного ИМ (у 12,0 и 6,6% больных соотв.; $p=0,001$). Однако в течение 6 мес не отмечено статистически значимых различий между группами по частоте развития таких исходов, как смерть, инсульт или повторная госпитализация. В течение этого периода комбинированный показатель общей смертности в течение 6 мес, частоты развития ИМ, инсульта и частоты повторной госпитализации был выше в группе ПИМОТ по сравнению

с группой ПИМПТ (исходы, включенные в этот показатель, развились у 47,7 и 40,9% больных соотв.; p=0,017), но оно в основном было обусловлено более высокой частотой развития повторного ИМ в группе ПИМОТ. Следует отметить, что в период с 1999 по 2006 г. снижалась доля больных с ПИМОТ по сравнению с долей больных с ПИМПТ и в целом с ИМ без подъема сегмента ST.

Вывод

У больных с ПИМОТ применяется менее активная тактика лечения, и у них в 2 раза выше вероятность развития повторного ИМ в течение 6 мес наблюдения. ПИМОТ встречаются достаточно часто, а тактика лечения больных с ПИМОТ должна быть более активной.

Комментарий

Результаты представленного ретроспективного исследования свидетельствуют о достаточно большом числе больных ИМ без подъема сегмента ST, у которых в момент госпитализации по поводу ОКС отмечается нормальный уровень тропонина в крови. Следует отметить, однако, одинаковую частоту выполнения катетеризации сердца у больных с ПИМОТ и ПИМПТ, что может быть обусловлено несколькими факторами. Во-первых, вполне вероятно, что решение о выполнении катетеризации сердца у больных ИМ без подъема сегмента ST не принимается до получения результатов анализа уровня тропонина через 6 и 12 ч после госпитализации. Во-вторых, больные наблюдались с 1999 г., когда уже были получены результаты нескольких исследований, подтверждающих обоснованность использования моделей для оценки риска с ранним выполнением вмешательства после получения результатов анализа, указывающих на повышение концентрации тропонина в крови [6—10]. В-третьих, решение врача о выполнении катетеризации могло не основываться на результатах оценки риска с помощью специальных моделей и результатах анализа уровня тропонина в крови. Наоборот, предварительная оценка вероятности развития ИМ на основании анализа данных анамнеза, физикального обследования, а также остроты развития клинических симптомов заболевания могли играть большую роль в принятии решения о выполнении коронарографии.

Ранее также было выполнено несколько исследований, включавших больных с ПИМОТ. В исследовании TIMI IIIB (Thrombolysis in Myocardial Infarction IIIB trial) у 25% больных результаты первого анализа уровня тропонина в крови были отрицательными, но через 12 ч отмечалось увеличение концентрации тропонина I (более 0,4 нг/мл) [4]. В то же время в части исследования GUSTO-IIb (Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries) у 55% больных ИМ без подъема сегмента ST в момент госпитализации отмечался отрицательный тест на тропонин в крови [5].

Выполнение коронарографии у больных, включенных в представленный анализ, можно отнести к его преимуществам. Результаты коронарографии позволяют отчасти объяснить некоторые различия между группой ПИМОТ и группой ПИМПТ. У больных с ПИМОТ была более высокая вероятность выявления изменений коронарного кровотока, соответствующих 2-й степени по шкале TIMI, или лишь пограничного снижения коронарного кровотока, в то время как у больных с ПИМПТ была более высокая вероятность выявления изменений коронарного кровотока, соответствующих 0 и 1-й степени по шкале TIMI, т.е. при минимальном кровотоке или в его отсутствие. Различия по степени нарушений коронарного кровотока по классификации TIMI позволяют предполагать наличие принципиальных различий по состоянию коронарных сосудов у больных с ПИМОТ и ПИМПТ. Различие между группами могло быть и по морфологическим характеристикам атеросклеротических бляшек или степени активации тромбоцитов, которые обусловливают высокий риск развития тромбоза [11—13]. Более высокая частота выполнения КШ при ПИМПТ позволяет предположить более распространенное поражение коронарных артерий у таких больных. Однако не удалось выявить статистически значимых различий между группами по частоте выявления поражения трех коронарных артерий.

Следует отметить, что у больных с ПИМОТ в 2 раза чаще отмечалось развитие повторного ИМ в течение 6 мес наблюдения, что могло быть обусловлено несколькими причинами. Во-первых, лекарственная терапия различалась между группами. Больные с ПИМОТ статистически значимо реже принимали статины в период пребывания в стационаре и в момент выписки из стационара, несмотря на то что через 6 мес частота применения препаратов, относящихся к этому классу, оказалась одинаковой. Результаты нескольких клинических испытаний свидетельствовали о том, что применение интенсивного режима терапии статинами приводит к уменьшению выраженности свободнорадикального окисления и снижению уровня маркеров воспаления в крови, которые связаны с нестабильным состоянием атеросклеротической бляшки [9, 10, 14—19]. Во-вторых, через 6 мес наблюдения больные с ПИМОТ статистически значимо реже принимали клопидогрел, несмотря на более высокую частоту выполнения чрескожных вмешательств на коронарных артериях во время пребывания в стационаре. Более частое применение двухкомпонентной антиагрегантной терапии в группе ПИМПТ могло обусловить меньшую частоту развития тромбозов и повторного ИМ в этой группе [20—24]. В-третьих, менее высокая частота выполнения КШ в группе ПИМОТ могла стать причиной высокой частоты развития повторной ишемии миокарда [25].

Можно выделить несколько факторов, объясняющих выявленную тенденцию к снижению с каждым годом числа больных с ПИМОТ. Во-первых, частота применения клопидогрела и ингибиторов тромбоцитарных гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa, а также высоких доз статинов в период выполнения исследования увеличивалась, так что у меньшего числа больных при повторном обследовании определялся положительный тест на тропонин в крови и у таких больных диагностировали не ИМ, а нестабильную стенокардию. Во-вторых, с 2002 г. в исследовательском центре стали использоваться более чувствительные реактивы для оценки концентрации тропонина в крови. Соответственно, при использовании более чувствительного реактива у большего числа больных диагно-

стировался ПИМПТ. Это должно было сопровождаться увеличением числа больных с ПИМПТ и уменьшением числа больных с ПИМОТ в период с 2002 по 2003 г. Кроме того, уменьшалось в целом и число больных ИМ без подъема сегмента ST в ходе выполнения исследования. Результаты ранее выполненных исследований свидетельствовали о снижении числа больных ИМ с подъемом сегмента ST на фоне увеличения частоты применения более активной профилактической терапии [26]. Такие данные позволяют предположить, что в целом доля больных с нестабильной стенокардией увеличивается по сравнению с больными ИМ как с подъемом, так и без подъема сегмента ST.

Следует отметить несколько ограничений данного исследования. Во-первых, оно представляет собой ретроспективный анализ данных, полученных в ходе выполнения когортного исследования. Во-вторых, различия в исходных характеристиках больных могли повлиять на результаты исследования. Так, больные, которые ранее переносили преходящее нарушение мозгового кровообращения, могли иметь более распространенное сосудистое заболевание или более высокий риск развития тромбоза. Наличие в анамнезе застойной сердечной недостаточности могло свидетельствовать о включении в исследование больных, которые реже соблюдали предписанный режим лекарственной терапии и/или мероприятий по изменению образа жизни. В ходе выполнения исследования стали шире применяться такие препараты, как клопидогрел и ингибиторы тромбоцитарных гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa, что также могло повлиять на результаты исследования. В-третьих, отсутствие унифицированного реактива для определения концентрации тропонина в крови, а также уменьшение числа больных с ПИМОТ ограничивают возможность обобщения полученных результатов.

Как бы там ни было, в ходе анализа результатов исследования возникли вопросы, на которые в дальнейшем следует получить ответы. Помимо вопроса о причинах различий по лекарственной терапии у больных, необходимо уточнить причину увеличения частоты развития повторных эпизодов ишемии миокарда, менее выраженных нарушений коронарного кровотока по классификации TIMI, а также более высокую частоту развития повторного ИМ в течение 6 мес наблюдения в группе ПИМОТ по сравнению с группой ПИМПТ. Выявленные в ходе исследования тенденции могут стать дополнительным основанием для усовершенствования лекарственной терапии с целью снижения в будущем частоты развития ИМ.

Результаты исследования, по мнению авторов, могут иметь большое практическое значение, поскольку настороженность персонала отделений неотложной помощи и кардиологов нередко становится меньше после получения отрицательного результата первого теста на тропонин в крови. Однако в случаях, когда в ходе дальнейшего наблюдения результаты определения уровня тропонина в крови становились положительными, в 2 раза увеличивался риск развития повторной ишемии миокарда во время пребывания в стационаре и развития ИМ в течение последующих 6 мес.

Таким образом, больные с ПИМОТ имеют повышенный риск развития неблагоприятного исхода и, по-видимому, тактика лечения в таких случаях должна быть более активной, а не менее активной, чем у больных с ПИМПТ. В то же время полученные в ходе анализа данные свидетельствуют о том, что отрицательный результат первого теста на тропонин в крови оказывает отрицательное влияние на тактику применения лекарственной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Jernberg T., Lindahl B.* A combination of troponin T and 12-lead electrocardiography: a valuable tool for early prediction of long-term mortality in patients with chest pain without ST-segment elevation. Am Heart J 2002;144:804—810.
2. *Keller T., Zeller T., Peetz D., et al.* Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. N Engl J Med 2009;361:868—877.
3. *Polanczyk C.A., Lee T.H., Cook E.F., et al.* Cardiac troponin I as a predictor of major cardiac events in emergency department patients with acute chest pain. J Am Coll Cardiol 1998;32:8—14.
4. *Januzzi J.L. Jr, Newby L.K., Murphy S.A., et al.* Predicting a late positive serum troponin in initially troponin-negative patients with non—ST-elevation acute coronary syndrome: clinical predictors and validated risk score results from the TIMI IIIB and GUSTO IIA studies. Am Heart J 2006;151:360—366.
5. *Newby L.K., Christenson R.H., Ohman E.M., et al.* Value of serial troponin T measures for early and late risk stratification in patients with acute coronary syndromes. The GUSTO-IIa Investigators. Circulation 1998;98:1853—1859.
6. *Cannon C.P., Weintraub W.S., Demopoulos L.A., et al.* 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. *Glaser R., Herrmann H.C., Murphy S.A., et al.* Benefit of an early invasive management strategy in women with acute coronary syndromes. JAMA 2002;288:3124—3129.
8. *Morrow D.A., Cannon C.P., Rifai N., et al.* Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non—ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial. JAMA 2001;286:2405—2412.
9. *Schwartz G.G., Olsson A.G., Ezekowitz M.D., et al.* Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. JAMA 2001;285:1711—1718.
10. *Newby L.K., Kristinsson A., Bhapkar M.V., et al.* Early statin initiation and outcomes in patients with acute coronary syndromes. JAMA 2002;287:3087—3095.
11. *Nissen S.E.* Pathobiology, not angiography, should guide management in acute coronary syndrome/non-ST-segment elevation myocardial infarction: the non-interventionist's perspective. J Am Coll Cardiol 2003;41(suppl):103S—112S.
12. *Missel E., Mintz G.S., Carlier S.G., et al.* Necrotic core and its ratio to dense calcium are predictors of high-risk non-ST-elevation acute coronary syndrome. Am J Cardiol 2008;101:573—578.
13. *Wu X., Maehara A., Mintz G.S., et al.* Virtual histology intravascular ultrasound analysis of non-culprit attenuated plaques detected by grayscale intravascular ultrasound in patients with acute coronary syndromes. Am J Cardiol 2010;105:48—53.
14. *Choi S.H., Chae A., Miller E., et al.* Relationship between biomarkers of oxidized low-density lipoprotein, statin therapy, quantitative coronary angiography, and atheroma: volume observations from the REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering) study. J Am Coll Cardiol 2008;52:24—32.
15. *de Lemos J.A., Blazing M.A., Wiviott S.D., et al.* Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. JAMA 2004;292:1307—1316.

16. *Gibson C.M., Pride Y.B., Hochberg C.P., et al.* Effect of intensive statin therapy on clinical outcomes among patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. PCI-PROVE IT: a PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy — Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) substudy. J Am Coll Cardiol 2009;54:2290—2295.

17. *Hiro T., Kimura T., Morimoto T., et al.* Effect of intensive statin therapy on regression of coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome: a multicenter randomized trial evaluated by volumetric intravascular ultrasound using pitavastatin versus atorvastatin (JAPAN-ACS [Japan assessment of pitavastatin and atorvastatin in acute coronary syndrome] study). J Am Coll Cardiol 2009;54:293—302.

18. *Qian J., Maehara A., Mintz G.S., et al.* Relation between individual plaque components and overall plaque burden in the prospective, multicenter virtual histology intravascular ultrasound registry. Am J Cardiol 2009;104:501—506.

19. *Tsimikas S., Witztum J.L., Miller E.R., et al.* High-dose atorvastatin reduces total plasma levels of oxidized phospholipids and immune complexes present on apolipoprotein B-100 in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL trial. Circulation 2004;110:1406—1412.

20. *Ho P.M., Fihn S.D., Wang L., et al.* Clopidogrel and long-term outcomes after stent implantation for acute coronary syndrome. Am Heart J 2007;154:846—851.

21. *Bilodeau M.L., Simon D.I.* Clopidogrel for the hot patient. Circ Cardiovasc Interv 2009;2:495—496.

22. *Tricoci P., Roe M.T., Mulgund J., et al.* Clopidogrel to treat patients with non—ST-segment elevation acute coronary syndromes after hospital discharge. Arch Intern Med 2006;166:806—811.

23. *Budaj A., Yusuf S., Mehta S.R., et al.* Benefit of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation in various risk groups. Circulation 2002;106:1622—1626.

24. *Lewis B.S., Mehta S.R., Fox K.A., et al.* Benefit of clopidogrel according to timing of percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes: further results from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. Am Heart J 2005;150:1177—1784.

25. *Serruys P.W., Morice M.C., Kappetein A.P., et al.* Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. N Engl J Med 2009;360:961—972.

26. *Movahed M.R., John J., Hashemzadeh M., Jamal M.M.* Trends in the age adjusted mortality from acute ST segment elevation myocardial infarction in the United States (1988 —2004) based on race, gender, infarct location and comorbidities. Am J Cardiol 2009;104:1030—1034.