

**lek. Aleksandra Kolarczyk-Haczyk**

**Wyniki leczenia chorych po zawale mięśnia sercowego objętych programem Koordynowanej Opieki Specjalistycznej (KOS-zawał) w obserwacji długoterminowej.**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu  
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: Dr hab. n. med. Piotr Buszman,

profesor Krakowskiej Akademii im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego

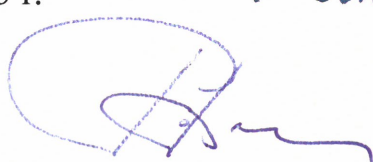
Polsko-Amerykańskie Kliniki Serca

III Oddział Kardiologii Inwazyjnej, Angiologii i Elektrokardiologii  
w Dąbrowie Górniczej



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2023 r.

*Kolarczyk-Haczyk*  


**Słowa kluczowe:** zawał mięśnia sercowego, rehabilitacja kardiologiczna, prewencja sercowo-naczyniowa

**Key words:** myocardial infarction, cardiac rehabilitation, cardiovascular prevention



## SPIS TREŚCI

1. SPIS TABEL .....	6
2. SPIS RYCIN .....	7
3. WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW.....	8
4. STRESZCZENIE .....	11
5. ABSTRACT .....	13
6. WSTĘP .....	15
6.1 Epidemiologia.....	15
6.2. Prewencja wtórna choroby niedokrwiennej serca .....	16
6.2.1 Kompletna rewaskularyzacja .....	17
6.2.2 Rehabilitacja kardiologiczna .....	19
6.2.3 Elektroterapia .....	20
6.2.4 Ambulatoryjna opieka specjalistyczna.....	21
6.3 Program KOS-zawał.....	22
7. ZAŁOŻENIA I CELE PRACY.....	23
7.1 Założenia pracy (tezy badawcze).....	23
7.2 Cele pracy .....	23
8. MATERIAŁ I METODY .....	25
8.1 Metoda badawcza .....	25
8.2 Badana populacja.....	25
8.3 Grupa badana i kontrolna .....	27
8.4 Plan leczenia chorych zakwalifikowanych do programu KOS-zawał.....	28
8.5 Definicje .....	30
8.6 Kliniczny follow-up.....	31
8.7 Analiza statystyczna .....	31
9. WYNIKI.....	33
9.1 Dane wyjściowe – charakterystyka kliniczna.....	33
9.2 Obserwacja długoterminowa .....	36
9.3 Czynniki wpływające na występowanie śmiertelności ogólnej i MACCE- analiza w podgrupach .....	47
9.3.1 Czynniki wpływające na zgon.....	47
9.3.2 Czynniki wpływające na MACCE. ....	49
9.4 Analiza rokowania pacjentów poddanych kompletnej rewaskularyzacji.....	51

9.5 Bilans roczny u chorych .....	56
10. DYSKUSJA .....	64
10.1 Ograniczenia badania .....	73
11. WNIOSKI.....	74
12. BIBLIOGRAFIA.....	75
13. OPINIA KOMISJI BIOETYCZNEJ .....	82



## 1. SPIS TABEL

**Tabela 1.** Wyjściowa charakterystyka kliniczna - dane dla niezbilansowanych grup pacjentów.

**Tabela 2.** Wyjściowa charakterystyka angiograficzna- dane dla niezbilansowanych grup.

**Tabela 3.** Dane wyjściowe kliniczne i angiograficzne dla grup zbilansowanych po propensity score matching 1:1.

**Tabela 4.** Wyjściowa charakterystyka pacjentów z Dąbrowy Górniczej uczestniczących w programie KOS-zawał i ich dane angiograficzne.

**Tabela 5.** Pacjenci sklasyfikowani w skali NYHA i w skali CCS podczas bilansu.

**Tabela 6.** Farmakoterapia pacjentów z Dąbrowy Górniczej uczestniczących w programie KOS-zawał.

## 2. SPIS RYCIN

**Rycina 1.** Schemat badanej populacji.

**Rycina 2.** Moduły programu KOS-zawał.

**Rycina 3.** Wyniki długoterminowe przed analizą propensity score matching. Krzywe Kaplana-Meyera dla przeżycia wolnego od a) MACCE, b) zgonu, c) ponownego zawału mięśnia sercowego, d) udaru mózgu, e) hospitalizacji z powodu dekompensacji niewydolności serca, f) ponownej rewaskularyzacji, g) ponownego PCI, h) CABG.

**Rycina 4.** Wyniki długoterminowe po zbilansowaniu metodą propensity score matching 1:1. Krzywe Kaplana-Meyera dla przeżycia wolnego od a) MACCE, b) zgonu, c) ponownego zawału mięśnia sercowego, d) udaru mózgu, e) hospitalizacji z powodu dekompensacji niewydolności serca, f) ponownej rewaskularyzacji, g) ponownego PCI, h) CABG.

**Rycina 5.** Subanaliza śmiertelności w podgrupach przed propensity score matching w grupie KOS-zawał i grupie kontrolnej. Wykres drzewkowy ze współczynnikami ryzyka i 95% przedziałami ufności.

**Rycina 6.** Subanaliza śmiertelności w podgrupach po propensity score matching w grupie KOS-zawał i grupie kontrolnej. Wykres drzewkowy ze współczynnikami ryzyka i 95% przedziałami ufności.

**Rycina 7.** Subanaliza wystąpienia MACCE w podgrupach przed propensity score matching w grupie KOS-zawał i grupie kontrolnej. Wykres drzewkowy ze współczynnikami ryzyka i 95% przedziałami ufności.

**Rycina 8.** Subanaliza wystąpienia MACCE w podgrupach po propensity score matching w grupie KOS-zawał i grupie kontrolnej. Wykres drzewkowy ze współczynnikami ryzyka i 95% przedziałami ufności.

**Rycina 9.** Wyniki długoterminowe pacjentów w zależności od przynależności do programu KOS-zawał oraz wykonania pełnej rewaskularyzacji. Krzywe Kaplana-Meyera dla przeżycia wolnego od a) MACCE, b) zgonu, c) ponownego zawału mięśnia sercowego, d) udaru mózgu, e) hospitalizacji z powodu dekompensacji niewydolności serca, f) ponownej rewaskularyzacji.

**Rycina 10.** Schemat badanej populacji pacjentów KOS-zawał w jednym ośrodku. Utrata pacjentów z programu pomiędzy kolejnymi wizytami.

**Rycina 11.** Zmiana frakcji wyrzutowej lewej komory u pacjentów podczas trwania programu KOS-zawał.

**Rycina 12.** Zmiana frakcji wyrzutowej lewej komory u pacjentów w podgrupach w zależności od wyjściowej frakcji: a) LVEF <30%, b) LVEF 30-39%, c) LVEF 40-49%, d) LVEF ≥50%.

**Rycina 13.** Zmiana poziomu LDL wyjściowo i po roku w programie KOS-zawał.

### 3. WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

6MWT (*ang. six minute walking test*)- 6-minutowy test marszu

ACE (*ang. angiotensin-converting enzyme*) - konwertaza angiotensyny

AMI-PL- Narodowa Baza Danych Zawałów Serca AMI-PL

ASA (*ang. acetylsalicylic acid*)- kwas acetylosalicylowy

BMI (*ang. body mass index*) - wskaźnik masy ciała

CABG (*ang. coronary artery bypass grafting*)- pomostowanie aortalno-wieńcowe

CI (*ang. confidence interval*) - przedział ufności

COMPLETE (*ang. The Complete versus Culprit-Only Revascularization Strategies to Treat Multivessel Disease after Early PCI for STEMI*)- badanie "Całkowita rewaskularyzacja w porównaniu z rewaskularyzacją tylko tętnicy odpowiedzialnej za zawał w leczeniu choroby wielonaczyniowej po wczesnym PCI w STEMI"

COVID-19 (*ang. coronavirus disease 2019*) choroba zakaźna układu oddechowego wywołana zakażeniem wirusem SARS-CoV-2

CR (*ang. cardiac rehabilitation*)- rehabilitacja kardiologiczna

CRP (*ang. C-reactive protein*) - białko C- reaktywne

CRT (*ang. cardiac resynchronization therapy*)- terapia resynchronizująca serca

CTO (*ang. chronic total occlusion*) - przewlekła okluzja tętnicy wieńcowej

DALY (*ang. disability adjusted life years*)- wskaźnik utraconej długości życia korygowanej niepełnosprawnością

eGFR (*ang. estimated glomerular filtration rate*)- szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej

EKG -elektrokardiogram

ESC (*ang. European Society of Cardiology*)- Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne

FFR (*ang. fractional flow reserve*) - cząstkowa rezerwa przepływu

HbA1C- hemoglobina glikowana

HR (*ang. hazard ratio*)- współczynnik hazardu

ICD (*ang. implantable cardioverter-defibrillator*)- wszczepialny kardiowerter-defibrylator

ICER (*ang. incremental cost-effectiveness ratio*)- inkrementalny współczynnik efektywności kosztów

IHME (*ang. Institute for Health Metrics and Evaluation*) - Instytut Metryki i Oceny Zdrowia

IQR (*ang. interquartile range*)- przedział międzykwartyłowy

IVUS (*ang. intravascular ultrasound*)- ultrasonografia wewnątrznaczyniowa

LDL (*ang. low-density lipoprotein*)- lipoproteiny o małej gęstości

LVEF (*ang. left ventricular ejection fraction*)- frakcja wyrzutowa lewej komory

MACCE (*ang. major adverse cardiac and cerebrovascular events*) - poważne niepożądane zdarzenia sercowe i mózgowo-naczyniowe

MACE (*ang. major adverse cardiac events*)- poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe

MET (*ang. metabolic equivalent of task*)- ekwiwalent metaboliczny

NFZ- Narodowy Fundusz Zdrowia

NSTEMI (*ang. non ST-elevation myocardial infarction*) - zawał serca bez uniesienia odcinka ST

NT-proBNP (*ang. N-terminal pro b-type natriuretic peptide*)- N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B

NYHA - skala niewydolności serca według New York Heart Association

OCT (*ang. optical coherence tomography*) - optyczna koherentna tomografia

OR (*ang. odds ratio*) - iloraz szans

PCI (*ang. percutaneous coronary intervention*)- przezskórna interwencja wieńcowa

PET (*ang. positron emission tomography*)- pozytronowa tomografia emisyjna

POChP- przewlekła obturacyjna choroba płuc

PSM (*ang. propensity score matching*)- model łączenia według prawdopodobieństwa

PTK- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

QALY (*ang. quality-adjusted life year*) - liczba lat życia skorygowana jego jakością

SD (*ang. standard deviation*)- odchylenie standardowe

STEMI (*ang. ST-elevation myocardial infarction*) - zawał serca z uniesieniem odcinka ST

VO<sub>2</sub> max (*ang. maximum oxygen volume*) - maksymalny pułap tlenowy

WHO (*ang. World Health Organization*)- Światowa Organizacja Zdrowia



## 4. STRESZCZENIE

**Wprowadzenie:** Program Koordynowanej Opieki Specjalistycznej (KOS-zawał), który obejmuje nieograniczony dostęp do rehabilitacji, pełną rewaskularyzację, elektroterapię i opiekę ambulatoryjną kardiologa, wykazał bardzo dobre wyniki w obserwacji rocznej. Celem tego badania była ocena odległych wyników leczenia pacjentów włączonych do programu KOS-zawał w obserwacji 3-letniej.

**Metody:** Przedstawiono retrospektywny, wieloośrodkowy rejestr pacjentów leczonych z powodu zawału serca w okresie od listopada 2017 roku do listopada 2018 roku. Grupę badaną (KOS-zawał) liczącą 963 pacjentów porównano z grupą kontrolną (opieka standardowa) liczącą 1009 pacjentów. W 3-letniej obserwacji analizowano poważne niepożądane zdarzenia sercowe i mózgowo-naczyniowe (MACCE), w tym zgon, zawał mięśnia sercowego, udar i ponowną rewaskularyzację. Dodatkowo oceniono ponowną hospitalizację z powodu niewydolności serca. W celu zbilansowania wyjściowych grup pod kątem ich ryzyka i dostosowania wyników użyto model łączenia według prawdopodobieństwa (*propensity score matching*, PSM).

**Wyniki:** Pacjenci w grupie KOS-zawał byli młodsi (65 lat [IQR 58-72] vs. 68 lat [IQR 61-77];  $p < 0,001$ ), w większości mężczyźni (70% vs. 62,9%;  $p < 0,001$ ), częściej przyjmowani z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) (44,6% vs. 36,2%;  $p < 0,001$ ). Pacjenci z grupy kontrolnej mieli więcej chorób współistniejących, w tym częściej byli przyjmowani z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) (63,8% vs. 55,4%;  $p < 0,001$ ), częściej prezentowali ostrą niewydolnością serca (5,1% vs. 2,7%;  $p = 0,007$ ) oraz wielonaczyniową chorobę wieńcową (68,1% vs. 62,4%;  $p = 0,007$ ). Po zastosowaniu PSM uzyskano 530 dobrze dopasowanych par. Wystąpiło istotne względne zmniejszenie ryzyka MACCE o 25% (HR: 0,71; 95% CI: 0,55-0,91;  $p = 0,008$ ), śmiertelności o 38% (HR: 0,60; 95% CI: 0,41-0,87;

p=0,008), powtórnej rewaskularyzacji o 29% (HR: 0,69; 95% CI: 0,48-0,99; p=0,044) i hospitalizacji z powodu niewydolności serca o 28% (HR: 0,70; 95% CI: 0,49-1,0; p=0,0496) w grupie KOS-zawał.

**Wnioski:** Połączenie nowoczesnych technik, pełnej rewaskularyzacji, rehabilitacji kardiologicznej, wizyt poszpitalnych zawartych w programie KOS-zawał poprawia odległe rokowanie chorych po zawale serca i daje trwały efekt aż do 3 lat obserwacji, pomimo zakończenia programu po roku.

## 5. ABSTRACT

**Title:** Long-term outcomes of a coordinate care program in patients after myocardial infarction (KOS-MI).

**Background:** The Coordinated Care in Myocardial Infarction Program (KOS-MI), which includes unlimited access to rehabilitation, complete revascularization, electrotherapy and cardiac care, showed very good results in one-year follow-up. The aim of this study was to assess outcomes of patients enrolled in the KOS-MI at 3-year follow-up.

**Methods:** This is a retrospective, multicenter registry of patients treated for myocardial infarction between November 2017 and November 2018. The study group (KOS-MI) of 963 patients was compared to the control group (standard of care) of 1009 patients. At 3-year follow-up major adverse cardiac and cerebrovascular events (MACCE) including death, MI, stroke and repeated revascularization were reported. Additionally, hospitalization due to heart failure was analyzed. Propensity score matching (PSM) was utilized for group baseline characteristics adjustment.

**Results:** Patients in the KOS-MI group were younger (65 years [IQR 58-72] vs. 68 years [IQR 61-77];  $p < 0,001$ ), mostly men (70% vs. 62,9%;  $p < 0,001$ ), more frequently admitted with ST-elevation myocardial infarction (STEMI) (44,6% vs. 36,2%;  $p < 0,001$ ). Patients in the control group had more comorbidities and were admitted more often with non ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI) (63,8% vs. 55,4%;  $p < 0,001$ ) and acute heart failure (5,1% vs. 2,7%;  $p = 0,007$ ). Following PSM 530 well matched pairs were selected. After PSM, the relative risk reduction was significant: 25% in MACCE (HR: 0,71; 95% CI: 0,55-0,91;  $p = 0,008$ ), 38% in mortality (HR: 0,60; 95% CI: 0,41-0,87;  $p = 0,008$ ), 29% in repeated revascularization (HR: 0,69; 95% CI: 0,48-0,99;  $p = 0,044$ ) and 28% ((HR: 0,70; 95% CI: 0,49-1,0;  $p = 0,0496$ ) in the hospitalization for heart failure in the KOS-MI group.

**Conclusions:** The combination of contemporary invasive techniques, complete revascularization, cardiac rehabilitation and ambulatory care included in the KOS-MI program improves long-term prognosis of patients after MI up to 3-year follow-up, despite the end of the program after one year.

## 6. WSTĘP

### 6.1 Epidemiologia

Choroby sercowo-naczyniowe są główną przyczyną śmiertelności i jedną z głównych przyczyn niepełnosprawności na świecie [1]. W Polsce odpowiadają za 46% zgonów, przy czym dominuje choroba niedokrwienna serca (*coronary artery disease, CAD*) - niecała 1/4 zgonów [2]. W Europie CAD odpowiada za prawie 1,8 mln zgonów/rok, czyli 20% wszystkich zgonów [3]. W ostatnich dekadach odnotowano trend w kierunku zmniejszenia śmiertelności z powodu CAD [4], głównie dzięki wprowadzeniu i zwiększeniu dostępu do technik przezskórnej rewaskularyzacji oraz zmniejszeniu opóźnienia przed- i wewnątrzszpitalnego w zawale serca [5]. Pomimo znacznego postępu kardiologii interwencyjnej oraz farmakoterapii w zakresie leczenia zawału mięśnia sercowego śmiertelność, zwłaszcza długoterminowa, pozostaje na wysokim poziomie. Ryzyko zgonu po zawale mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (*ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI*) leczonym interwencyjnie w ciągu pierwszego roku wynosi około 10% [6]. W Polsce śmiertelność po zawale serca leczonym interwencyjnie w obserwacji rocznej przekracza 12%. Całkowita roczna śmiertelność wszystkich pacjentów wypisanych ze szpitala po zawale serca według raportu AMI-PL wynosi 10,1% [7]. Natomiast w obserwacji 3-letniej łączna śmiertelność, włączając wewnątrzszpitalną, wynosi 28,2% (u chorych leczonych inwazyjnie 19,5%, zachowawczo 51%) [8]. Znaczne ryzyko zgonu wynikało do tej pory z dużych ograniczeń w dostępności do pełnej rewaskularyzacji mięśnia sercowego, szybkiej rehabilitacji, dostępu do specjalistycznej opieki kardiologicznej po zakończeniu leczenia szpitalnego oraz nieprzestrzegania zaleceń lekarskich dotyczących przyjmowania leków jak i behawioralnych [9,10].

W 2019 roku odnotowano w Narodowym Funduszu Zdrowia (NFZ) 78,6 tys. przypadków zawałów mięśnia sercowego. Jednocześnie liczba zawałów w latach 2014–2019 wzrosła o 6 tys. przypadków (9%) [11]. Dodatkowo wskaźnik utraconej długości życia korygowanej niepełnosprawnością (*disability adjusted life years*, DALY), którego jedna jednostka odpowiada utracie jednego roku życia w zdrowiu z powodu przedwczesnego zgonu lub inwalidztwa, według Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) w 2017 roku był wyższy dla Polski niż dla państw Unii Europejskiej (odpowiednio 11,3% vs. 8,6%) [11].

## **6.2. Prewencja wtórna choroby niedokrwiennej serca**

Powikłania u osób z objawami CAD występują 5–7 razy częściej niż u osób dotychczas zdrowych [12]. Profilaktyka wtórna ma na celu zmniejszenie prawdopodobieństwa nawrotu choroby i zahamowanie jej progresji, a także zmniejszenie ryzyka wystąpienia powtórnych incydentów sercowo-naczyniowych. Podstawowym zadaniem jest modyfikacja czynników ryzyka i wprowadzenie zmian stylu życia, tj. zaprzestanie palenia papierosów, regularna aktywność fizyczna, odpowiednia dieta i kontrola masy ciała oraz adekwatne leczenie nadciśnienia tętniczego, cukrzycy oraz zaburzeń lipidowych. Dowiedziono, że niektóre grupy leków oprócz poprawy stanu klinicznego pacjenta po zawale serca, poprawiają również jego przeżycie. Są to: leki przeciwplatekcyjne, leki blokujące układ renina–angiotensyna–aldosteron, leki beta-adrenolityczne oraz statyny [6]. Regularne przyjmowanie przepisanych leków (*compliance*) i przestrzeganie zaleceń behawioralnych pozwala zmniejszyć odsetek wystąpienia ponownych zdarzeń sercowo-naczyniowych [13-15]. Racjonalny wydaje się również screening w kierunku depresji [16]. Wśród osób po zawale serca częstość występowania depresji to aż 28,7% [17]. Choroba ta może przyczyniać się do gorszej kontroli czynników ryzyka. Dodatkowo zalecane jest coroczne szczepienie przeciwko grypie [18].

Dane pokazują, że szczepienie wiąże się ze znacznie mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia zawału mięśnia sercowego [19]. W ostatnich badaniach dowiedziono również, że szczepienie przeciwko COVID-19 (*coronavirus disease 2019*) wiązało się ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia zawału serca i udaru niedokrwiennego po COVID-19 [20]. Poza przestrzeganiem przez pacjenta zaleceń terapeutycznych ważne jest również zapewnienie mu możliwości kompletnej rewaskularyzacji mięśnia sercowego, rehabilitacji pod okiem doświadczonego zespołu, a także w indywidualnych przypadkach możliwości wszczepiania urządzeń wysokoenergetycznych.

### **6.2.1 Kompletna rewaskularyzacja**

Tradycyjna anatomiczna definicja uzyskania kompletnej rewaskularyzacji to udrożnienie wszystkich tętnic nasierdziowych o średnicy  $\geq 1,5$  mm ze zwężeniem światła o  $\geq 50\%$  w co najmniej jednej projekcji koronarograficznej [21]. W wielu badaniach wykazano korzyści z pełnej rewaskularyzacji u pacjentów z wielonaczyniową CAD i STEMI wykonywanej natychmiastowo lub etapowej [22-25]. W metaanalizie 10 badań kompletna rewaskularyzacja u pacjentów z wielonaczyniową CAD i zawałem mięśnia sercowego wiązała się z niższym ryzykiem poważnych niekorzystnych zdarzeń sercowych (*major adverse cardiac events*, MACE) (RR: 0,57; 95% CI: 0,42–0,77) oraz wykonywania pilnych rewaskularyzacji (RR: 0,44; 95% CI: 0,30–0,66), bez istotnej różnicy pod względem umieralności (RR: 0,76; 95% CI: 0,52–1,12) czy występowania zawału mięśnia sercowego (RR: 0,54; 95% CI: 0,23–1,27). Redukcja ryzyka wystąpienia MACE występowała niezależnie od czasu wykonania rewaskularyzacji tętnic niedozawałowych [26]. W opublikowanym w 2019 roku badaniu COMPLETE (The Complete versus Culprit-Only Revascularization Strategies to Treat Multivessel Disease after Early PCI for STEMI) w obserwacji 3-letniej wykazano, że

kompletna rewaskularyzacja redukuje ryzyko śmierci sercowo-naczyniowej lub wystąpienia nowego zawału serca o 26% (7,8% vs. 10,5%; HR: 0,74; 95% CI: 0,60–0,91; p=0,004), a łączne ryzyko śmierci sercowo-naczyniowej, nowego zawału serca i rewaskularyzacji z powodu niedokrwienia o 49% (8,9% vs. 16,7%; HR: 0,51; 95% CI: 0,43–0,61; p<0,001). Według autorów znacząca redukcja wystąpienia ponownego zawału serca, głównie typu 1, była główną przyczyną zmniejszenia zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych. Podkreślono, że krzywe przeżycia na wykresie Kaplana- Meiera rozchodzą się nadal w długim okresie aż do 5 lat obserwacji [27]. W badaniu oceniającym optymalny czas wykonania kolejnego etapu rewaskularyzacji, korzyść z pełnej rewaskularyzacji była podobna dla przezskórnej interwencji wieńcowej (*percutaneous coronary intervention*, PCI) wykonywanej we wczesnym okresie, jak i kilka tygodni później po wypisie ze szpitala (odpowiednio HR: 0,77; 95% CI: 0,59–1,00 i HR: 0,69; 95% CI: 0,49–0,97; p=0,62) [28]. Korzyść z całkowitej rewaskularyzacji jest obserwowana zwłaszcza w obserwacji długoterminowej. Kompletna rewaskularyzacja może wpływać na uniknięcie powstania nieodwracalnej blizny w mięśniu sercowym. Badania pozytonową tomografią emisyjną (*positron emission tomography*, PET) udowadniają, że część tkanek pomimo braku kurczliwości jest nadal żywotna i pozostaje w hibernacji, dlatego rewaskularyzacja powinna być faworyzowana w stosunku do zastosowania wyłącznie optymalnej terapii medycznej [29,30]. Pomimo znanych korzyści z dążenia do uzyskania kompletnej rewaskularyzacji odsetek chorych po pierwotnym PCI z niepełną rewaskularyzacją wynosi kilkadziesiąt procent (17-75% w zależności od przyjmowanej definicji) [31], a mediana czasu oczekiwania na kolejny planowy etap PCI wynosiła w Polsce dotychczas 53 dni, a mediana czasu oczekiwania na wykonanie pomostowania aortalno-wieńcowego (*coronary artery bypass grafting*, CABG) 65 dni [9].



### 6.2.2 Rehabilitacja kardiologiczna

Historia rehabilitacji kardiologicznej sięga 1772 roku, kiedy to angielski lekarz William Heberden opisał przypadek pacjenta cierpiącego na dusznicę bolesną, którego stan znacznie się poprawił, po tym jak codziennie przez 30 minut wykonywał aktywność fizyczną [32]. W 1993 roku Światowa Organizacja Zdrowia (*World Health Organization*, WHO) zdefiniowała rehabilitację kardiologiczną jako „ogół aktywności i interwencji wymaganych do osiągnięcia najlepszego możliwego stanu fizycznego, umysłowego i społecznego, tak aby pacjent z przewlekłą chorobą sercowo-naczyniową lub po okresie ostrym choroby był w stanie o własnych siłach ponownie zająć właściwe mu miejsce w społeczeństwie oraz wieść aktywne życie” [33]. W badaniach ogólnoswiatowych udowodniono, że rehabilitacja oraz częsta kontrola lekarska pozwalają zmniejszyć śmiertelność [34-37]. Dodatkowo u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca rehabilitacja kardiologiczna oparta głównie na ćwiczeniach fizycznych może zmniejszyć liczbę ponownych hospitalizacji [38]. U większości pacjentów zwiększa się również jakość życia poprzez znaczącą poprawę stanu psychicznego [37]. Ponadto badania potwierdzają, że rehabilitacja kardiologiczna jest efektywna kosztowo [34,39]. Shields i wsp. opublikowali przegląd systematyczny badań oceniających koszty rehabilitacji kardiologicznej, w których kluczowymi czynnikami było ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych i ponownej hospitalizacji, koszty hospitalizacji, interwencji i wykorzystanych materiałów. W większości badań stwierdzono, że rehabilitacja była opłacalna w porównaniu z jej brakiem: inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (*incremental cost-effectiveness ratio*, ICER) wahał się od 1065\$ do 71755\$ na rok życia skorygowanego jego jakością (*quality-adjusted life year*, QALY) [40]. Pomimo udowodnionych korzyści udział pacjentów w rehabilitacji jest niski [35]. W Polsce przed wprowadzeniem programu KOS-zawał, tylko 22% pacjentów korzystało z rehabilitacji

pozwalającej poprawić wydolność fizyczną po zawale mięśnia sercowego [7]. Ponadto osoby, które ukończyły rehabilitację nie są dalej nadzorowane. Taki model nie sprzyja budowaniu trwałego efektu i kształtowaniu prawidłowych nawyków behawioralnych.

### 6.2.3 Elektroterapia

Badania wykazały, że ryzyko nagłej śmierci sercowej zwiększa się 4-6-krotnie po zawale mięśnia sercowego, szczególnie wśród pacjentów ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory (*left ventricular ejection fraction*, LVEF) [41,42]. Wszczepienie kardiowertera-defibrylatora (*implantable cardioverter-defibrillator*, ICD) zmniejsza ryzyko zgonu o 52% [43]. Zgodnie z wytycznymi po zawale serca zaleca się ocenę frakcji wyrzutowej celem ewentualnej kwalifikacji do ICD po 6–12 tygodniach od rewaskularyzacji. Wszczepienie ICD jest zalecane, aby zmniejszyć ryzyko śmiertelności u pacjentów z objawową niewydolnością serca (w skali według New York Heart Association (NYHA) II-III) o etiologii niedokrwiennej, gdy pomimo optymalnej terapii medycznej przez minimum 3 miesiące i po minimum 6 tygodniach od zawału, frakcja wyrzutowa nie zwiększyła się >35%, a pacjent ma oczekiwaną długość przeżycia  $\geq 1$  roku w dobrym stanie funkcjonalnym [6]. W przypadku spełnienia dodatkowych kryteriów pacjent może wymagać implantacji kardiowertera-defibrylatora z funkcją resynchronizującą (*cardiac resynchronization therapy-defibrillator*, CRT-D). U takich pacjentów zmniejsza to ryzyko zgonu o 30% [44].

Pokorney i wsp. w swojej pracy pokazali, że u pacjentów z obniżoną LVEF  $\leq 35\%$  ponowną ocenę echokardiograficzną w ciągu roku wykonuje się u mniej niż 70% pacjentów po zawale serca [45]. Dodatkowo mediana oczekiwania na implantację urządzeń wysokoenergetycznych w Polsce wynosiła do tej pory 132 dni [9].

#### 6.2.4 Ambulatoryjna opieka specjalistyczna

Częste wizyty kontrolne u pacjentów po zawale mięśnia sercowego z połączeniu z edukacją, namawianiem do rzucenia palenia papierosów, kontrolą ciśnienia tętniczego oraz modyfikacją dawek i leków w zależności od aktualnego stanu pacjenta, zmniejszają częstość występowania zdarzeń sercowo- naczyniowych w związku z przestrzeganiem przez pacjentów zaleceń terapeutycznych [9]. Giannuzzi i wsp. opublikowali badanie, zaprojektowane celem przetestowania wtórnej strategii prewencyjnej, polegającej na 3-letnim wsparciu edukacyjnym i behawioralnym pacjentów po zawale mięśnia sercowego [15]. Wykazano wyraźną poprawę nawyków związanych ze stylem życia, zwłaszcza w kwestii aktywności fizycznej, stresu oraz nawyków dietetycznych ( $p < 0,01$ ). W grupie badanej częściej osiągano docelowe wartości ciśnienia tętniczego, aczkolwiek różnica nie była istotna statystycznie. W zakresie farmakoterapii na koniec badania zaobserwowano w grupie badanej częstsze przepisywanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (*angiotensin-converting enzyme*, ACE) ( $p = 0,02$ ) oraz statyn ( $p < 0,001$ ). Obserwowano istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia punktów końcowego składających się ze śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego niezakończonego zgonem oraz udaru o 33% ( $p = 0,02$ ) oraz redukcję ryzyka wystąpienia zgonu sercowo-naczyniowego i zawału mięśnia sercowego niezakończonego zgonem o 36% ( $p = 0,02$ ). Pomimo udowodnionych korzyści z regularnych wizyt kontrolnych w Polsce mediana czasu oczekiwania na pierwszą kontrolną wizytę kardiologiczną pacjenta po zawale mięśnia sercowego po wypisie ze szpitala do tej pory wynosiła 95 dni [9].

### 6.3 Program KOS-zawał

Od października 2017 roku w Polsce funkcjonuje wprowadzony przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), NFZ i Ministra Zdrowia Program Koordynowanej Opieki Specjalistycznej po zawale mięśnia sercowego (KOS-zawał), który zapewnia chorym kompletność rewaskularyzacji, elektroterapię, szybki termin rehabilitacji oraz dostęp do specjalisty- kardiologa [9]. Świadczenia te są zaplanowane i skoordynowane poprzez wizytę koordynacyjną oraz w nieograniczony sposób refundowane przez NFZ. Program KOS-zawał służy zwiększeniu odsetka pacjentów uczestniczących w rehabilitacji, edukacji dotyczącej postępowania po zawale oraz regularnej kontroli kardiologicznej wraz z oceną echokardiograficzną. Ma to znaczenie zwłaszcza u pacjentów z wyjściową obniżoną LVEF  $\leq 35\%$ , którzy mogą wymagać implantacji urządzenia wysokoenergetycznego przy braku poprawy frakcji wyrzutowej. Działania składające się na program KOS-zawał mają na celu zmniejszenie śmiertelności, ograniczenie niepełnosprawności spowodowanej niewydolnością serca oraz umożliwienie jak najszybszego powrotu do zdrowia i aktywności zawodowej. Program składa się z czterech modułów przedstawionych poniżej w metodach.

## 7. ZAŁOŻENIA I CELE PRACY

### 7.1 Założenia pracy (tezy badawcze)

I. Rokowanie chorych w programie KOS-zawał jest lepsze niż pacjentów nie uczestniczących w programie. Śmiertelność trzyletnia po zawale mięśnia sercowego jest znacząco mniejsza w grupie pacjentów, którzy byli włączeni do programu KOS-zawał, pomimo jego zakończenia po jednym roku.

II. Ryzyko wystąpienia ponownego zawału sercu, udaru, zdekompensowanej niewydolności serca, ponownej nieplanowanej rewaskularyzacji naczyń wieńcowych jest większe w grupie kontrolnej pozostającej poza programem KOS-zawał.

### 7.2 Cele pracy

Celem pracy jest określenie oraz porównanie wyników leczenia i rokowania chorych, którzy ukończyli program KOS-zawał w stosunku do pacjentów w grupie kontrolnej w obserwacji 3-letniej. Analizowano następujące punkty końcowe:

- główny punkt końcowy - śmiertelność z każdej przyczyny,
- drugorzędowe punkty końcowe:
  1. złożony punkt końcowy - poważne niepożądane zdarzenia sercowe i mózgowo-naczyniowe (*major adverse cardiac and cerebrovascular events*, MACCE) obejmujące:
    - śmiertelność z każdej przyczyny,
    - wystąpienie ponownego zawału serca,
    - wystąpienie udaru mózgu,

- ponowna nieplanowana rewaskularyzacja.
- 2. wystąpienie ponownego zawału mięśnia sercowego,
- 3. wystąpienie udaru mózgu,
- 4. hospitalizacja z powodu dekompensacji niewydolności serca,
- 5. ponowna nieplanowana rewaskularyzacja naczyń wieńcowych.

Dodatkowa analiza rocznego bilansu pacjentów w grupie KOS-zawał z jednego ośrodka obejmuje:

- odsetek pacjentów, którzy ukończyli rehabilitację (z podziałem na dzienną i stacjonarną),
- odsetek pacjentów, u których wykonano kolejne planowane etapy rewaskularyzacji mięśnia sercowego,
- odsetek pacjentów, którym wszczepiono urządzenia wysokoenergetyczne,
- odsetek pacjentów używających produkty tytoniowe,
- odsetek pacjentów z prawidłowym ciśnieniem tętniczym,
- badania laboratoryjne - ocena poziomów cholesterolu LDL i glikemii w obserwacji rocznej,
- ocena zmiany frakcji wyrzutowej lewej komory podczas trwania programu z dodatkową analizą podgrup w zależności od wyjściowej frakcji wyrzutowej (LVEF <30%, LVEF 30-39%, LVEF 40-49%, LVEF ≥50%)
- klasyfikacja dławicy piersiowej u pacjentów na podstawie jej nasilenia według Canadian Cardiovascular Society (CCS) oraz klasyfikacja niewydolności serca u pacjentów według New York Heart Association (NYHA) w obserwacji rocznej.

## **8. MATERIAŁ I METODY**

### **8.1 Metoda badawcza**

Jest to wieloośrodkowe obserwacyjne badanie retrospektywne 2084 pacjentów hospitalizowanych w 4 ośrodkach Polsko- Amerykańskich Klinik Serca w województwie śląskim (Bielsko-Biała, Dąbrowa Górnicza, Tychy, Ustroń) od listopada 2017 roku do listopada 2018 roku. Badanie jest oparte o rejestr chorych, którzy wyrazili uprzednio pisemną zgodę na udział w programie KOS-zawał. Grupę kontrolną stanowią chorzy, którzy nie zostali włączeni do programu KOS-zawał.

### **8.2 Badana populacja**

Do całego badania kwalifikowani byli pacjenci przyjmowani do szpitala z zawałem mięśnia sercowego, niezależnie od sposobu leczenia (inwazyjnego, operacyjnego lub zachowawczego). Zawał mięśnia sercowego był definiowany zgodnie z trzecią uniwersalną definicją zawału serca, jako martwica kardiomiocytów w sytuacji klinicznej odpowiadającej ostremu niedokrwieniu miokardium [46]. W badaniach laboratoryjnych było to równoznaczne ze wzrostem wartości biomarkerów sercowych, najlepiej troponin sercowych oznaczanych wysokoczułymi testami, z przynajmniej jedną wartością > 99 percentyla górnej granicy wartości referencyjnych i co najmniej jednego z poniżej wymienionych:

- objawy niedokrwienia – ból w klatce piersiowej,
- nowe lub przypuszczalnie nowe diagnostycznie zmiany ST-T lub blok lewej odnogi pęczka Hisa w EKG,

- pojawienie się patologicznych załamków Q w EKG,
- potwierdzona w badaniach obrazowych nowo powstała lub przypuszczalnie nowa utrata żywotnego miokardium albo odcinkowe zaburzenia ruchomości ścian,
- stwierdzenie skrzepliny wewnątrzściennej w angiografii lub badaniu sekcyjnym.

Włączono chorych z następującymi rozpoznaniem według ICD-10:

I21.0 Ostry zawał serca pełnościenny ściany przedniej

I21.1 Ostry zawał serca pełnościenny ściany dolnej

I21.2 Ostry zawał serca pełnościenny o innej lokalizacji

I21.3 Ostry zawał serca pełnościenny o nieokreślonym umiejscowieniu

I21.4 Ostry zawał serca podwosierdziowy

I21.9 Ostry zawał serca, nieokreślony

I22.0 Ponowny zawał serca ściany przedniej

I22.1 Ponowny ostry zawał serca ściany dolnej

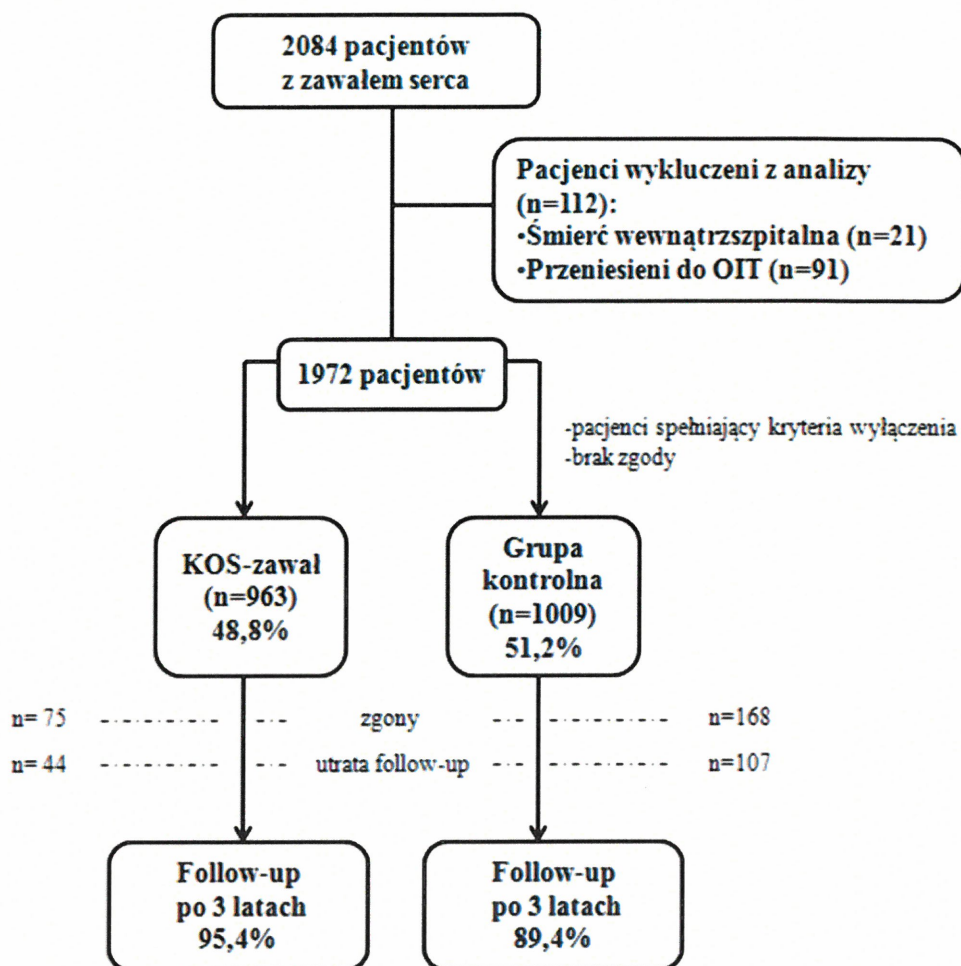
I22.9 Ponowny ostry zawał serca o nieokreślonym umiejscowieniu

Pacjenci, którzy zmarli wewnątrzszpitalnie (n=21) oraz pacjenci przekazani do Oddziału Intensywnej Terapii (OIT) (n=91) nie zostali włączeni do analizy (Rycina 1).

Kryteriami wyłączenia do programu KOS-zawał było przyjęcie pacjenta hospitalizowanego bezpośrednio wcześniej w oddziale innego szpitala z powodu zawału serca lub konieczność CABG i jednoczesowej naprawy zastawki serca.



Rycina 1. Schemat badanej populacji.



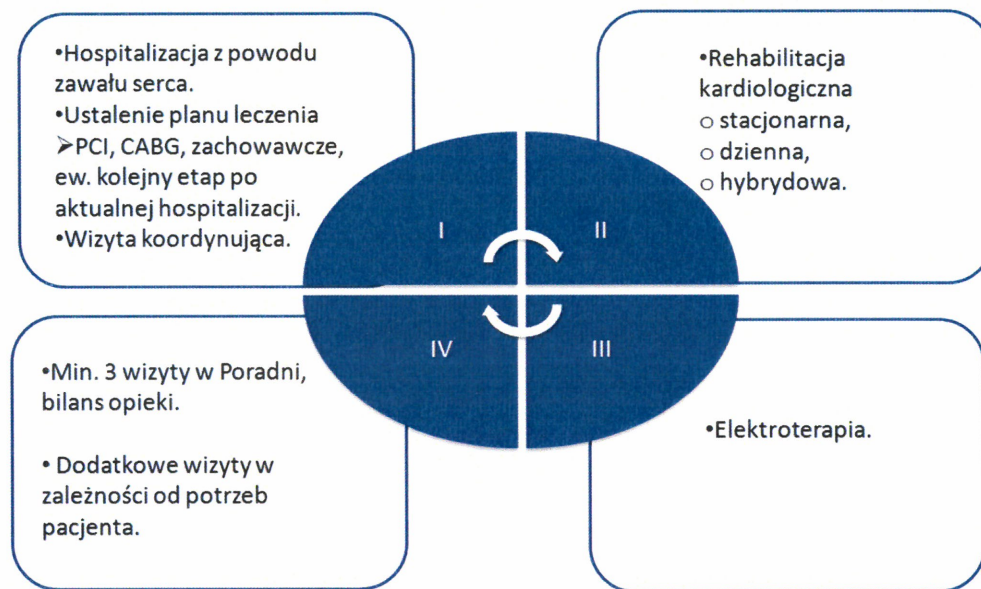
### 8.3 Grupa badana i kontrolna

**Grupę badaną** stanowili chorzy włączeni do programu KOS-zawał zgodnie z kryteriami podanymi powyżej, którzy wyrazili pisemną zgodę na udział w programie (963 chorzy).

**Grupę kontrolną** stanowili chorzy z zawałem serca zgodnie z kryteriami powyżej, niezakwalifikowani do programu KOS-zawał z różnych przyczyn tj. odmowa lub spełnienie kryteriów wyłączenia (1009 pacjentów).

## 8.4 Plan leczenia chorych zakwalifikowanych do programu KOS-zawał

Rycina 2. Moduły programu KOS-zawał.



- **Moduł I** –hospitalizacja, plan opieki oraz wizyta koordynująca.

Do modułu pierwszego zaliczamy leczenie zawału mięśnia sercowego, przez które rozumiemy leczenie zachowawcze lub diagnostykę inwazyjną (koronarografia), a następnie leczenie inwazyjne, czyli PCI I- lub II-etapowe zapewniające pełną anatomiczną rewaskularyzację mięśnia sercowego, lub CABG. Indywidualny plan opieki nad pacjentem po zawale ustalany jest w trakcie hospitalizacji przez lekarza. Uwzględnia on rehabilitację kardiologiczną oraz wizyty w poradni kardiologicznej. Moduł kończy wizyta koordynująca, która musi się odbyć 7-10 dni po wypisie ze szpitala kończącym pełną rewaskularyzację mięśnia sercowego. W skład wizyty wchodzi konsultacja lekarska, EKG, edukacja pielęgniarska, pomiar ciśnienia tętniczego, indeksu masy ciała (*body mass index*, BMI), a także pobranie krwi do badań laboratoryjnych.

- **Moduł II** – rehabilitacja kardiologiczna.

Rehabilitacja kardiologiczna po zawale mięśnia sercowego może odbywać się trybie stacjonarnym, dziennym lub hybrydowym w zależności od kwalifikacji pacjenta (chorym bardziej obciążonym, z gorszą sprawnością zapewniona jest rehabilitacja stacjonarna). Rehabilitacja hybrydowa łączy w sobie 5 dni stacjonarnej lub dziennej rehabilitacji, a następnie kontynuowana jest w formie telerehabilitacji. Rozpoczęcie rehabilitacji powinno odbyć się do 2 tygodni od wypisu zakończającego pełną rewaskularyzację. Rehabilitacja stacjonarna trwa maksymalnie 35 dni, dzienna 25 dni. Celem rehabilitacji oprócz przywrócenia pacjentowi kondycji fizycznej jest edukacja i wielokrotne podkreślanie istotności przyjmowania przepisanych leków i zmiany stylu życia.

- **Moduł III** – elektroterapia.

W przypadku szczególnych wskazań, u pacjentów możliwe jest wszczepienie ICD lub CRT-D. Kontrola echokardiograficzna kwalifikująca do implantacji urządzeń wysokoenergetycznych odbywa się nie później niż 6-9 tygodni od wypisu ze szpitala w ramach drugiej wizyty w poradni kardiologicznej w programie KOS-zawał.

- **Moduł IV** – kardiologiczna opieka specjalistyczna.

W programie zapewnione są minimum 3 wizyty w poradni kardiologicznej z oceną echokardiograficzną oraz pobraniem krwi celem wykonania dodatkowych badań laboratoryjnych. Liczba wizyt jest Nielimitowana i pacjent ma możliwość uzyskania dodatkowej porady w każdej chwili. Pierwsza konsultacja powinna odbyć się nie później niż w 6 tygodniu od momentu wypisu pacjenta ze szpitala po zawale serca. Kolejne porady powinny odbywać się zgodnie z indywidualnym planem leczenia.

Porada obejmująca kwalifikację do implantacji ICD lub CRT-D powinna odbyć się nie później niż 6-9 tygodni od wypisu. Trzecia wizyta powinna zostać zaplanowana między 4. a 11. miesiącem. Dodatkowo można zaplanować poradę monitorującą urządzenia wszczepialne podczas trzeciej wizyty lub jako kolejną wizytę. Moduł kończy się bilansem opieki, na który składa się podsumowanie stanu pacjenta wraz z kontrolnymi badaniami laboratoryjnymi (poziom LDL oraz hemoglobina glikowana - HbA1c lub glukoza na czczo), pomiarem ciśnienia tętniczego, BMI oraz EKG. Bilans powinien odbyć się nie wcześniej niż 6 tygodni przed zakończeniem opieki w programie KOS-zawał.

## 8.5 Definicje

Zawał serca definiowany był zgodnie z podaną powyżej trzecią uniwersalną definicją zawału serca, która w podanym czasie stanowiła aktualną wersję [46]. Koronarografia była wykonywana standardową techniką z dojścia promieniowego lub udowego. Rodzaj użytego stentu zależał od operatora. Farmakoterapia włączona po zawale serca była zgodna z rekomendacjami Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego [18]. Pełną rewaskularyzację anatomiczną zdefiniowano zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) za badaniem SYNTAX jako PCI lub CABG wszystkich tętnic nasierdziowych o średnicy  $\geq 1,5$  mm ze zwężeniem światła o co najmniej 50% w minimum jednej projekcji koronarograficznej [21,47]. LVEF w przezklatkowym badaniu echokardiograficznym oceniano zmodyfikowaną dwupłaszczyznową metodą Simpsona. Przewlekłą chorobę nerek zdefiniowano jako oszacowaną wartość przesączania kłębuszkowego (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR)  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

## 8.6 Kliniczny follow-up

Dane pacjentów zostały zebrane w oparciu o analizę dostępnych i wcześniej wpisanych danych medycznych zbieranych w programie KOS-zawał oraz zawartych w informatycznym systemie szpitalnym. Obserwacja odległa została uzyskana z Ogólnopolskiego Rejestru Ostrego Zespołu Wieńcowych (PL-ACS) oraz uzupełniona o kontakt telefoniczny w przypadku brakujących danych, u tych pacjentów, którzy przy przyjęciu do Polsko-Amerykańskich Klinik Serca wyrazili zgodę na taki kontakt w arkuszu zgód w formie zawartej poniżej:

"Wyrażam zgodę na telefoniczny kontakt ze mną i moją rodziną lub bliskimi przez upoważnionych do tego pracowników American Heart of Poland S.A. celem przeprowadzenia wywiadu koniecznego dla oceny mojego stanu zdrowia w dłuższym okresie czasu po zakończeniu udzielania świadczeń oraz na przetwarzanie uzyskanych w ten sposób danych celem dokonania oceny skuteczności leczenia (ocena medyczna i ocena jakości życia), monitorowania mojego stanu zdrowia w trakcie okresu pozabiegowego."

## 8.7 Analiza statystyczna

Dane ilościowe zostały wyrażone jako średnia  $\pm$  odchylenie standardowe (*standard deviation*, SD) lub mediana i przedział międzykwartylowy (*interquartile range*, IQR). Rozkład danych oceniano testem Shapiro-Wilka. Dane zostały odpowiednio porównane za pomocą testu t-Studenta lub testu U Manna-Whitneya. Dane jakościowe zostały wyrażone jako liczba przypadków oraz ich odsetek, a do ich porównania użyto testu  $\chi^2$ . Krzywe przeżycia i przeżycia bez zdarzeń oszacowano przy użyciu analizy Kaplana-Meiera z testem Log Rank w

celu porównania krzywych. Ze względu na nierandomizowany charakter badania, w celu skorygowania różnic danych wyjściowych pacjentów zastosowano model łączenia według prawdopodobieństwa (*propensity score matching*, PSM). Wykorzystano model regresji logistycznej. Dopasowanie przeprowadzono metodą najbliższego sąsiada z dopasowywaniem 1:1. Standaryzowaną różnicę obliczono dla wszystkich współzmiennych. Model dyskryminacji oceniono za pomocą statystyki zgodności (c-statistics). Wykorzystując oszacowane wskaźniki przeżycia wśród pacjentów z grupy badanej oraz grupy kontrolnej, obliczono współczynnik ryzyka (*hazard ratio*, HR) oraz 95% przedziały ufności (*confidence interval*, CI). Dodatkowo przeprowadzono subanalizę śmiertelności i MACCE w poszczególnych grupach pacjentów po PSM. Wyniki przedstawiono w postaci wykresów drzewkowych (*forestplot*). W analizie wyników pacjentów z programu z jednego ośrodka do porównywania ilościowych danych wyjściowych i na wizycie kończącej zastosowano test t-studenta dla prób zależnych. Porównane dane zostały przedstawione za pomocą wykresów skrzynkowych (*Box-and-Whisker Plot*). Za statystycznie istotną uznano wartość p wynoszącą 0,05 lub mniej. Do analizy statystycznej wykorzystano program MedCalc 19.2.1 (MedCalc, Belgium) oraz Statistica 10 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA).

## 9. WYNIKI

### 9.1 Dane wyjściowe – charakterystyka kliniczna

Wyjściową charakterystykę demograficzną i kliniczną pacjentów przedstawiono w tabeli 1. Pacjenci w grupie KOS-zawał byli młodsi, częściej byli to mężczyźni, z rozpoznaniem STEMI przy przyjęciu. W wywiadzie częściej chorowali z powodu przewlekłej niewydolności serca oraz dyslipidemii. Z drugiej strony pacjenci z grupy kontrolnej częściej prezentowali liczne choroby współistniejące: przewlekłą chorobę nerek, przebyty zawał mięśnia sercowego, stan po udarze mózgu i migotanie przedsionków. Pacjenci w grupie kontrolnej znamienne częściej mieli wykonywane w przeszłości PCI i CABG. Częściej przyjmowani byli do szpitala z zawałem mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST (*non-ST-elevation myocardial infarction*, NSTEMI) i ostrą niewydolnością serca.

Charakterystykę angiograficzną i zabiegową chorych przedstawiono w tabeli 2. W nieskorygowanej analizie w grupie KOS-zawał częściej wykonywano leczenie inwazyjne: PCI i CABG oraz częściej uzyskiwano pełną rewaskularyzację.



**Tabela 1.** Wyjściowa charakterystyka kliniczna - dane dla niezbilansowanych grup pacjentów.

	Grupa kontrolna n=1009	KOS-zawał n=963	p
Wiek, lata (mediana [IQR])	68 [61-77]	65 [58-72]	< 0,001
Płeć męska	635 (62,9%)	677 (70,3%)	< 0,001
STEMI	365 (36,2%)	430 (44,7%)	< 0,001
NSTEMI	644 (63,8%)	533 (55,4%)	< 0,001
Killip III	15 (1,5%)	7 (0,7%)	0,108
Killip IV	31 (3,1%)	20 (2,1%)	0,164
Ostra niewydolność serca	51 (5,1%)	26 (2,7%)	0,007
Przewlekła niewydolność serca	169 (16,8%)	213 (22,1%)	0,003
Fracja wyrzutowa lewej komory, % (mediana [IQR])	48 [40-55]	46 [40-54]	0,399
Ostra niewydolność nerek	16 (1,6%)	8 (0,8%)	0,126
Przewlekła choroba nerek	108 (10,7%)	46 (4,8%)	< 0,001
Nadciśnienie tętnicze	694 (68,8%)	639 (66,4%)	0,250
Cukrzyca typu 2	278 (27,6%)	226 (23,5%)	0,038
Dyslipidemia	597 (59,2%)	632 (65,6%)	0,003
Nikotynizm	217 (21,5%)	230 (23,9%)	0,208
POChP	40 (3,96%)	32 (3,3%)	0,448
Przebyte zawał serca	186 (18,4%)	123 (12,8%)	< 0,001
Przebyte PCI	165 (16,4%)	109 (11,3%)	0,001
Przebyte CABG	62 (6,1%)	34 (3,5%)	0,007



Stan po udarze mózgu	51 (5,1%)	22 (2,3%)	0,001
Migotanie przedsionków	125 (12,4%)	82 (8,5%)	0,005

Skróty: CABG- pomostowanie aortalno-wieńcowe, NSTEMI- zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST, POChP- przewlekła obturacyjna choroba płuc, PCI- przezskórna interwencja wieńcowa, STEMI- zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST.

**Tabela 2.** Wyjściowa charakterystyka angiograficzna- dane dla niezbilansowanych grup.

	Grupa kontrolna n=1009	KOS-zawał n=963	p
Koronarografia	966 (95,7%)	958 (99,5%)	< 0,001
PCI	810 (80,3%)	837 (86,9%)	< 0,001
CABG	59 (5,9%)	86 (8,9%)	0,009
Choroba pnia lewej tętnicy wieńcowej	108 (10,7%)	85 (8,8%)	0,157
Wielonaczyniowa choroba wieńcowa	682 (68,1%)	600 (62,4%)	0,007
CTO	105 (10,4%)	91 (9,5%)	0,478
Wykonanie IVUS	22 (2,2%)	23 (2,4%)	0,757
Wykonanie FFR	6 (0,6%)	7 (0,7%)	0,717
Eptifibatyd	400 (39,6%)	462 (48,0%)	< 0,001
Kompletna rewaskularyzacja podczas jednej hospitalizacji	329 (32,8%)	442 (46,0%)	< 0,001
II etap po zawale serca	116 (85,3%)	128 (91,4%)	0,112
Kompletna rewaskularyzacja po obu etapach	421 (42,0%)	543 (56,6%)	< 0,001

Skróty: CABG- pomostowanie aortalno-wieńcowe, CTO- przewlekła okluzja tętnicy wieńcowej, FFR- cząstkowa rezerwa wieńcowa, IVUS- ultrasonografia wewnątrznaczyniowa, PCI- przezskórna interwencja wieńcowa.

## 9.2 Obserwacja długoterminowa

Follow-up został zebrany u 92,3% chorych (mediana obserwacji 2,8 lat [IQR 2,6-3,1 lat]).

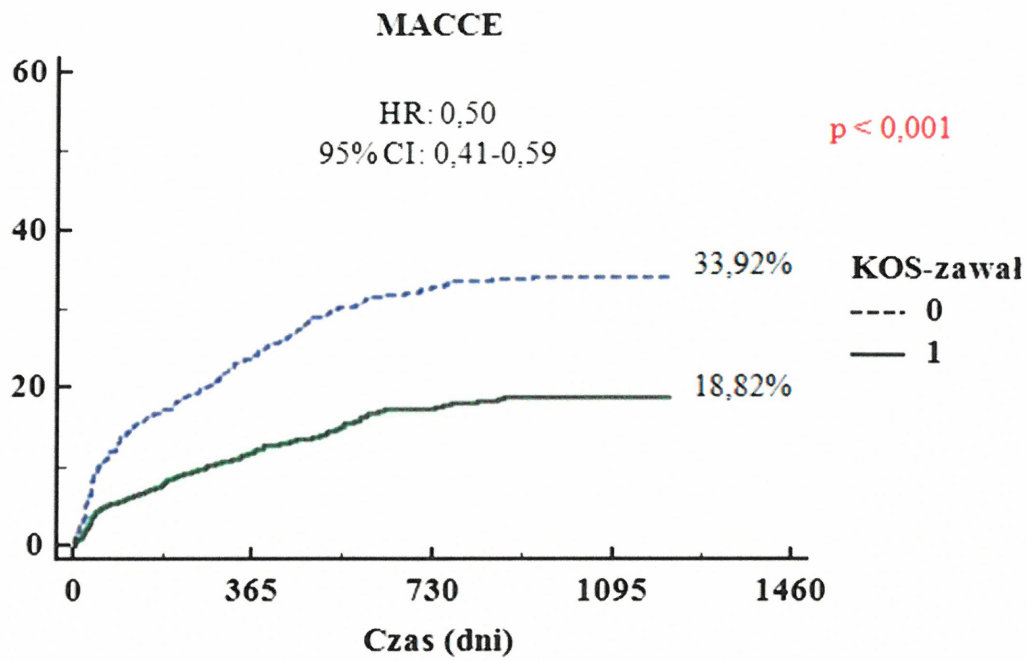
Program KOS-zawał ukończyło 79% pacjentów w grupie badanej. Spośród pacjentów uczestniczących w programie 90% wzięło udział w rehabilitacji. W grupie kontrolnej tylko 22,7% pacjentów uczestniczyło w rehabilitacji ( $p < 0,001$ ). Pacjenci, którzy ukończyli program KOS-zawał, mieli co najmniej 3 wizyty ambulatoryjne z kardiologiem. Przynajmniej jedną wizytę ambulatoryjną miało 89,9% pacjentów z grupy KOS-zawał, a w grupie kontrolnej tylko 43,1% ( $p < 0,001$ ). ICD lub CRT-D wszczepiono u 2,7% pacjentów w grupie KOS-zawał i u 2,2% pacjentów w grupie kontrolnej ( $p = 0,489$ ).

Rycina 3. przedstawia długoterminowe wyniki przed PSM. Nastąpiła istotna redukcja zdarzeń w grupie KOS-zawał w zakresie MACCE (HR: 0,50; 95% CI: 0,41-0,59;  $p < 0,001$ ), zgonu (HR: 0,41; 95% CI: 0,32-0,53;  $p < 0,001$ ), zawału mięśnia sercowego (HR: 0,61; 95% CI: 0,43-0,86;  $p = 0,005$ ), ponownej nieplanowanej rewaskularyzacji (HR: 0,60; 95% CI: 0,46-0,79;  $p < 0,001$ ) oraz hospitalizacji z powodu dekompensacji niewydolności serca (HR: 0,61; 95%CI: 0,47-0,79;  $p < 0,001$ ).

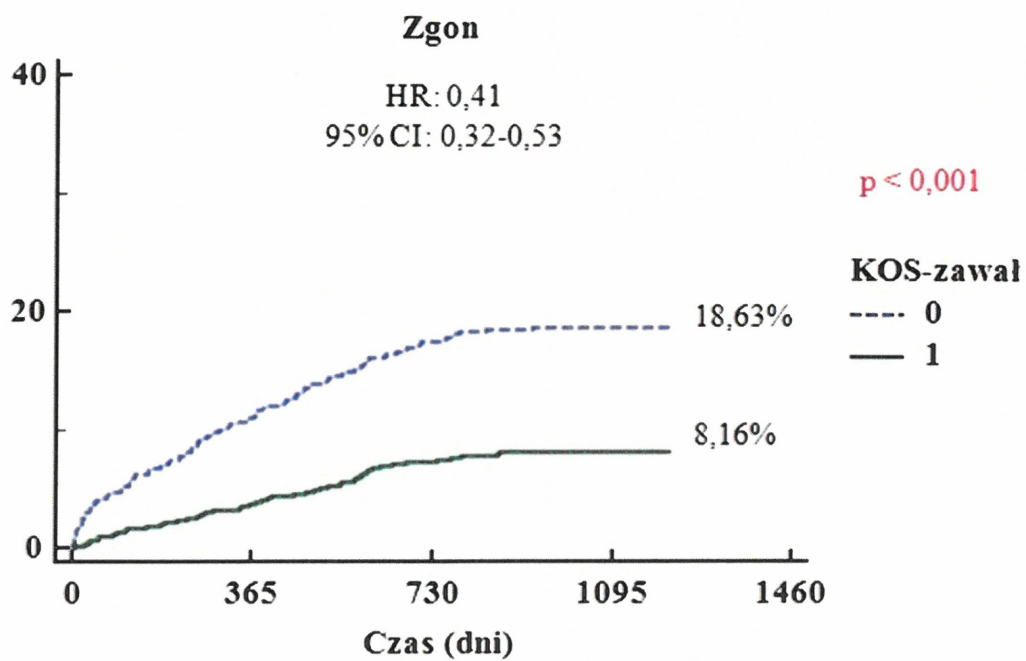
**Rycina 3.** Wyniki długoterminowe przed analizą propensity score matching. Krzywe Kaplana-Meyera dla przeżycia wolnego od a) MACCE, b) zgonu, c) ponownego zawału mięśnia sercowego, d) udaru mózgu, e) hospitalizacji z powodu dekompensacji niewydolności serca, f) ponownej rewaskularyzacji, g) ponownego PCI, h) CABG.

Skróty: CABG- pomostowanie aortalno-wieńcowe, MACCE- poważne niepożądane zdarzenia sercowe i mózgowo-naczyniowe, PCI- przezskórna interwencja wieńcowa.

a) 100 - prawdopodobieństwo przeżycia (%)

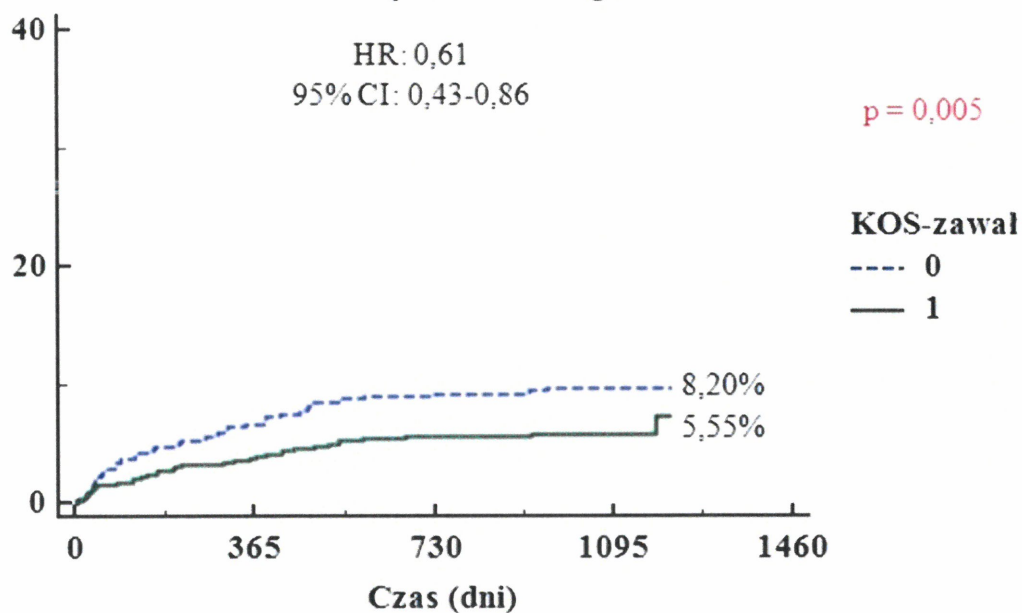


b) 100 - prawdopodobieństwo przeżycia (%)



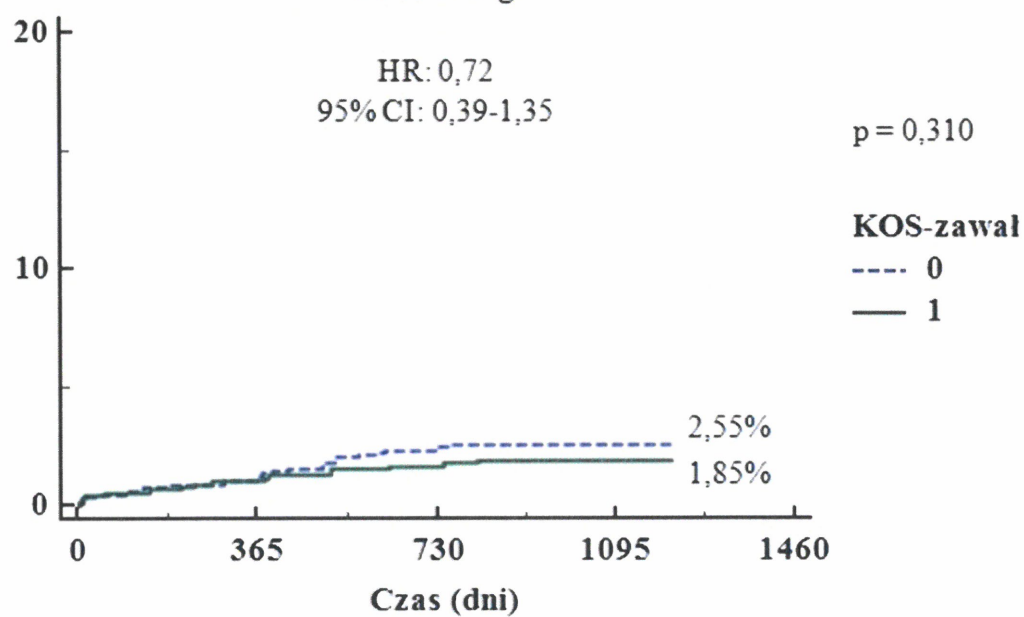
c)  
100 - prawdopodobieństwo przeżycia (%)

### Zawał mięśnia sercowego

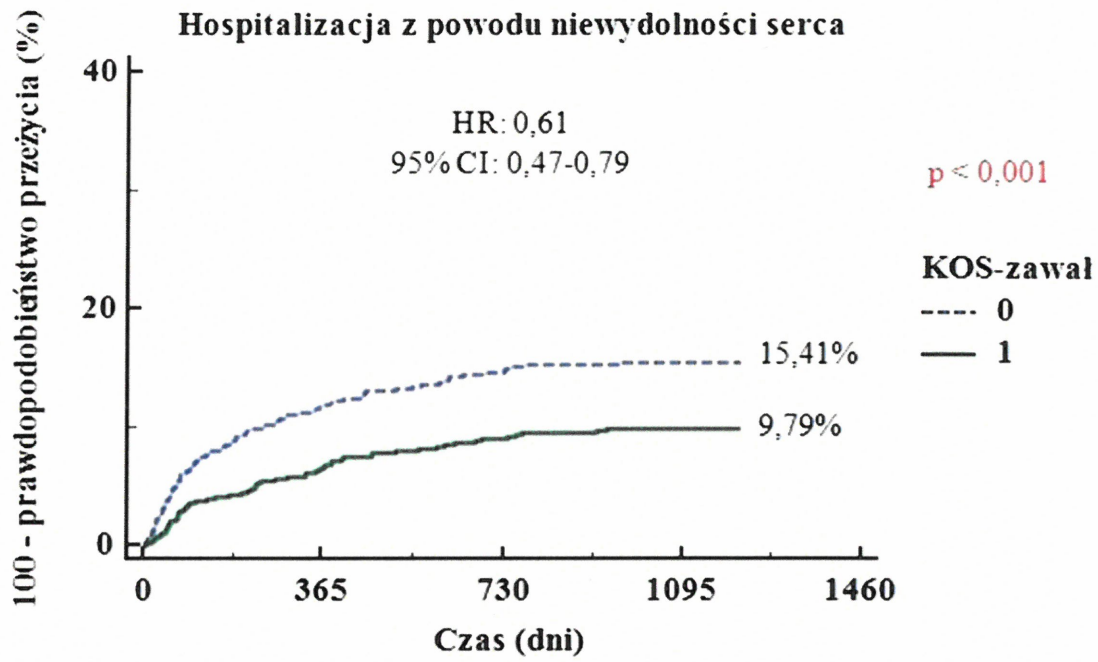


d)  
100 - prawdopodobieństwo przeżycia (%)

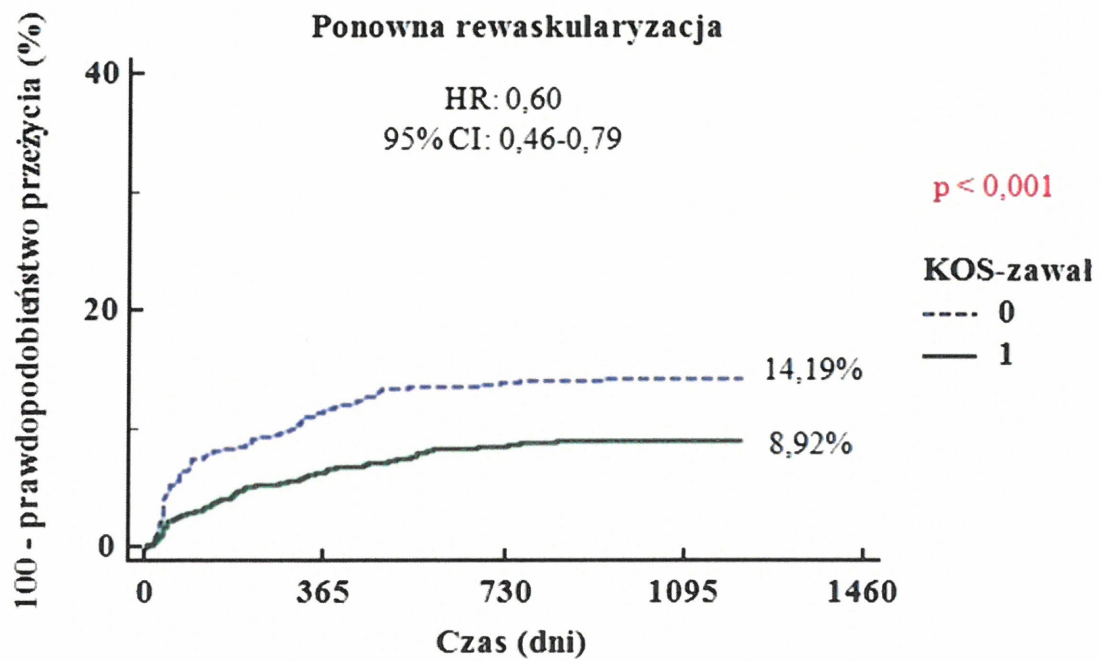
### Udar mózgu



e)

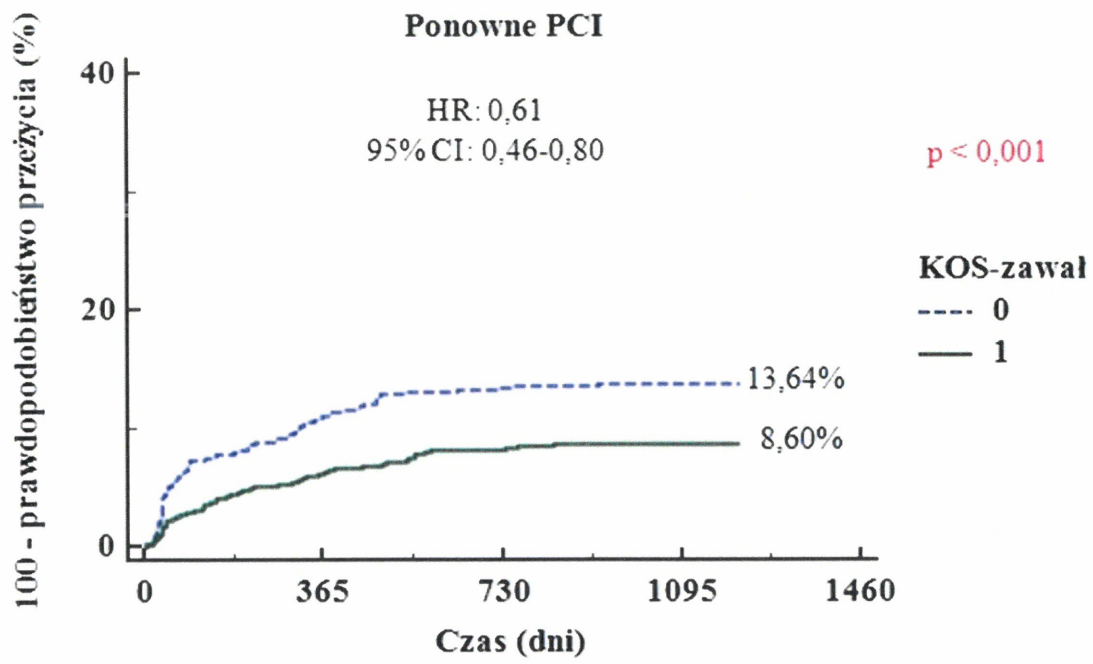


f)

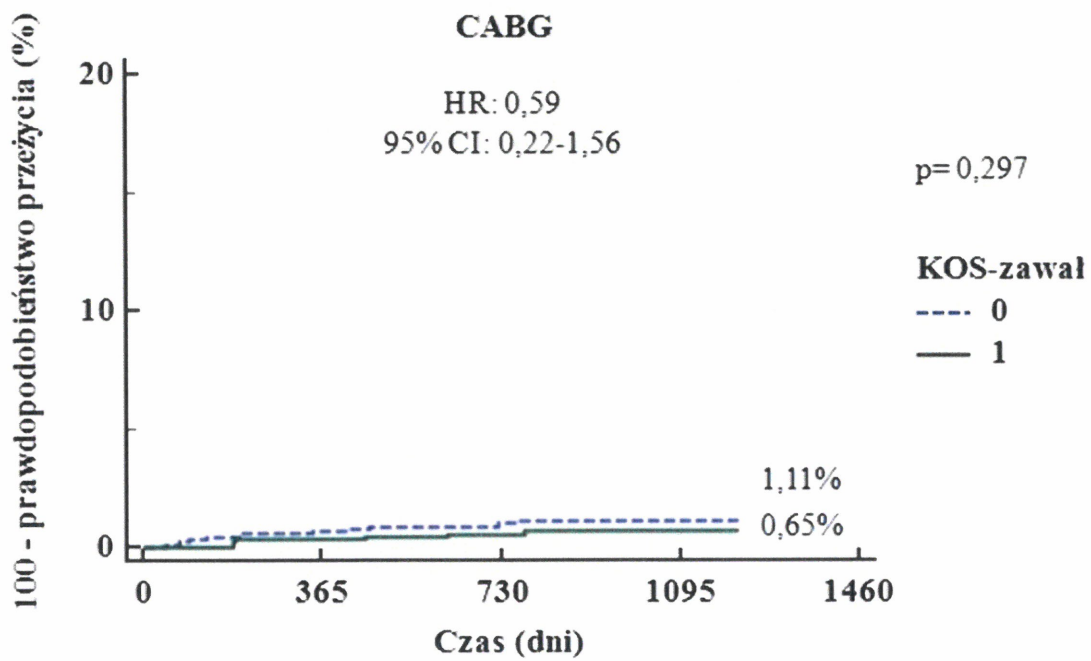




g)



h)



Ze względu na nierandomizowany charakter badania, w celu skorygowania różnic danych wyjściowych pacjentów zastosowano analizę PSM. Po zbalansowaniu do analizy weszły wszystkie czynniki ryzyka brane pod uwagę przed analizą propensity score. Po zbilansowaniu uzyskano 530 bardzo dobrze dopasowanych par z redukcją standaryzowanej różnicy poniżej 10% wśród wszystkich parametrów (tabela 3), potwierdzając bardzo dobre dopasowanie grup we wszystkich znanych danych klinicznych i demograficznych.

**Tabela 3.** Dane wyjściowe kliniczne i angiograficzne dla grup zbilansowanych po propensity score matching 1:1.

	Grupa kontrolna n=530	KOS-zawał n=530	Stand. różnica	p
Wiek, lata (mediana [IQR])	65 (59-72)	66 (59-73)	2,85%	0,705
Płeć męska	361 (68,1%)	348 (65,7%)	-5,21%	0,396
STEMI	230 (43,4%)	220 (41,5%)	-3,82%	0,534
NSTEMI	300 (56,6%)	310 (58,5%)	3,82%	0,534
Killip III	4 (0,8%)	3 (0,6%)	2,3%	0,705
Killip IV	10 (1,9%)	11 (2,1%)	-1,35%	0,826
Ostra niewydolność serca	16 (3,0%)	15 (2,8%)	-1,12%	0,855
Przewlekła niewydolność serca	94 (17,7%)	93 (17,6%)	0,49%	0,936
Fracja wyrzutowa lewej komory, % (mediana [IQR])	48 (40-55)	48 (40-54)	0,17%	0,866
Ostra niewydolność nerek	9 (1,7%)	4 (0,8%)	-8,57%	0,163
Przewlekła choroba nerek	33 (6,2%)	32 (6,0%)	-0,79%	0,898
Nadciśnienie tętnicze	358 (67,6%)	349 (65,9%)	-3,6%	0,556
Cukrzyca typu 2	135 (25,5%)	131 (24,7%)	-1,74%	0,777
Dyslipidemia	350 (66,4%)	346 (65,3%)	-1,59%	0,796



Nikotynizm	120 (22,4%)	100 (18,9%)	-9,3%	0,130
POChP	19 (3,6%)	18 (3,4%)	-1,03%	0,867
Przebyte zawał	75 (14,7%)	72 (13,6%)	-3,25%	0,597
Przebyte PCI	71 (13,4%)	69 (13,0%)	-1,11%	0,856
Przebyte CABG	22 (4,2%)	26 (4,9%)	3,63%	0,555
Stan po udarze mózgu	19 (3,6%)	13 (2,5%)	-6,61%	0,281
Migotanie przedsionków	55 (10,4%)	52 (9,8%)	-1,88%	0,760
Koronarografia	527 (99,4%)	527 (99,4%)	0%	1,0
PCI	470 (88,7%)	463 (87,4%)	-4,07%	0,508
CABG	31 (5,9%)	40 (7,6%)	6,79%	0,269
Choroba pnia lewej tętnicy wieńcowej	45 (8,5%)	56 (10,6%)	7,07%	0,250
Choroba wielonaczyniowa	353 (66,7%)	349 (65,9%)	-1,86%	0,762
CTO	47 (8,9%)	46 (8,7%)	-0,67%	0,914
Wykonanie IVUS	10 (1,9%)	13 (2,5%)	3,88%	0,527
Wykonanie FFR	4 (0,8%)	5 (0,9%)	2,06%	0,738
Eptifibatyd	254 (47,9%)	255 (48,1%)	0,38%	0,951
Kompletna rewaskularyzacja podczas jednej hospitalizacji	221 (41,7%)	217 (40,9%)	-1,53%	0,803
II etap po zawale	57 (89,1%)	80 (92,0%)	9,94%	0,545
Kompletna rewaskularyzacja po obu etapach	266 (50,2%)	277 (52,3%)	4,15%	0,499

Skróty: CABG- pomostowanie aortalno-wieńcowe, CTO- przewlekła okluzja tętnicy wieńcowej, FFR- cząstkowa rezerwa wieńcowa, IVUS- ultrasonografia wewnątrznaczyniowa, NSTEMI- zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST, POChP- przewlekła obturacyjna choroba płuc, PCI- przezskórna interwencja wieńcowa, STEMI- zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST.

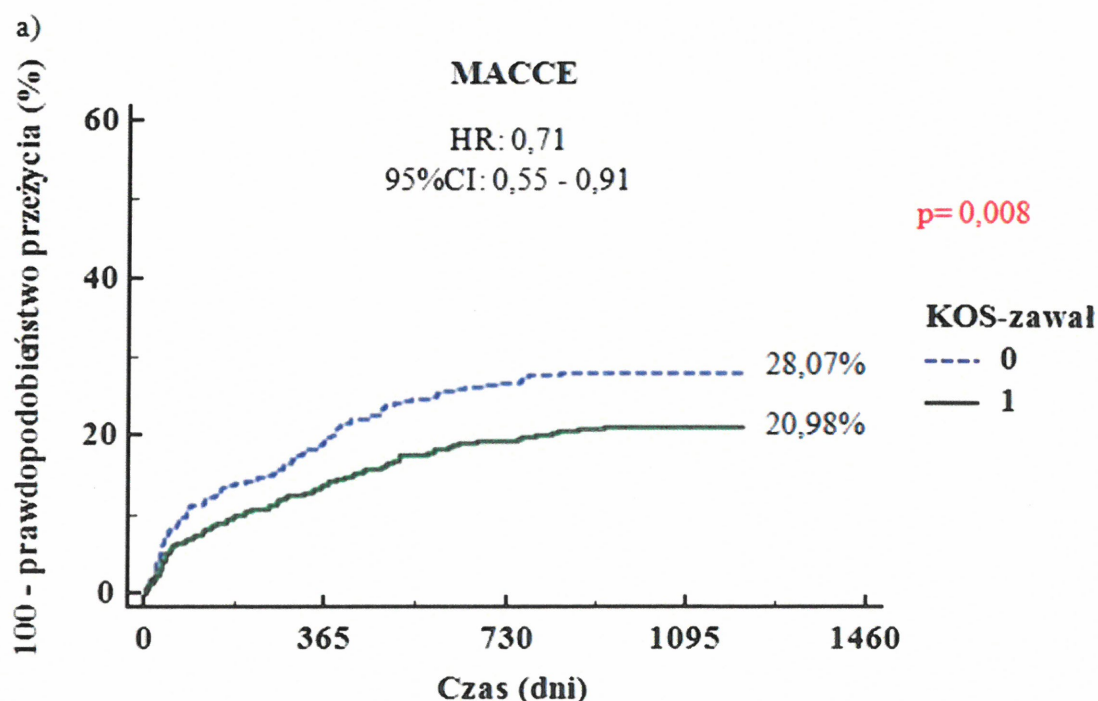


Po dopasowaniu grup poprzez PSM w rehabilitacji uczestniczyło 89,6% pacjentów z grupy badanej, a w grupie kontrolnej 27,1% ( $p < 0,001$ ). Co najmniej jedną wizytę ambulatoryjną wykonano u 90,6% pacjentów z grupy KOS-zawał i u 44,6% pacjentów z grupy kontrolnej ( $p < 0,001$ ). ICD lub CRT-D wszczepiono u 2,6% pacjentów w grupie KOS-zawał i u 2,5% pacjentów w grupie kontrolnej ( $p = 0,957$ ).

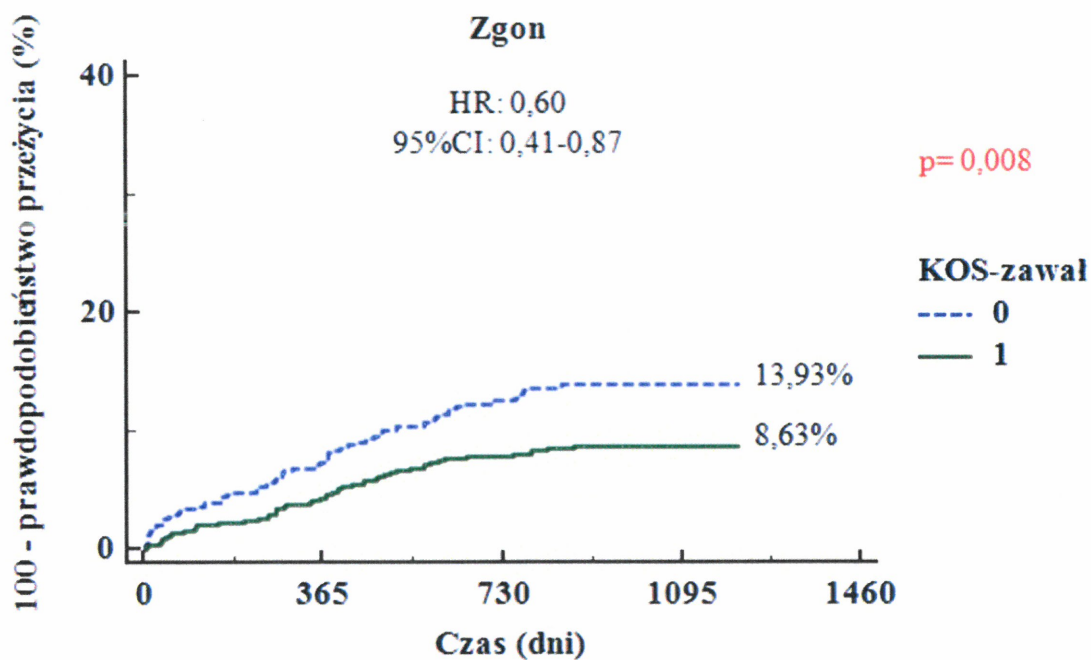
Po dopasowaniu przeanalizowano również długoterminowe, 3-letnie wyniki, które w znacznej mierze odzwierciedliły i wzmocniły wyniki przez zbilansowaniem (Rycina 4). W grupie KOS-zawał wystąpiło istotne statystycznie zmniejszenie zdarzeń w zakresie MACCE (HR: 0,71; 95% CI: 0,55-0,91;  $p = 0,008$ ), zgonu (HR: 0,60; 95% CI: 0,41-0,87;  $p = 0,008$ ), ponownej rewaskularyzacji (HR: 0,69; 95% CI: 0,48-0,99;  $p = 0,044$ ) oraz hospitalizacji z powodu dekompensacji niewydolności serca (HR: 0,70; 95% CI: 0,49-1,0;  $p = 0,0496$ ).

**Rycina 4.** Wyniki długoterminowe po zbilansowaniu metodą propensity score matching 1:1. Krzywe Kaplana-Meyera dla przeżycia wolnego od a) MACCE, b) zgonu, c) ponownego zawału mięśnia sercowego, d) udaru mózgu, e) hospitalizacji z powodu dekompensacji niewydolności serca, f) ponownej rewaskularyzacji, g) ponownego PCI, h) CABG.

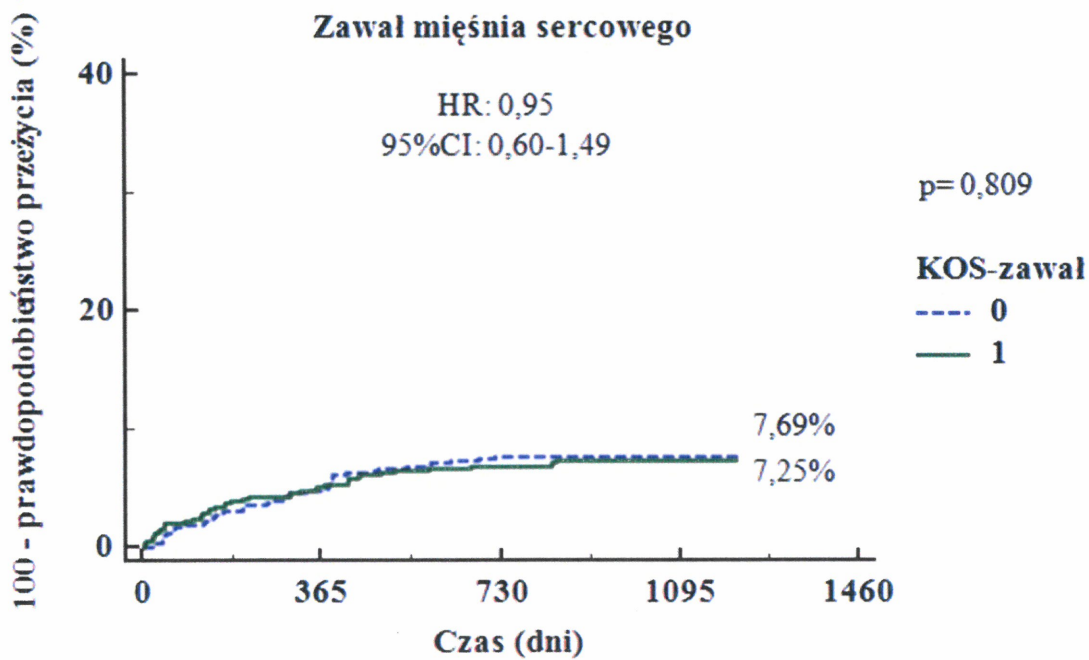
Skróty: CABG- pomostowanie aortalno-wieńcowe, MACCE- poważne niepożądane zdarzenia sercowe i mózgowo-naczyniowe, PCI- przeszłona interwencja wieńcowa.



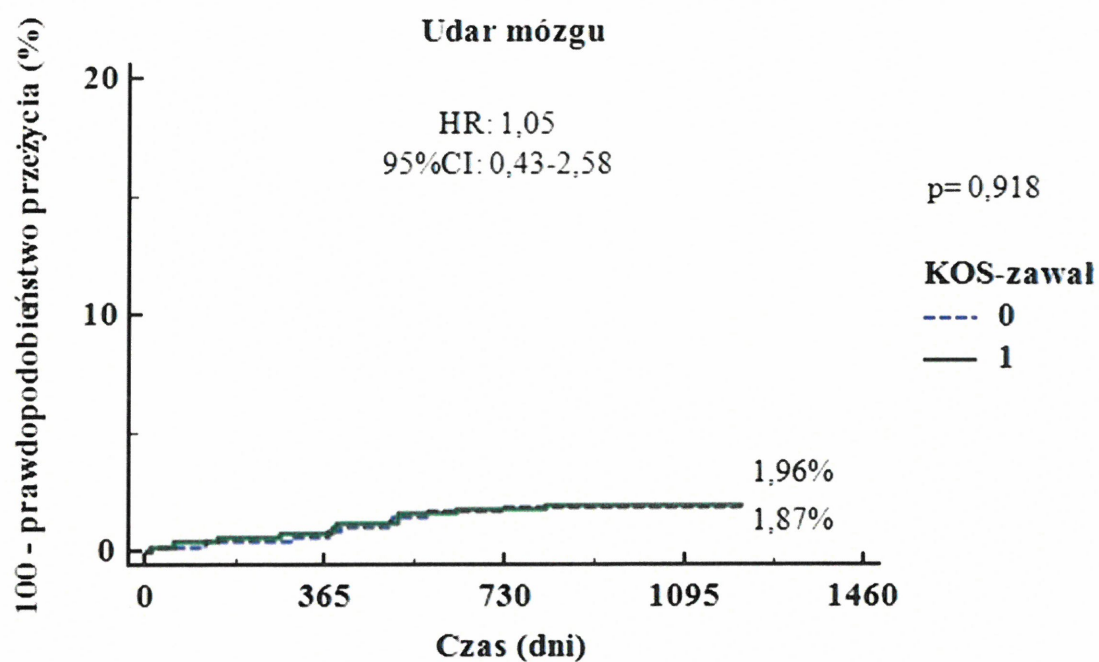
b)



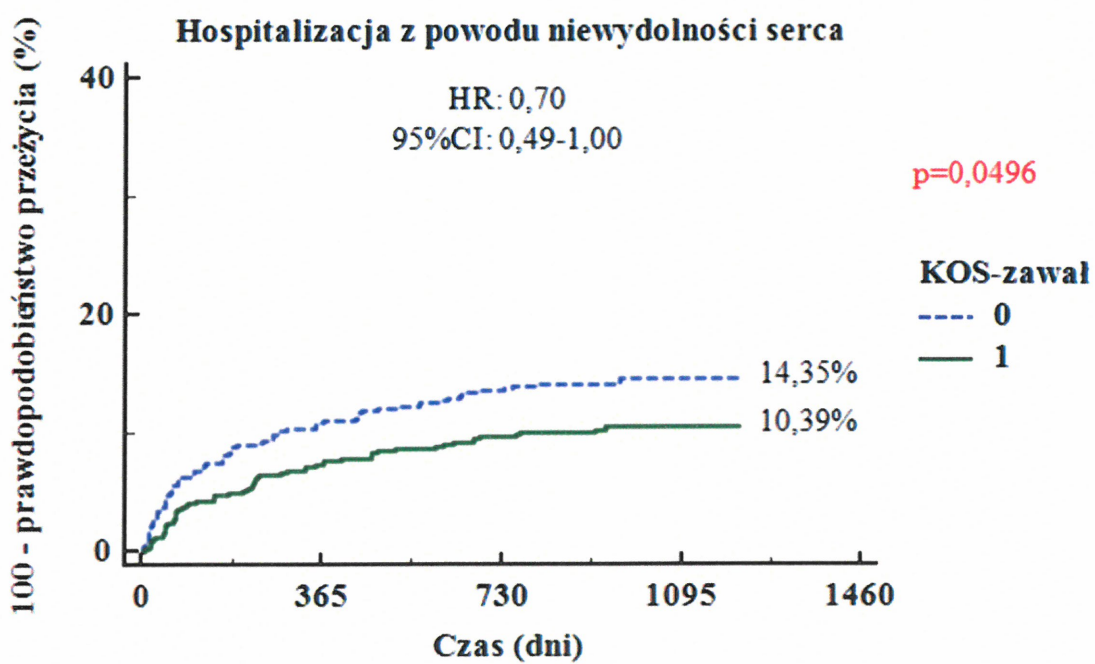
c)



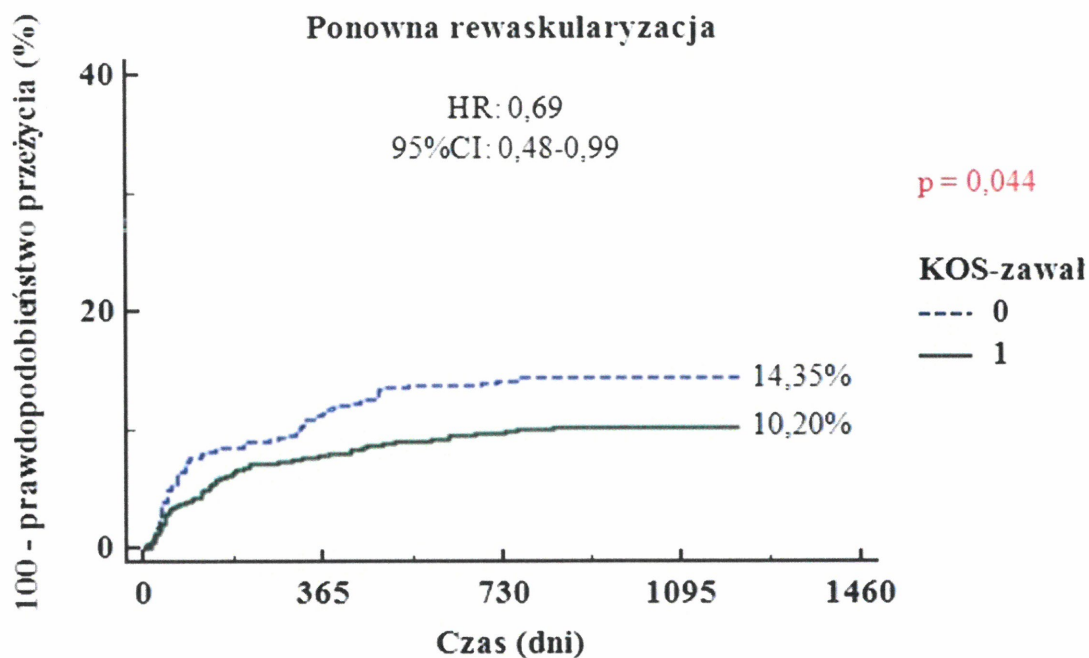
d)



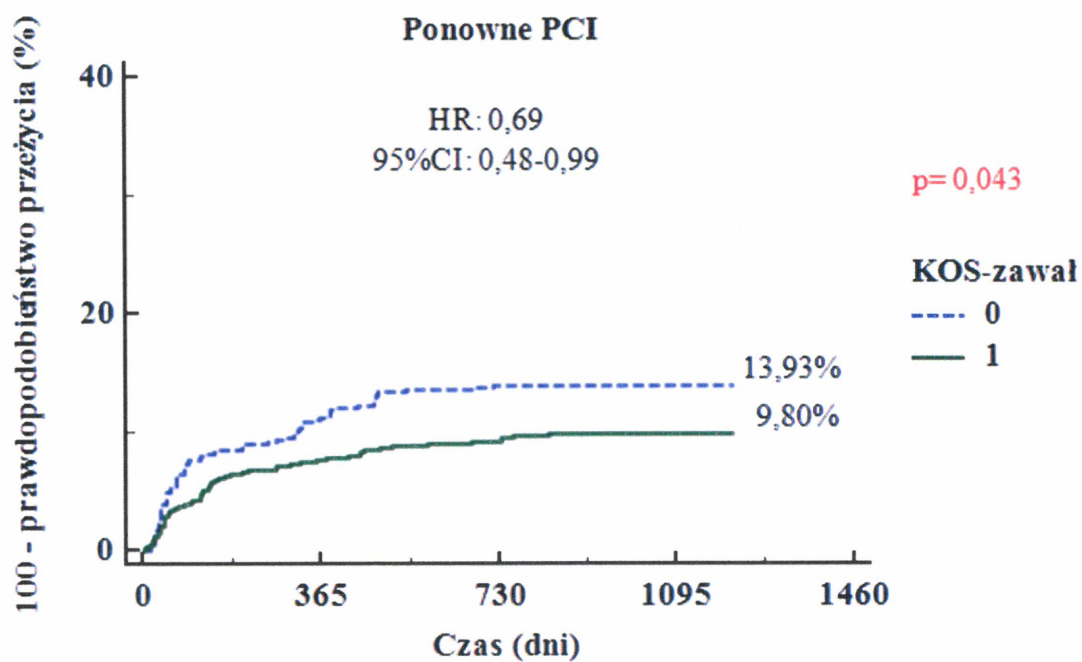
e)

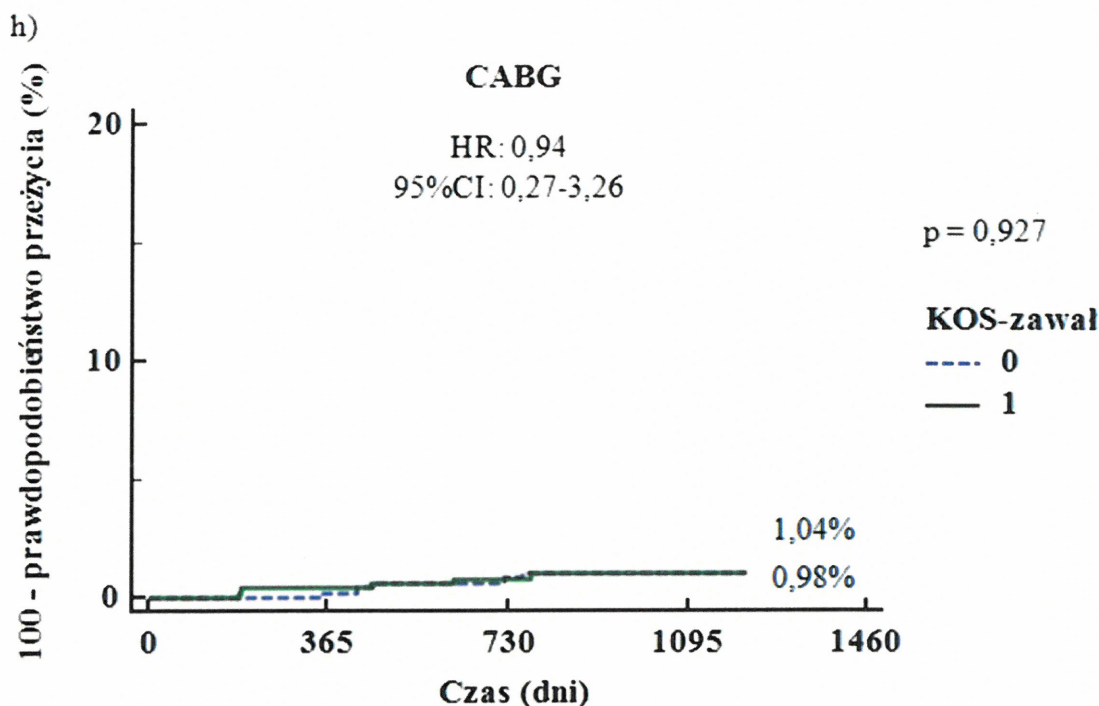


f)



g)





### 9.3 Czynniki wpływające na występowanie śmiertelności ogólnej i MACCE- analiza w podgrupach

Przeprowadzono analizę podgrup przed i po PSM w celu określenia czynników wpływających na występowanie śmiertelności ogólnej i MACCE na korzyść pacjentów w programie KOS-zawał lub na korzyść grupy kontrolnej.

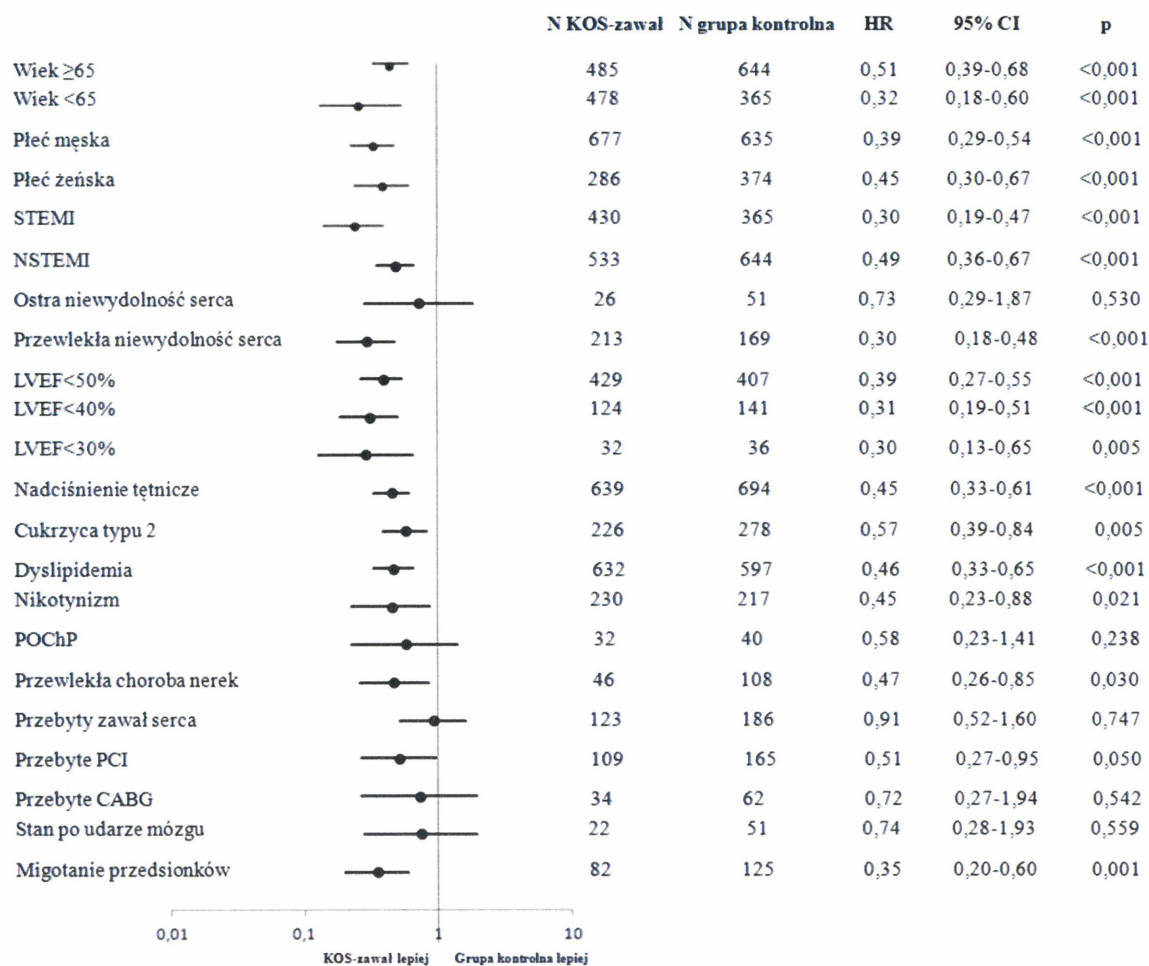
#### 9.3.1 Czynniki wpływające na zgon

Przed analizą PSM chorymi, u których nie obserwowano poprawy przeżycia w grupie KOS-zawał byli pacjenci z ostrą niewydolnością serca przy przyjęciu, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), po zawale serca, po CABG oraz po udarze mózgu. Pozostałe czynniki, wypadały istotnie korzystnie dla grupy KOS-zawał (Rycina 5).



**Rycina 5.** Subanaliza śmiertelności w podgrupach przed propensity score matching w grupie KOS-zawał i grupie kontrolnej. Wykres drzewkowy ze współczynnikami ryzyka i 95% przedziałami ufności.

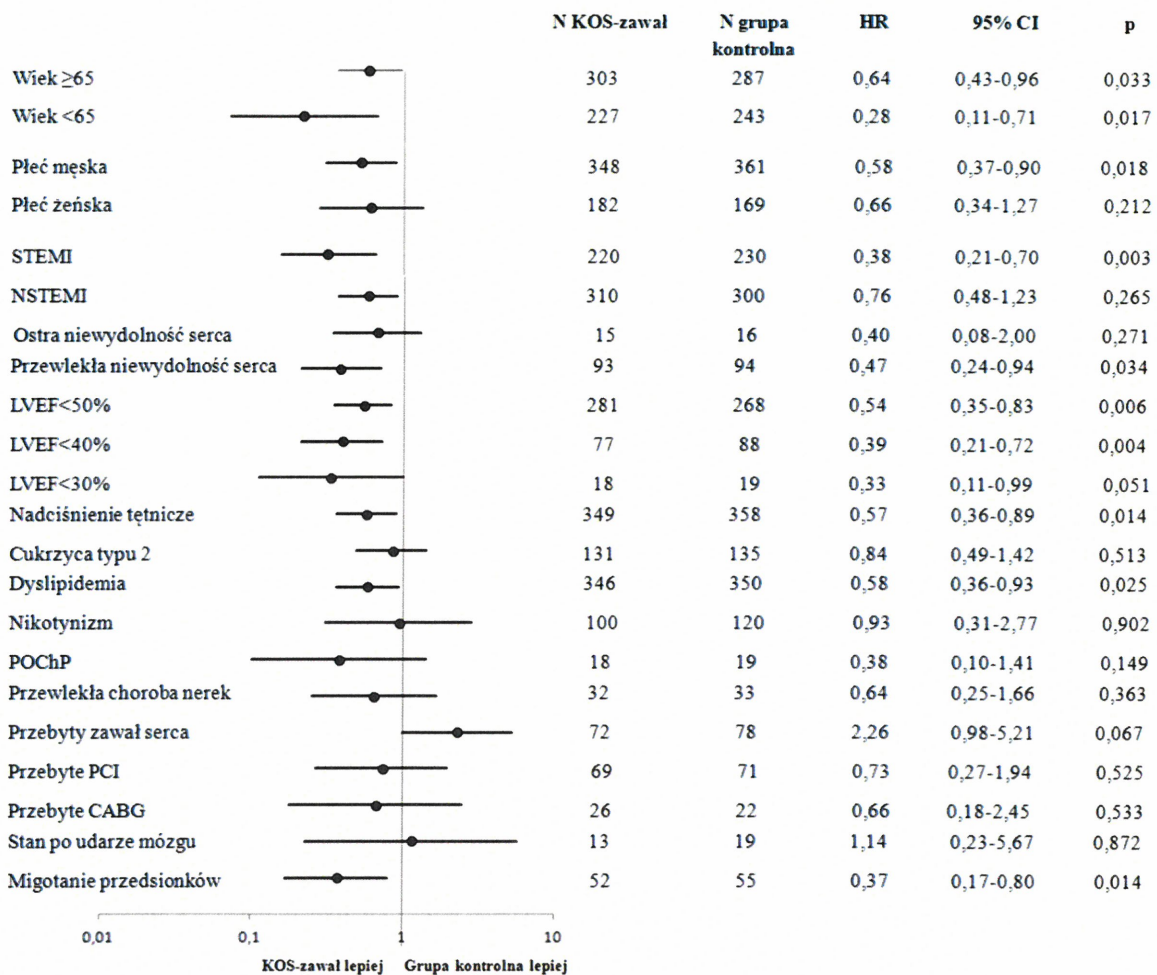
Skróty: CABG- pomostowanie aortalno-wieńcowe, LVEF- frakcja wyrzutowa lewej komory, NSTEMI- zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST, POChP- przewlekła obturacyjna choroba płuc, PCI- przeszłokórna interwencja wieńcowa, STEMI- zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST.



Na rycinie 6. przedstawiono wykres po analizie w grupach po PSM. Uczestnictwo w programie KOS-zawał wiązało się z poprawą przeżycia w następujących kohortach pacjentów: w wieku <65 lat (najsilniej), wieku >65 lat, mężczyzn, pacjentów ze STEMI przy przyjęciu, z przewlekłą niewydolnością serca, z LVEF <50% oraz z LVEF <40% i poniżej 30% (najsilniej). Dodatkowo lepsze rokowanie mieli chorzy z nadciśnieniem tętniczym, dyslipidemią i migotaniem przedsionków.

**Rycina 6.** Subanaliza śmiertelności w podgrupach po propensity score matching w grupie KOS-zawał i grupie kontrolnej. Wykres drzewkowy ze współczynnikami ryzyka i 95% przedziałami ufności.

Skróty: CABG- pomostowanie aortalno-wieńcowe, LVEF- frakcja wyrzutowa lewej komory, NSTEMI- zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST, POChP- przewlekła obturacyjna choroba płuc, PCI- przezskórna interwencja wieńcowa, STEMI- zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST.

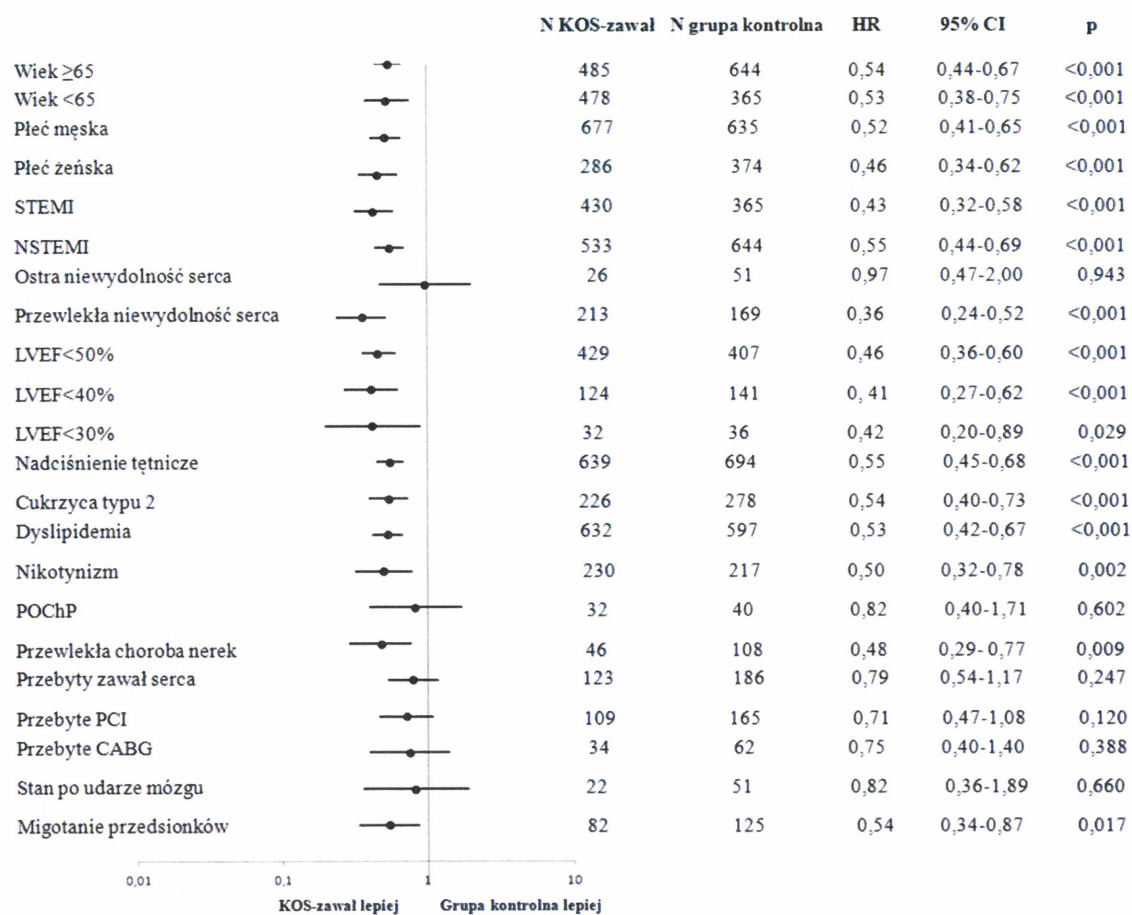


### 9.3.2 Czynniki wpływające na MACCE

Przed analizą PSM czynnikami, u pacjentów u których nie obserwowano poprawy przeżycia w grupie KOS-zawał były ostra niewydolność serca przy przyjęciu, POChP, stan po zawale serca, przebyte PCI, stan po CABG oraz stan po udarze mózgu. Pozostałe czynniki, wypadały istotnie korzystnie dla grupy KOS-zawał (Rycina 7).

**Rycina 7.** Subanaliza wystąpienia MACCE w podgrupach przed propensity score matching w grupie KOS-zawał i grupie kontrolnej. Wykres drzewkowy ze współczynnikami ryzyka i 95% przedziałami ufności.

Skróty: CABG- pomostowanie aortalno-wieńcowe, LVEF- frakcja wyrzutowa lewej komory, NSTEMI- zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST, POChP- przewlekła obturacyjna choroba płuc, PCI- przezskórna interwencja wieńcowa, STEMI- zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST.

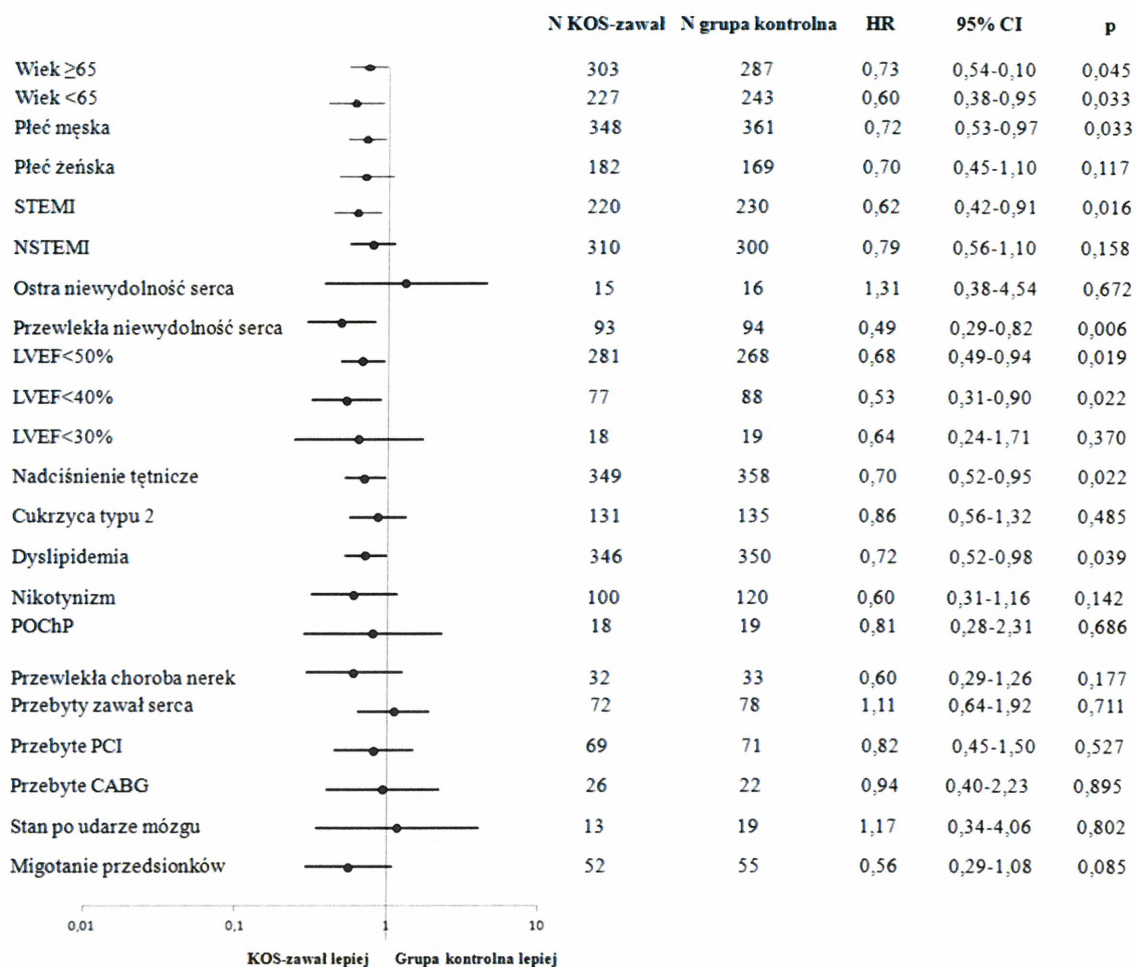


W analizie po PSM uczestnictwo w programie KOS-zawał wiązało się z mniejszym ryzykiem MACCE w następujących kohortach pacjentów: w wieku zarówno  $\geq 65$  roku życia jak i poniżej (silniej), mężczyzn, pacjentów ze STEMI przy przyjęciu, z przewlekłą niewydolnością serca, z LVEF <50% oraz silniej z LVEF <40%, z nadciśnieniem tętniczym oraz dyslipidemią (Rycina 8).



**Rycina 8.** Subanaliza wystąpienia MACCE w podgrupach po propensity score matching w grupie KOS-zawał i grupie kontrolnej. Wykres drzewkowy ze współczynnikami ryzyka i 95% przedziałami ufności.

Skróty: CABG- pomostowanie aortalno-wieńcowe, LVEF- frakcja wyrzutowa lewej komory, NSTEMI- zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST, POChP- przewlekła obturacyjna choroba płuc, PCI- przezskórna interwencja wieńcowa, STEMI- zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST.



## 9.4 Analiza rokowania pacjentów poddanych kompletnej rewaskularyzacji

Celem oceny rokowania pacjentów w zależności od wykonania pełnej rewaskularyzacji i przynależności do programu KOS-zawał wykonano analizę na podstawowej populacji pacjentów. Całkowitą rewaskularyzację zdefiniowano jako strategię rewaskularyzacji

zarówno zmiany odpowiedzialnej za zawał serca jak i wszelkie zmiany >50%, niezależnie od ilości etapów i wymaganych hospitalizacji.

Chorych podzielono na 4 grupy:

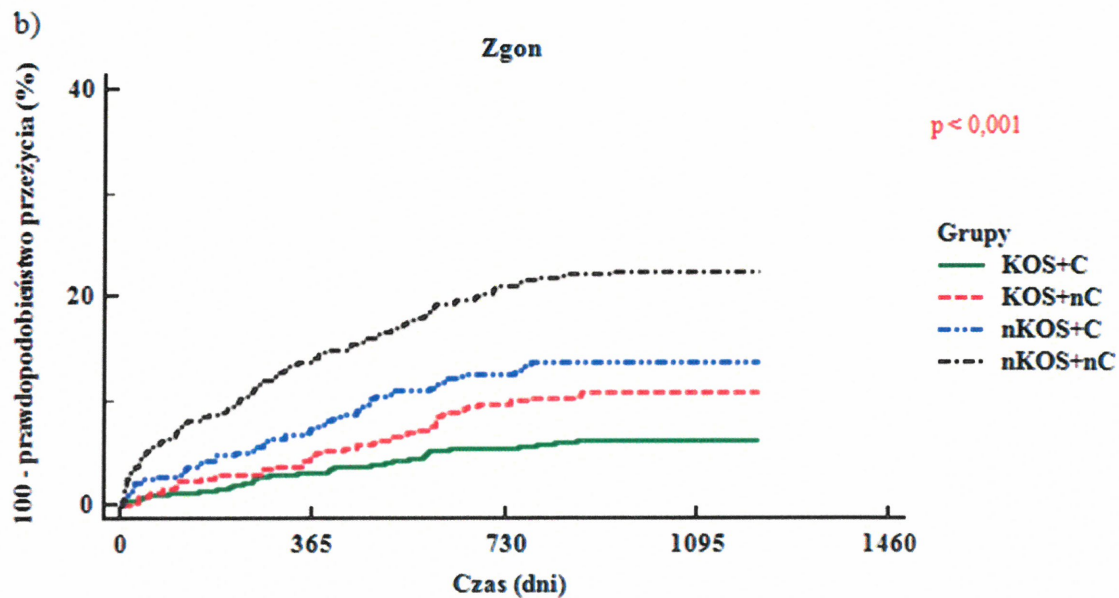
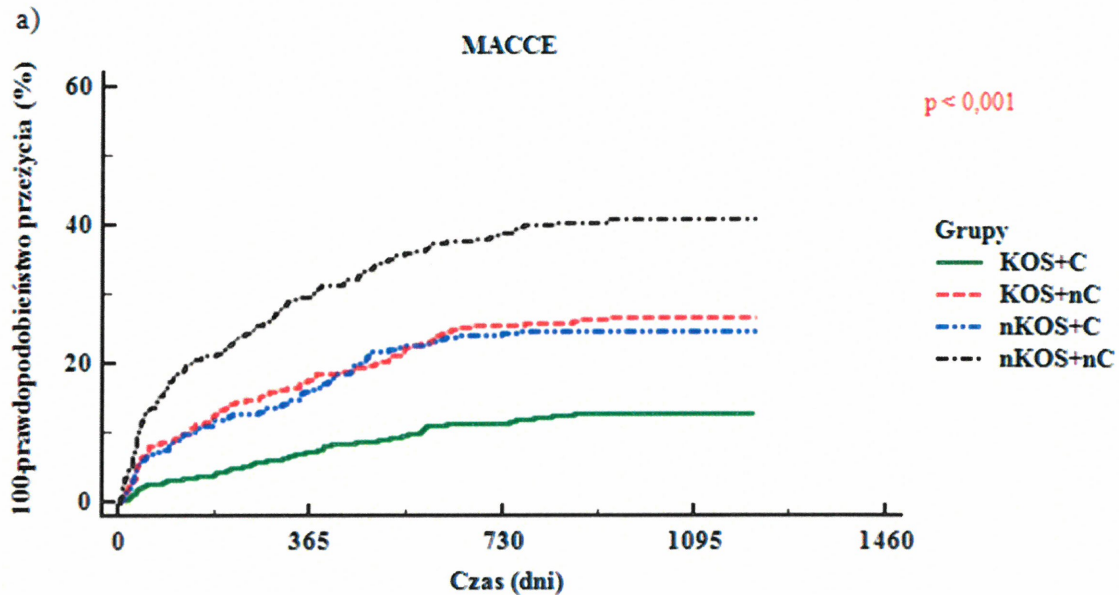
- KOS-C -pacjenci w programie KOS-zawał z kompletną rewaskularyzacją - 543 pacjentów (26%),
- KOS-nC - pacjenci w programie KOS-zawał z niekompletną rewaskularyzacją- 417 pacjentów (20%),
- nKOS-C - pacjenci z grupie kontrolnej z kompletną rewaskularyzacją- 421 pacjentów (20,2%),
- nKOS-nC - pacjenci z grupie kontrolnej z niekompletną rewaskularyzacją- 581 pacjentów (28%).

Ze względu na brak wykonania koronarografii u 10 pacjentów, nie zostali oni włączeni do żadnej grup, ani uwzględnieni w tej analizie.

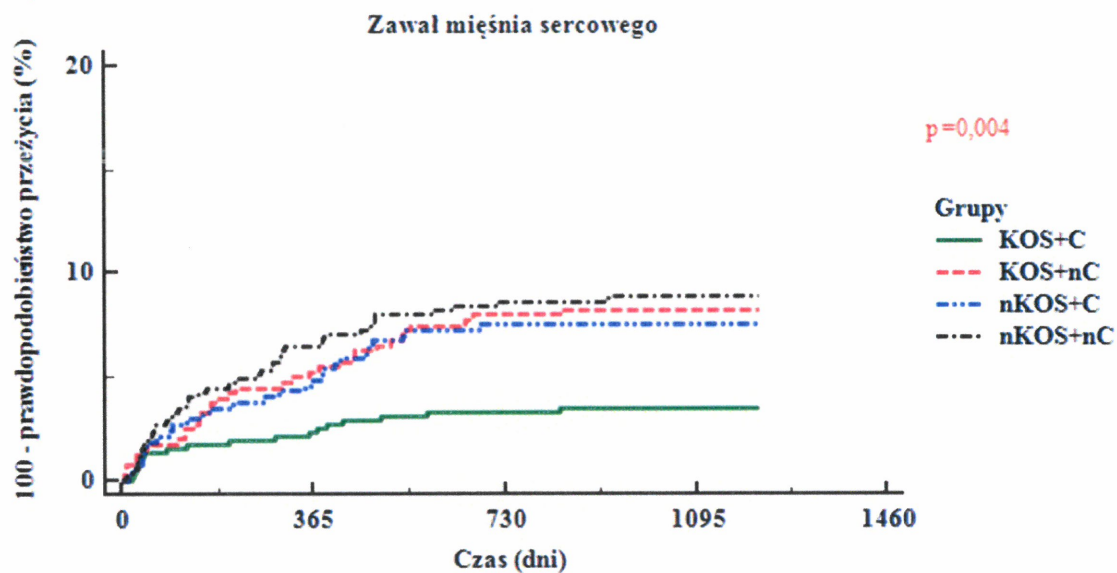
Wyniki analizy przedstawiono na Rycinie 9. Wystąpiła istotna interakcja we wszystkich ocenianych punktach końcowych z wyjątkiem częstości występowania udaru mózgu na korzyść pacjentów, którzy uczestniczyli w programie KOS-zawał i osiągnęli całkowitą rewaskularyzację (KOS-C). Osiągano porównywalne wyniki w grupach chorych z KOS-zawał z niekompletną rewaskularyzacją (KOS-nC) do chorych z grupy kontrolnej z kompletną rewaskularyzacją (nKOS-C). Co ciekawe, pacjenci bez kompletnej rewaskularyzacji, którzy zostali włączeni do KOS-zawał (KOS-nC), mieli również większe prawdopodobieństwo przeżycia w porównaniu z innymi grupami (nKOS-C, nKOS-nC).

**Rycina 9.** Wyniki długoterminowe pacjentów w zależności od przynależności do programu KOS-zawał oraz wykonania pełnej rewaskularyzacji. Krzywe Kaplana-Meyera dla przeżycia wolnego od a) MACCE, b) zgonu, c) ponownego zawału mięśnia sercowego, d) udaru mózgu, e) hospitalizacji z powodu dekompensacji niewydolności serca, f) ponownej rewaskularyzacji.

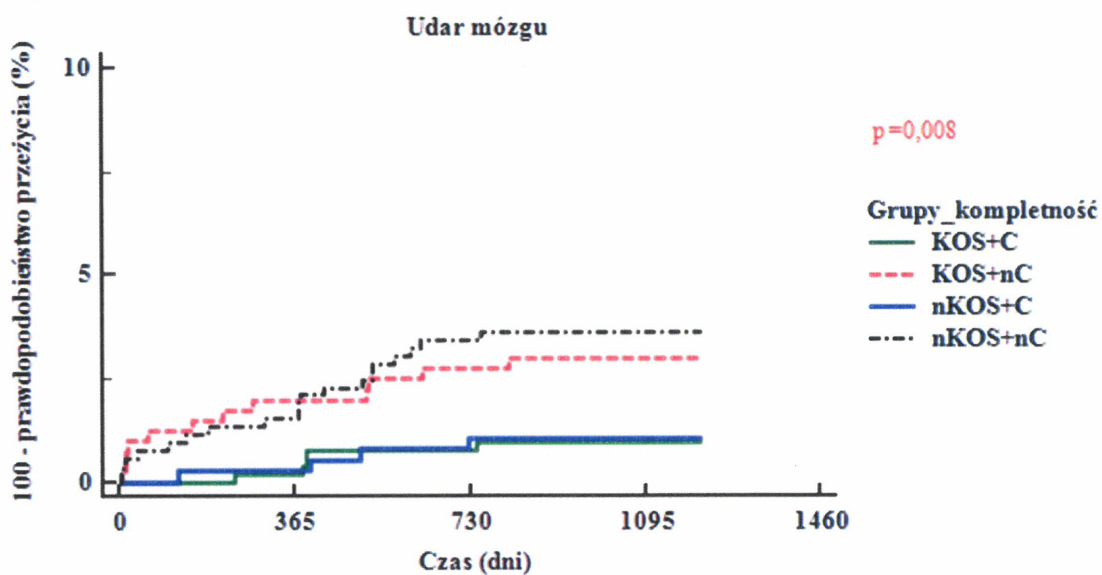
Skróty: MACCE- poważne niepożądane zdarzenia sercowe i mózgowo-naczyniowe.



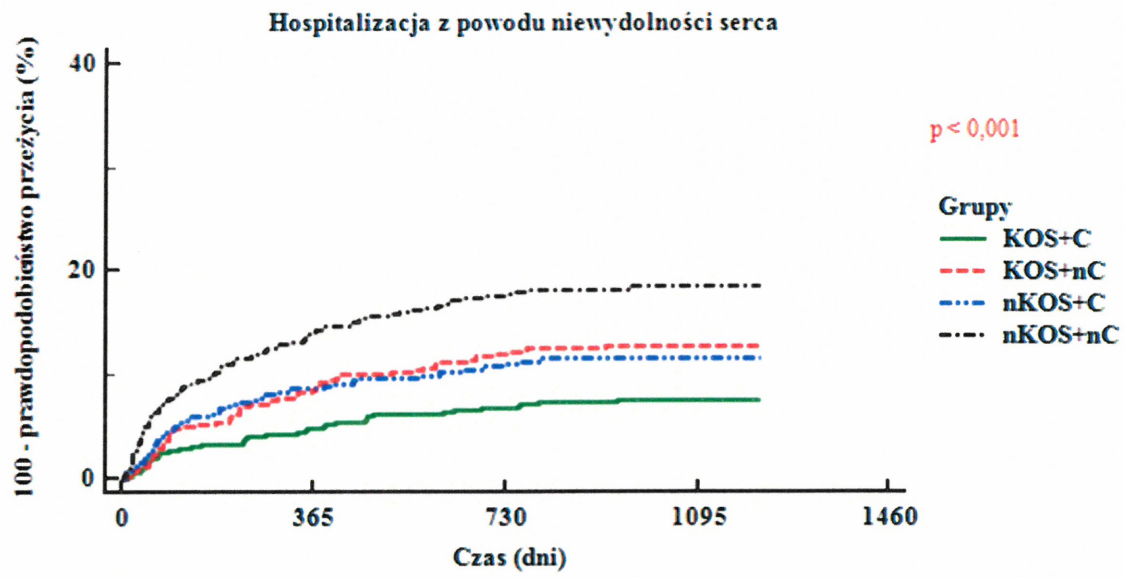
c)



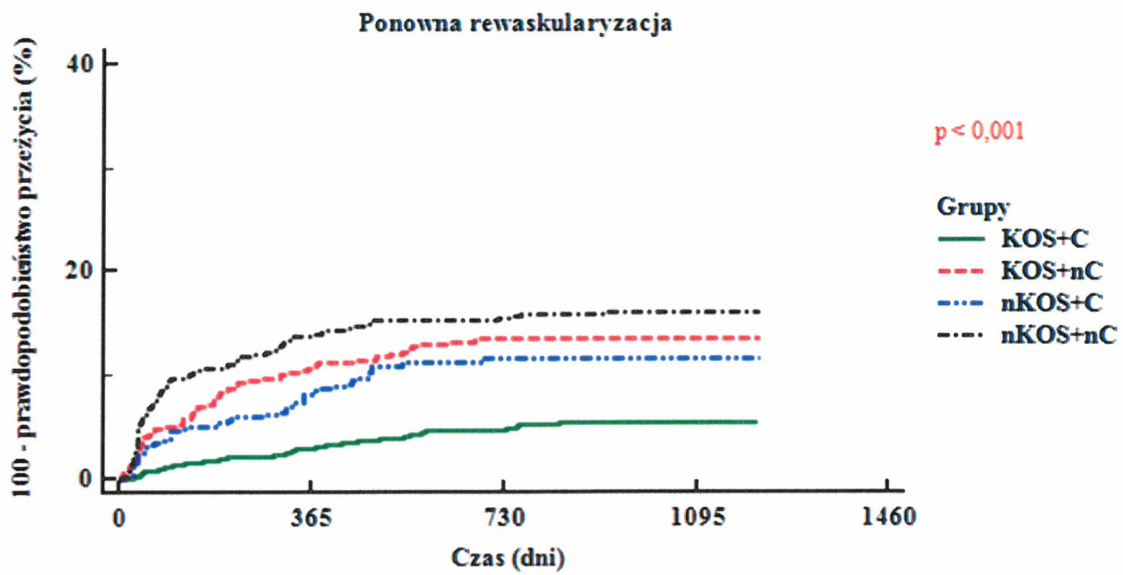
d)



e)



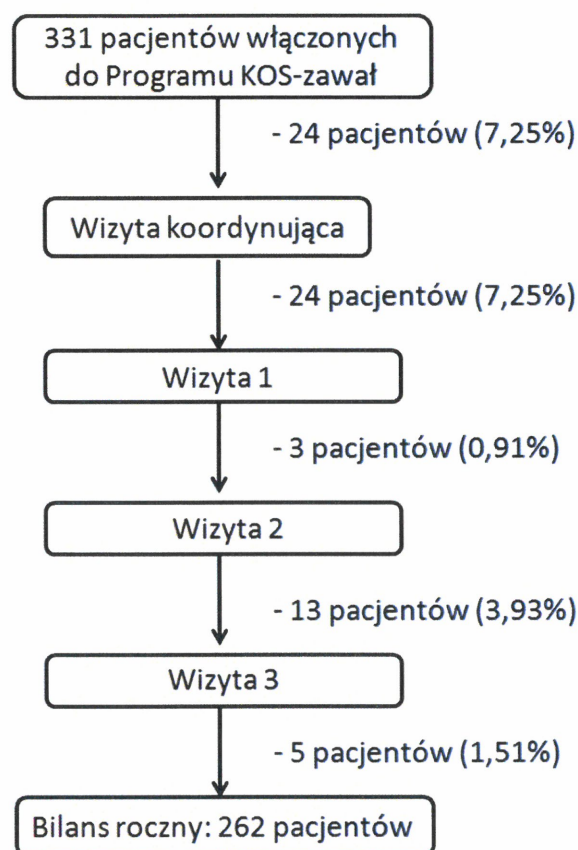
f)



## 9.5 Bilans roczny u chorych

Wykonano roczną analizę stanu zdrowia pacjentów włączonych do programu KOS-zawał w ośrodku w Dąbrowie Górniczej. Od listopada 2017 do listopada 2018 do programu zostało włączonych 331 pacjentów, przy czym program ukończyło 262 (Rycina 10). Z 69 chorych, którzy odpadli w czasie trwania programu 37,7% ukończyło rehabilitację kardiologiczną.

**Rycina 10.** Schemat badanej populacji pacjentów KOS-zawał w jednym ośrodku. Utrata pacjentów z programu pomiędzy kolejnymi wizytami.



Charakterystyka wyjściowa i dane angiograficzne pacjentów, którzy ukończyli program, zostały przedstawione w tabeli 4.



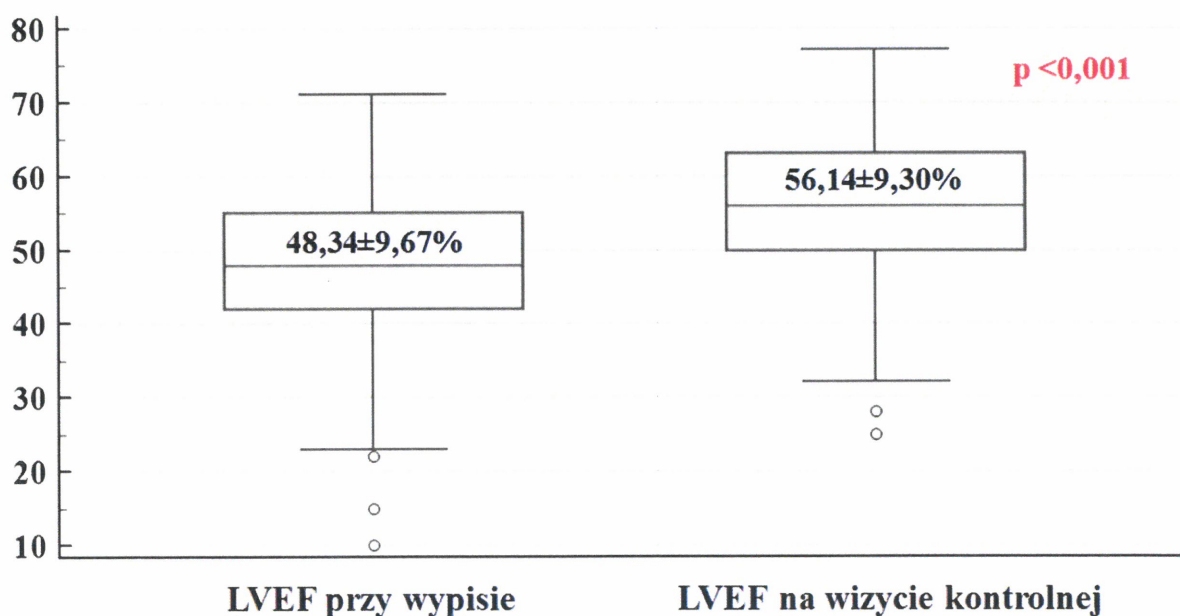
**Tabela 4.** Wyjściowa charakterystyka pacjentów z Dąbrowy Górniczej uczestniczących w programie KOS-zawał i ich dane angiograficzne.

	<b>Pacjenci, którzy ukończyli program N=262</b>
Wiek, lata (średnia $\pm$ SD)]	63,95 $\pm$ 10,71
Płeć męska	181 (69,1%)
STEMI	121 (46,2%)
NSTEMI	141 (53,8%)
Killip III	1 (0,4%)
Killip IV	4 (1,5%)
Ostra niewydolność serca	4 (1,5%)
Przewlekła niewydolność serca	64 (24,4%)
Ostra niewydolność nerek	5 (1,9%)
Przewlekła choroba nerek	10 (3,8%)
Nadciśnienie tętnicze	165 (63,0%)
Cukrzyca typu 2	57 (21,8%)
Dyslipidemia	139 (53,1%)
Nikotynizm	96 (36,6%)
POChP	11 (4,2%)
Przebyte zawał	25 (9,5%)
Przebyte PCI	25 (9,5%)
Przebyte CABG	6 (2,3%)
Stan po udarze mózgu	7 (2,7%)
Migotanie przedsionków	26 (9,9%)
Koronarografia	262 (100%)
PCI	239 (91,2%)
CABG	11 (4,2%)
Kompletna rewaskularyzacja podczas jednej hospitalizacji	146 (55,7%)
II etap po zawale	23 (8,8%)
Kompletna rewaskularyzacja po obu etapach	165 (63,0%)

Skróty: CABG- pomostowanie aortalno-wieńcowe, NSTEMI- zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST, POChP- przewlekła obturacyjna choroba płuc, PCI- przezskórna interwencja wieńcowa, STEMI- zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST.

56,1% pacjentów (n=147) wzięło udział w rehabilitacji stacjonarnej. U tych pacjentów w czasie pobytu wykonano test 6-minutowego marszu (*six minute walk test*, 6MWT) ze średnią wartością  $306,05 \pm 110,63$  metrów. Pozostali pacjenci (n=115) uczestniczyli w rehabilitacji dziennej. U tych pacjentów wykonywano test wysiłkowy na początku i przy zakończeniu rehabilitacji. Nastąpiła istotnie statystyczna poprawa wydolności fizycznej mierzona za pomocą tzw. ekwiwalentu metabolicznego (*metabolic equivalent of task*, MET):  $6,66 \pm 1,66$  MET i  $8,47 \pm 1,53$  MET ( $p < 0,001$ ), odpowiednio przy rozpoczęciu i przy zakończeniu rehabilitacji. Zaobserwowaliśmy również istotną statystycznie poprawę LVEF ( $p < 0,001$ ) po rehabilitacji kardiologicznej (Rycina 11). Analiza podgrup pacjentów z wyjściową LVEF  $< 30\%$ , LVEF 30-39%, LVEF 40-49%, LVEF  $\geq 50\%$  wykazała, że w każdej podgrupie wystąpiła istotna korzyść, jednak najbardziej zauważalna u pacjentów z LVEF  $< 30\%$  (Rycina 12).

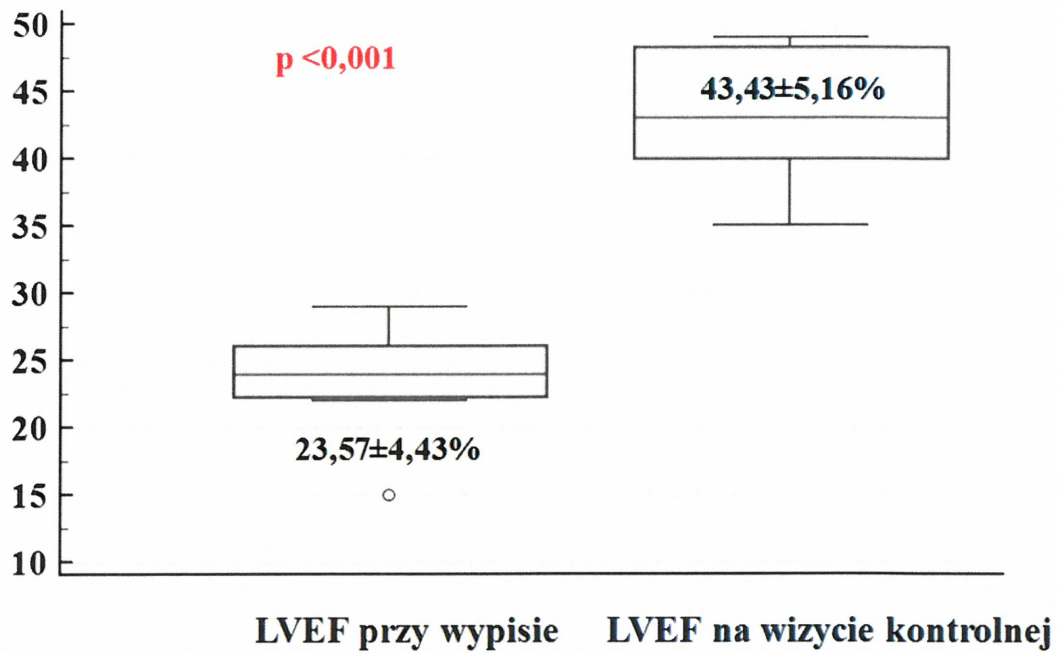
**Rycina 11.** Zmiana frakcji wyrzutowej lewej komory u pacjentów podczas trwania programu KOS-zawał.



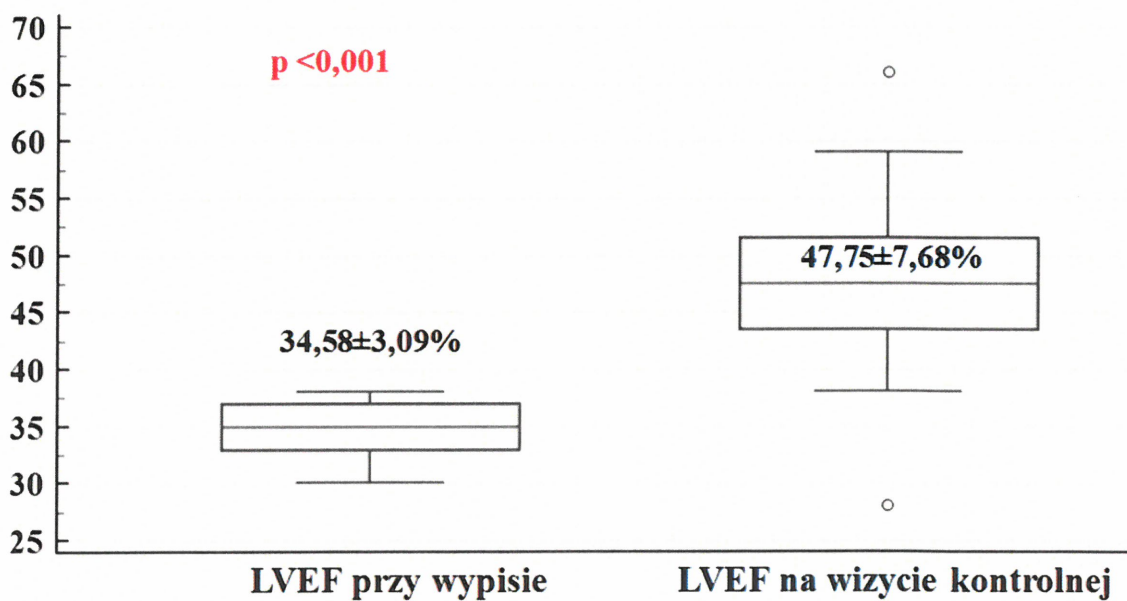


**Rycina 12.** Zmiana frakcji wyrzutowej lewej komory u pacjentów w podgrupach w zależności od wyjściowej frakcji wyrzutowej lewej komory:

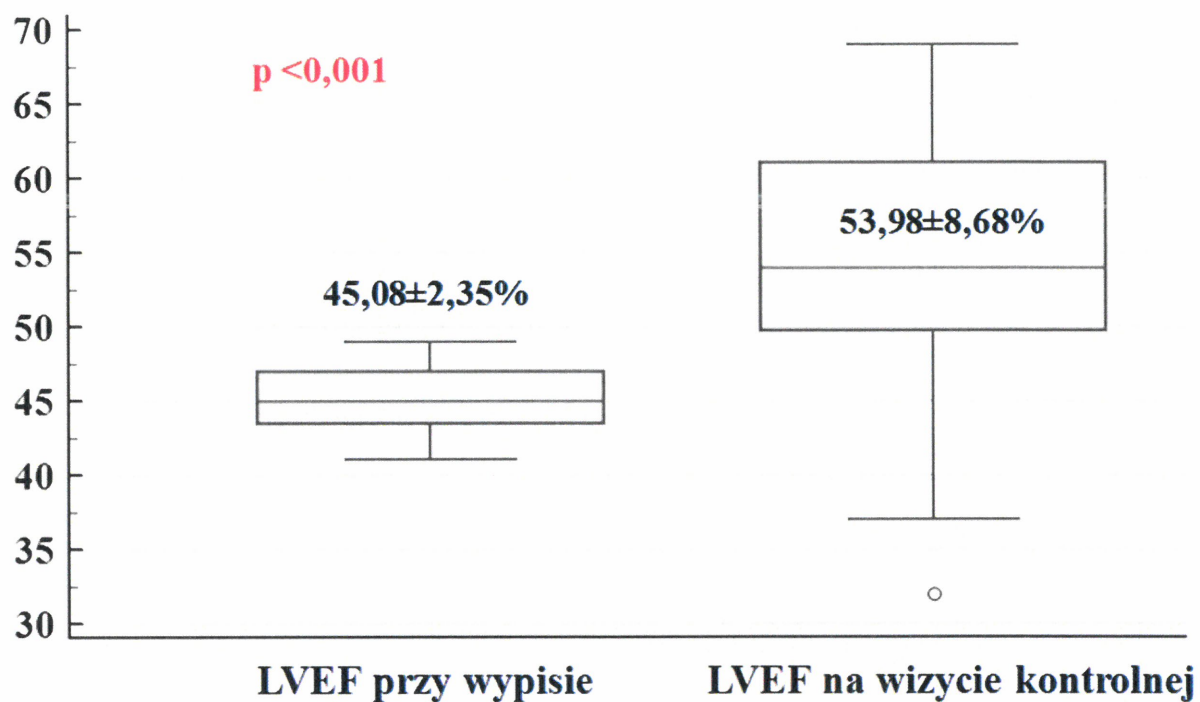
a) LVEF <30%,



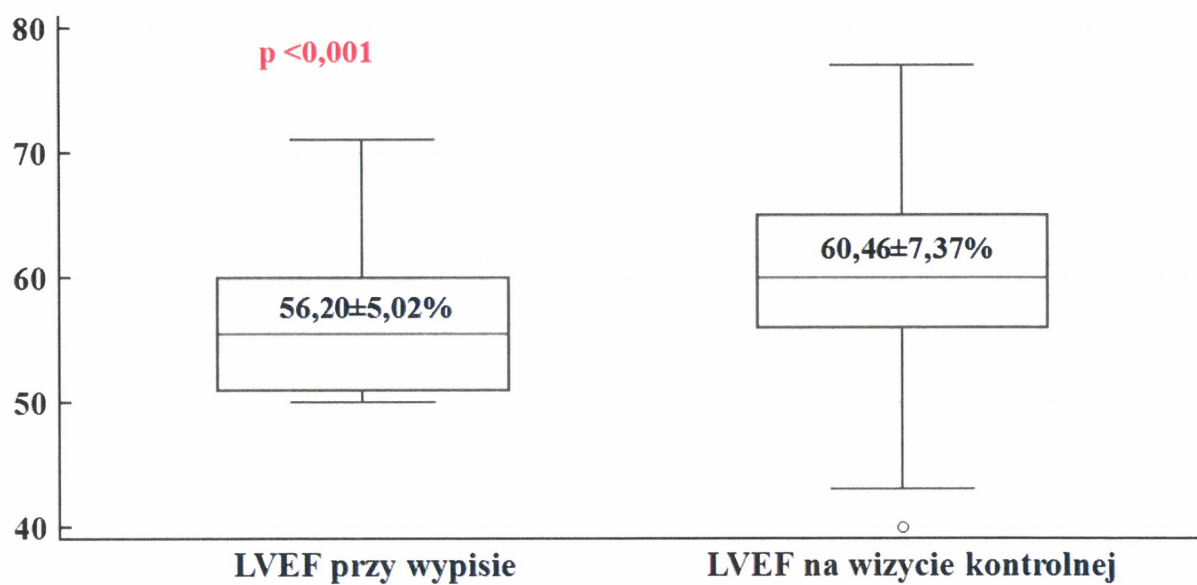
b) LVEF 30-39%,



c) LVEF 40-49%,



d) LVEF  $\geq 50\%$ .



BMI na początku wynosiło  $27,51 \pm 4,64$  kg/m<sup>2</sup>, a na koniec programu  $27,56 \pm 4,99$  kg/m<sup>2</sup> (p=0,9). Według danych zebranych podczas ostatniej wizyty HbA1C wynosiło  $6,15 \pm 1,13\%$ , średni poziom glukozy  $132,35 \pm 31,80$  mg/dl. Ciśnienie krwi <140/90 mm Hg podczas wizyty bilansowej odnotowano tylko u 35,1% (n=92) pacjentów. Podczas wizyty końcowej 17,2% pacjentów deklarowało nikotynizm. Klasyfikacja pacjentów do poszczególnych grup w odniesieniu do klasyfikacji według klasy NYHA i CCS z ostatniej wizyty przedstawia tabela 5.

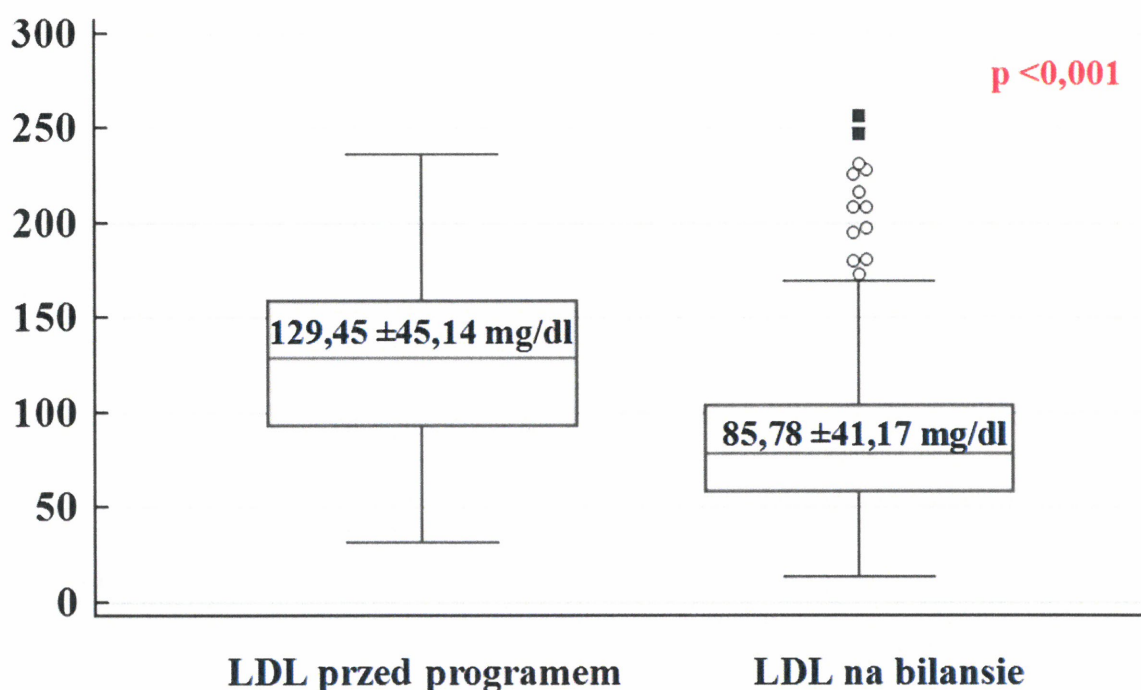
**Tabela 5.** Pacjenci sklasyfikowani w skali NYHA i w skali CCS podczas bilansu.

NYHA	
NYHA I	233 (88,9%)
NYHA II	23 (8,8%)
NYHA III	6 (2,3%)
NYHA IV	(0%)
CCS	
CCS I	239 (91,2%)
CCS II	21 (8,0%)
CCS III	2 (0,8%)
CCS IV	(0%)

W obserwacji rocznej ponownej rewaskularyzacji naczyń wieńcowych wymagało 15 osób (5,7%), a 7 pacjentów (2,7%) było hospitalizowanych z powodu dekompensacji niewydolności serca. Udar mózgu wystąpił u jednej osoby. Urządzenia wysokoenergetyczne-ICD lub CRT-D zostały wszczepione u 3 pacjentów (1,1%).

LDL oceniano podczas wyjściowej hospitalizacji oraz podczas ostatniej wizyty. Po roku wystąpiła statystycznie istotna redukcja LDL z  $129,5 \pm 45,1$  mg/dl do  $85,8 \pm 41,2$  mg/dl ( $p < 0,001$ ) (Rycina 13).

**Rycina 13.** Zmiana poziomu LDL wyjściowo i po roku w programie KOS-zawał.



Wszyscy pacjenci w programie KOS-zawał deklarowali przyjmowanie leków zgodnie z zaleceniami. Większość pacjentów zażywała kwas acetylosalicylowy oraz klopidogrel lub tikagrelor. Dodatkowo chorzy zażywali atorwastatynę lub rozuwastatynę w dawkach podanych w tabeli 6. W 21,37% przypadków podczas trwania programu dodano ezetymib.

**Tabela 6.** Farmakoterapia pacjentów z Dąbrowy Górniczej uczestniczących w programie KOS-zawał.

		N=262	
Leki przeciwplatekcyjne	ASA 75 mg	250 (95,4%)	
	ASA 150 mg	5 (1,9%)	
	Klopidogrel	122 (46,6%)	
	Tikagrelor	126 (48,1%)	
	Prasugrel	1 (0,4%)	
Statyny	146 (55,7%)		
	Rosuwastatyna	10 mg	2 (0,8%)
		20 mg	135 (51,5%)
		30 mg	1 (0,4%)
		40 mg	8 (3,1%)
	Atorwastatyna	115 (43,9%)	
		20 mg	10 (3,8%)
		30 mg	2 (0,8%)
		40 mg	95 (36,3%)
		80 mg	8 (3,1%)
	Simwastatyna	1 (0,4%)	
	Dodanie ezetymibu		56 (21,4%)

Skróty: ASA-kwas acetylosalicylowy.



## 10. DYSKUSJA

W niniejszej pracy przedstawiamy 3-letnie wyniki Programu Koordynowanej Opieki po zawale serca KOS-zawał. Po ukończeniu tej obserwacji, udział w programie KOS-zawał wiązał się z istotnym zmniejszeniem ryzyka MACCE i polepszeniem rokowania chorych po zawale serca. Wyniki te utrzymały się po zastosowaniu metody PSM, co dowodzi trwałości i korzyści z opieki koordynacyjnej powyżej jednego roku, pomimo zakończenia programu po roku. W 3-letniej obserwacji po zastosowaniu PSM śmiertelność była istotnie niższa w grupie KOS-zawał (8,63% vs. 13,93%;  $p=0,008$ ). Stwierdzono również istotne zmniejszenie MACCE (20,98% vs. 28,07%;  $p=0,008$ ), hospitalizacji z powodu dekompensacji niewydolności serca (10,39% vs. 14,35%;  $p=0,0496$ ) oraz ponownej rewaskularyzacji (10,20% vs. 14,35%;  $p=0,044$ ). Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między częstością występowania udaru (1,96% vs. 1,87%;  $p=0,918$ ) lub zawału mięśnia sercowego (7,25 % vs. 7,69%;  $p=0,809$ ) między grupami. Program wiązał się z poprawą przeżycia, co było najbardziej widoczne w następujących kohortach pacjentów: w wieku poniżej 65 lat (HR:0,28; 95% CI: 0,11-0,71;  $p=0,017$ ) mężczyzn (HR: 0,58; 95% CI: 0,37-0,9;  $p=0,018$ ), przyjmowanych ze STEMI (HR: 0,38; 95% CI: 0,21-0,70;  $p=0,003$ ), z LVEF < 30% (HR: 0,33; 95% CI: 0,11-0,99;  $p=0,051$ ), z nadciśnieniem tętniczym (HR: 0,57; 95% CI: 0,36-0,89;  $p=0,014$ ), dyslipidemią (HR: 0,58; 95% CI: 0,36-0,93;  $p=0,025$ ) i migotaniem przedsionków (HR: 0,37; 95% CI: 0,17-0,80;  $p=0,014$ ).

Wyjściowo, pacjenci w grupie badanej KOS-zawał mieli mniejsze ryzyko wystąpienia niepożądanych incydentów, o czym świadczy istotnie mniejsza obecność chorób współistniejących, reprezentujących typową populację pacjentów na wczesnym etapie rekrutacji. Należy zaznaczyć, że w prezentowanym badaniu pacjenci byli włączani na samym

początku powstania programu (rok 2017), dlatego do badania włączono jedynie 49% pacjentów, co w tamtym czasie stanowiło jeden z najwyższych wskaźników. Na chwilę obecną, we włączonych ośrodkach rekrutacja do programu wynosi powyżej 70% chorych. Na wstępnych etapach oprócz ograniczeń wynikających z kryteriów programu, głównym powodem braku udziału w programie była odmowa związana z koniecznością dojazdu na rehabilitację ambulatoryjną. Istotnym powodem odmowy był również podeszły wiek i zespół kruchości. Z drugiej strony pacjenci w bardzo dobrym stanie i korzystnym przebiegu wewnątrzszpitalnym nie dostrzegali korzyści płynących z uczestnictwa pomimo porady lekarskiej. Podobne spostrzeżenia opisali inni badacze [48]. W dalszej perspektywie wraz z rosnącym doświadczeniem do programu włączono pacjentów z wyższym profilem ryzyka i więcej pacjentów było zainteresowanych programem. Mimo różnic pomiędzy wyjściowymi populacjami, dzięki dużej liczbie pacjentów objętych rejestrem, przeprowadzono analizę PSM, która pozwoliła na wysoko satysfakcjonujący dobór par (zredukowana różnica standardowa <10% w każdym z parametrów) oraz maksymalnie możliwe zbilansowanie grup we wszystkich licznych czynnikach i znaczną redukcję błędu systematycznego.

Roczna śmiertelność wśród pacjentów ze STEMI w europejskich rejestrach angiograficznych wynosi około 10% [6]. Przed wprowadzeniem programu KOS-zawał roczna śmiertelność pacjentów z zawałem mięśnia sercowego po wypisaniu ze szpitala w Polsce wynosiła 10,1% według raportu AMI-PL [7]. Mediana czasu od wypisu ze szpitala do kolejnego etapu PCI wynosiła 53 dni, a do CABG 65 dni. Mediana czasu od hospitalizacji do pierwszej wizyty u kardiologa wynosiła 95 dni, a do implantacji ICD lub CRT 132 dni [9]. Ponadto tylko 22% pacjentów po zawale serca uczestniczyło w rehabilitacji kardiologicznej [7]. Program KOS-zawał umożliwił skrócenie czasu potrzebnego na wykonanie danej interwencji. Każdy pacjent uczestniczący w programie ma możliwość kompleksowej rehabilitacji kardiologicznej w

ciągu 2 tygodni od wypisu. Zgodnie z oczekiwaniami w naszym badaniu 79% pacjentów (n=760) z populacji wyjściowej ukończyło program KOS-zawał. 90% pacjentów rozpoczęło rehabilitację, a minimum 79% ją ukończyło. Jest to liczba podobna do danych raportowanych przez NFZ za rok 2018, gdzie w programie KOS-zawał 76% pacjentów ukończyło rehabilitację kardiologiczną [11]. W naszym badaniu w grupie kontrolnej tylko 22,7% pacjentów uczestniczyło w rehabilitacji. Pokorney i wsp. wykazali, że w ciągu roku po zawale serca LVEF jest ponownie oceniana u mniej niż 70% pacjentów ze zredukowaną LVEF  $\leq 35\%$  [45]. W programie KOS-zawał ocena echokardiograficzna jest obowiązkowa po 6-9 tygodniach od wypisu, a implantacja urządzenia wysokoenergetycznego jest poza limitem. W naszym rejestrze nie obserwowaliśmy różnic między grupami względem ilości wszczepionych urządzeń (p=0,489). Jednakże, nie sprawdzaliśmy w jakim czasie od zawału nastąpiło wszczepienie. Natomiast obserwacja poprawy LVEF w populacji pacjentów w jednym ośrodku uczestniczących w programie KOS-zawał pozwala na podkreślenie ważności ciągłej opieki i rehabilitacji kardiologicznej. W około 3-miesięcznej obserwacji (w zależności od terminu umówionej wizyty ambulatoryjnej w programie) LVEF zwiększyła się średnio z  $48,3 \pm 9,7\%$  do  $56,1 \pm 9,3\%$  (p<0,001). Dodatkowo analiza podgrup pacjentów z wyjściową LVEF <30%, LVEF 30-39%, LVEF 40-49%, LVEF  $\geq 50\%$  wykazała, że w każdej podgrupie wystąpiła istotna korzyść, jednak najbardziej zauważalna u pacjentów z LVEF <30%. Według dostępnych publikacji korzystne efekty rehabilitacji kardiologicznej u pacjentów z niewydolnością serca są związane głównie ze zmniejszeniem się retencji płynów, zmniejszeniem zależności frakcji wyrzutowej od mechanizmu Franka-Starlinga, osłabieniem aktywacji neurohormonalnej i zapalnej oraz odwróceniem lub osłabieniem remodelingu komór serca [49-53]. W randomizowanym badaniu w 12-tygodniowej obserwacji u pacjentów po incydencie związanym z CAD wystąpił istotny statystycznie wzrost LVEF w grupie badanej ( $46,9 \pm 5,9\%$  do  $61,5 \pm 5,3\%$ ) w porównaniu z grupą kontrolną ( $47,9 \pm 7,0\%$  do  $47,6$



$\pm 6,9\%$ ;  $p=0,001$ ). Co istotne, nie było różnicy pomiędzy rehabilitacją szpitalną, a domową ( $p=1,0$ ). Badanie to jednak było wykonywane na małej grupie [54]. Większość badań w niewydolności serca nie skupia na samej poprawie LVEF, ale na zmianach funkcjonalnych takich jak zmiana 6MWT, maksymalnego pułapu tlenowego ( $VO_2 \text{ max.}$ ) czy stężenia N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP) oraz na poprawie kondycji psychicznej pacjenta. Z drugiej strony, u części pacjentów poprawa LVEF następuje samoistnie, aczkolwiek dotyczy to niewielkiego odsetka pacjentów z niewydolnością serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową, których przebieg CAD charakteryzuje się łagodnym profilem hemodynamicznym, małym wzrostem biomarkerów oraz bardziej intensywną farmakoterapią niewydolności serca [55]. Dodatkowo poprawa LVEF może być również związana z uzyskaniem kompletnej rewaskularyzacji. W ostatnio opublikowanym badaniu z 974 pacjentów z wyjściową  $LVEF \leq 40\%$  wykazano poprawę LVEF u ponad połowy z nich, co było związane również z lepszym rokowaniem [56]. W obecnej analizie kompletność rewaskularyzacji była osiągana istotnie częściej w grupie KOS-zawał ( $56,6\%$  vs.  $42\%$ ;  $p < 0,001$ ), aczkolwiek do PSM posłużyła ona jako dana wejściowa, a nie jako wynik, stąd wyrównanie odsetka kompletności w jednej i drugiej grupie. Pomimo dopasowania pacjentów w analizie i wyrównania danych pod względem również kompletnej rewaskularyzacji grupa KOS-zawał uzyskała niezależnie lepsze wyniki. Może to być związane z utrzymanym po PSM wyższym odsetkiem pacjentów uczestniczących w rehabilitacji ( $89,6\%$  vs.  $27,1\%$ ;  $p < 0,001$ ) oraz zgłoszeniem się co najmniej na jedną wizytę ambulatoryjną ( $90,6\%$  vs.  $44,6\%$ ;  $p < 0,001$ ). Podobnie w analizie opublikowanej przez Wita i wsp., rehabilitacja kardiologiczna i opieka ambulatoryjna były istotnymi składowymi wpływającymi na śmiertelność [57].

Odrębna subanaliza rokowania pacjentów przed PSM w zależności od przynależności do grupy KOS-zawał i uzyskania kompletnej rewaskularyzacji wykazała nawet 4-krotne różnice

w rokowaniu chorych po zawale serca, w zależności od obranej strategii leczenia. Co istotne, chorzy w grupie KOS-zawał z niekompletną rewaskularyzacją i chorzy w grupie kontrolnej z kompletną rewaskularyzacją osiągają porównywalne wyniki. Pozwala to na wysnucie wniosku, że rehabilitacja kardiologiczna może być bezpieczną opcją u wybranych pacjentów, u których nie osiągnięto kompletnej rewaskularyzacji. Potwierdzają to przedstawione na kongresie ESC 2021 wyniki badania, w którym porównano rokowanie pacjentów z niekompletną rewaskularyzacją uczestniczących i niebiorących udziału w rehabilitacji. Udział w rehabilitacji kardiologicznej w tym badaniu był związany ze znacznie zmniejszoną liczbą ponownych przyjęć z powodu niewydolności serca (14,2% vs. 31,7%; iloraz szans (OR): 0,356; 95% CI: 0,193-0,656; p=0,001), śmiertelnością z jakiegokolwiek przyczyny (21,5% vs. 56,7%; OR: 0,209; 95% CI: 0,123-0,356; p=0,000) i śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych (5,8% vs. 26,8%; OR: 0,167; 95% CI: 0,072-0,387; p=0,000) [58]. Co ciekawe wczesny trening fizyczny po zawale mięśnia sercowego może być również bezpieczny u pacjentów zaplanowanych do kolejnego etapu rewaskularyzacji, jednak stopniowe zwiększanie intensywności treningu fizycznego pod nadzorem kardiologa jest niezbędne w identyfikacji tych rzadkich pacjentów, u których nie należy opóźniać drugiego etapu angioplastyki [59].

Odrębna subanaliza pacjentów biorących udział w programie pozwoliła również na ocenę zmiany wartości LDL podczas programu. Podczas Konferencji Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK) w 2021 roku Profesor Gąsior przedstawił wykład, na temat rejestru KOS-zawał LIPID, w którym u 1091 pacjentów z 5 klinik na Śląsku średni wyjściowy poziom LDL wynosił  $119,3 \pm 47,1$  mg/dl, a po 12 miesiącach obserwacji nastąpił spadek do  $83,9 \pm 35,1$  mg/dl [60]. W naszej grupie pacjentów zaobserwowaliśmy również istotne statystycznie obniżenie poziomu LDL ( $129,45$  mg/dl vs.  $85,78$  mg/dl; p<0,001). Wytyczne

ESC dotyczące profilaktyki chorób układu krążenia w praktyce klinicznej zalecają jednak docelowe stężenie LDL <55 mg/dl u pacjentów po zawale serca [61]. Dane z badań klinicznych sugerują, że największe korzyści dla pacjentów wynikają z jak najwcześniejszego obniżenia poziomu LDL [62,63]. Największą redukcję ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych i śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny odnotowują chorzy leczeni większymi dawkami statyn od momentu wypisu ze szpitala po zawale mięśnia sercowego [62]. Na podstawie danych, które otrzymaliśmy, zalecenia dotyczące poziomów LDL nie zostały spełnione. Niedawno opublikowane badanie przeprowadzone na 1499 pacjentach w programie KOS-zawał wykazało, że tylko 20,4% pacjentów osiągnęło docelowy poziom LDL, a obniżenie o 50% w stosunku do poziomu wyjściowego LDL udało się osiągnąć u 26,9% pacjentów, z czego 28,7% stosowało intensywną terapię statyną, a 41,5% intensywną terapię statyną w skojarzeniu z ezetymibem [64]. W naszym przypadku przyczyną braku osiągnięcia docelowego stężenia LDL wydają się być między innymi niskie dawki statyn przy wypisie: tylko u 6,1% pacjentów wypisano przy wypisie najwyższe dawki rosuwastatyny lub atorwastatyny. Nie jest wykluczone, że eskalacja nastąpiła w trakcie wizyty kontrolnych, aczkolwiek tych danych nie posiadamy. Stosowanie statyn w dawce pośredniej zmniejsza LDL tylko o około 30%, podczas gdy w dużych dawkach redukcja wynosi około 50%. W praktyce klinicznej zwiększenie zalecanej pacjentom dawki statyn przybliżałoby ich do osiągnięcia zalecanych stężeń LDL. Jednak dodanie ezetymibu do terapii statynami przynosi więcej korzyści niż podwojenie dawki statyny [63]. W naszym badaniu dodanie ezetymibu nastąpiło u 21,37% pacjentów. Ta modyfikacja była spowodowana brakiem efektywności statyny bądź nietolerancją aktualnej dawki statyny. W programie wartości lipidów oznaczane są tylko na początku i na końcu programu. Wcześniejsze oznaczenie lipidogramu pozwoliłoby na adekwatną modyfikację terapii hipolipemizującej. Pojawiające się na rynku nowe leki

hipolipemizujące oparte na inhibicji PCSK9 lub małych interferujących RNA mogą również poprawić właściwą redukcję LDL.

Obecna praca jest głównie raportem trzyletnich wyników programu KOS-zawał. Wcześniejsze roczne wyniki opublikowali Wybraniec i wsp. [65], Wita i wsp. [57] oraz Janowski i wsp. [66]. Po wyłączeniu zgonów wewnątrzszpitalnych, w naszym badaniu roczna śmiertelność w populacji zbilansowanej po PSM wyniosła 4,3% w grupie badanej i 7,3% w grupie kontrolnej (redukcja ryzyka względnego o 41%,  $p=0,045$ ), co jest porównywalne z wynikami Jankowskiego i wsp., gdzie śmiertelność roczna wśród pacjentów objętych programem wyniosła 4,4%, a wśród nieuczestniczących 6,0% [66]. Wybraniec i in. wykazali również niższą śmiertelność w grupie badanej (3,6% vs. 6,8%;  $p=0,02$ ), jednak w badaniu wykorzystano niejednoczasową, historyczną grupę kontrolną [65]. W innym badaniu Wita i wsp. przedstawili zmniejszenie częstości zgonów w grupie KOS-zawał (5,4% vs. 8,7%;  $p<0,001$ ) [57]. Redukcja częstości wystąpienia MACCE była znacząca we wszystkich przytoczonych badaniach związanych z programem KOS-zawał, jednak definicja MACCE różniła się pomiędzy badaniami. Jankowski i wsp. uznali za złożony punkt końcowy: zgon, ponowny zawał serca oraz udar mózgu, które wystąpiły u 10,6% w grupie badanej i 12,0% w grupie kontrolnej ( $p<0,01$ ) [66]. Wybraniec i wsp. zdefiniowali MACCE jako wystąpienie zgonu, zawału mięśnia sercowego, udaru niedokrwienego mózgu i dodatkowo hospitalizacji z powodu niewydolności serca (11,3% vs. 20,4%;  $p=0,0001$ , odpowiednio dla uczestników programu i grupy kontrolnej) [65]. W naszym badaniu MACCE zdefiniowano jako punkt złożony z wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, ponownego zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu i powtórnej rewaskularyzacji. W 12-miesięcznym okresie obserwacji MACCE wystąpił u 13,7% pacjentów w grupie KOS-zawał i 19,3% w grupie kontrolnej ( $p=0,02$ ). W pracy Wybrańca i wsp. pacjenci uczestniczący w programie KOS-

zawał mieli lepsze rokowanie w zakresie wystąpienia ponownego zawału serca (4% vs. 6,8%;  $p=0,044$ ) czy udaru mózgu (0,2% vs. 1,5%;  $p=0,0496$ ) [65]. W naszym badaniu różnice te nie były istotne ani w rocznym, ani w trzyletnim okresie obserwacji. Wystąpienie hospitalizacji z powodu dekompensacji niewydolności serca w badaniu Wybrańca było porównywalne w obu grupach w pierwszym roku (5,1% vs. 7,2%;  $p=0,16$ ), natomiast w naszej populacji podobna różnica względna uzyskała istotność statystyczną (7,3% vs. 10,8%;  $p=0,05$ ). Wartość ta została utrzymana w 3-letniej obserwacji, w której częstość hospitalizacji z powodu niewydolności serca w była istotnie mniejsza w grupie KOS-zawał (10,4% vs. 14,4%;  $p=0,0496$ ). Ostatnio Kułach i in. opublikowali 2-letnie wyniki pacjentów po zawale mięśnia sercowego – zarówno uczestników, jak i nieuczestniczących w programie KOS-zawał - w porównaniu z podobną populacją leczoną w przeszłości (analiza zgodna z zamiarem leczenia) [67]. MACCE zdefiniowano jako złożony punkt końcowy obejmujący zgon, zawał mięśnia sercowego i hospitalizację z powodu niewydolności serca. Względne ryzyko zgonu zmniejszyło się o 30%, a wystąpienia MACCE o 14%.

Według raportu AMI-PL śmiertelność trzyletnia po wypisie ze szpitala wynosi prawie 20% po leczeniu interwencyjnym zawału mięśnia sercowego [8]. Udział w programie KOS-zawał pozwala na ponad dwukrotne zmniejszenie tej liczby zgodnie z naszymi wynikami (śmiertelność 3-letnia w zbilansowanej grupie to 8,6%). Pomimo rozpowszechnienia i szerokiej dostępności do pierwotnej PCI, nie ma wielu aktualnych badań oceniających długoterminowe rokowanie (trzy- i pięcioletnie) pacjentów po zawale mięśnia sercowego w innych krajach. W Stanach Zjednoczonych w rejestrze CRUSADE badacze ocenili długoterminowe rokowanie wśród starszych pacjentów (>65 lat) po zawale serca. Śmiertelność wynosiła 24% po 1 roku i aż 40% po 3 latach obserwacji [68]. Nadlacki i in. opublikowali wyniki dotyczące długoterminowego przeżycia po zawale serca w populacji

pacjentów Australii i Nowej Zelandii w latach 2009-2015. Przeżycie po 3 latach wynosiło 76,2% [69]. W koreańskim badaniu porównano 5-letnią śmiertelność pacjentów po zawale mięśnia sercowego poddawanych rehabilitacji kardiologicznej z grupą kontrolną. W analizie Kaplana- Meiera 5-letnie przeżycie wynosiło 96,9% w grupie z rehabilitacją i 93,3% w grupie kontrolnej. W grupie badanej nastąpiło istotne zmniejszenie ryzyka zgonu o około 59% [70]. W 10-letniej obserwacji w Soroka Acute Myocardial Infarction Project (SAMI) w Izraelu śmiertelność pacjentów po zawale serca wynosiła 46,8% [71]. W naszej analizie śmiertelność po trzech latach wyniosła 8,6% w grupie KOS-zawał. W porównaniu z poprzednio cytowanymi badaniami jest to znacznie lepszy wynik, podobny do tych, które opisano wcześniej po rocznej obserwacji. Nie było znaczącego wzrostu zgonów, zwłaszcza po 2- i 3-letniej obserwacji.

Jeśli chodzi o czynniki społeczno-ekonomiczne, jak zostało wspomniane wcześniej badania potwierdzają, że rehabilitacja kardiologiczna jest efektywna kosztowo [34,39,40]. Ponadto program KOS-zawał zmniejsza liczbę przypadków MACCE, a także hospitalizacji z powodu dekompensacji niewydolności serca, które są znanym obciążeniem ekonomicznym dla zdrowia publicznego. W związku z tym, raportowane wyniki mogą wskazywać, iż program jest wysoce koszt-efektywny, jednak szczegółowa analiza tego będzie celem odrębnych badań. Oprócz obiektywnego lepszego rokowania chorych uczestniczących w programie KOS-zawał, pacjenci biorący udział w programie przyznają, że wzrosło ich poczucie bezpieczeństwa i odczuwają poprawę stanu zdrowia [72]. Edukacja podczas programu pomaga pacjentowi zmniejszyć niepokój i motywować do zmiany stylu życia. Dodatkowo pacjenci chcieliby, aby program był kontynuowany dłużej niż 12 miesięcy po zawale mięśnia sercowego [72].



Może cieszyć fakt, że liczba świadczeniodawców realizujących program KOS-zawał stale wzrasta, a ograniczenia kwalifikacji coraz węższe. W grudniu 2017 r. świadczeń udzielało 30 świadczeniodawców, rok później 43, a na koniec 2019 roku 60 świadczeniodawców i tylko dwa województwa pozostały bez ośrodków realizujących program (warmińsko-mazurskie i świętokrzyskie) [11]. Jednak pomimo znanych wczesnych dobrych rokowań pacjentów w programie KOS-zawał w obserwacji rocznej, według stanowiska PTK z maja 2020 roku w ciągu 3 lat w skali kraju do programu weszło tylko około 12% pacjentów po przebytych zawałach mięśnia sercowego [73]. Głównym celem klinicystów i decydentów powinno być rozpowszechnienie programu.

### **10.1 Ograniczenia badania**

Przedstawione badanie jest rejestrem obserwacyjnym, a dobór chorych odbywał się na zasadzie kryteriów włączenia do programu KOS-zawał i chęci uczestniczenia chorych w tym programie. W związku z tym nie można wykluczyć wystąpienia nieznanej zmiennej zakłócającej, pomimo prawidłowego i skrupulatnego zbilansowania danych wyjściowych przy użyciu PSM oraz kryteriów wyłączenia chorych, które uniemożliwiłyby wejście chorych do programu KOS-zawał (m.in. zgon wewnątrzszpitalny, skierowanie do OIT lub niezdolność do rehabilitacji). Choć badanie nie jest randomizowane, w chwili obecnej przeprowadzenie podobnego badania prospektywnie w sposób randomizowany byłoby niemożliwe ze względu na rozpowszechnienie programu. Można by również kwestionować kwestie etyczne przeprowadzanie takiego badania z randomizacją, znając lepsze rokowanie pacjentów w programie KOS-zawał.

## 11. WNIOSKI

- I. Program KOS-zawał jako połączenie wszystkich nowoczesnych i dostępnych metod – nowych inwazyjnych technik leczenia, pełnej rewaskularyzacji, rehabilitacji kardiologicznej, nowoczesnej farmakoterapii, poszpitalnych wizyt kontrolnych oraz łatwiejszego dostępu do usług dla pacjenta – poprawia długoterminowe (3-letnie) rokowanie pacjentów po zawałe mięśnia sercowego pod postacią zmniejszenia ryzyka zgonu i poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo- i mózgowo-naczyniowych.
- II. Efekt programu utrzymuje się do 3 lat po włączeniu chorych do programu, pomimo jego zakończenia po roku, co do tej pory nie było raportowane.
- III. Najlepszy efekt programu uzyskali chorzy z zawałem STEMI, wiekiem <65 lat, z niewydolnością serca, LVEF poniżej 30% oraz z migotaniem przedsionków.
- IV. Oprócz ewidentnej korzyści dla pacjenta, przedstawione dane mogą wskazywać na wysoką kosztoskrotywność programu KOS-zawał, na co wpływ oprócz zmniejszenia ilości dużych incydentów sercowo-naczyniowych ma również zmniejszenie ponownych hospitalizacji z powodu dekompensacji niewydolności serca. Dokładna ocena zostanie wykonana w osobnej pracy.
- V. Konieczna jest dłuższa obserwacja - pięcioletnia i dziesięcioletnia, aby ocenić efekty bardzo długoterminowe.

## 12. BIBLIOGRAFIA

1. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, i wsp. GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Dec 22;76(25):2982-3021. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2021 Apr 20;77(15):1958-1959.
2. Cierniak-Piotrowska M, Marciniak G, Stańczak J. Choroby układu krążenia: perspektywa kliniczna oraz zdrowia publicznego. W: Strzelecki Z, Szymborski J. Zachorowalność i umieralność na choroby układu krążenia a sytuacja demograficzna Polski. Rządowa Rada Ludnościowa. Warszawa 2015.
3. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, i wsp. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J.* 2016; 37(42): 3232–3245.
4. Hartley A, Marshall DC, Saliccioli JD, i wsp. Trends in Mortality From Ischemic Heart Disease and Cerebrovascular Disease in Europe: 1980 to 2009. *Circulation.* 2016; 133(20): 1916–1926.
5. Gale CP, Allan V, Cattle BA, i wsp. Trends in hospital treatments, including revascularisation, following acute myocardial infarction, 2003-2010: a multilevel and relative survival analysis for the National Institute for Cardiovascular Outcomes Research (NICOR). *Heart* 2014;100(7):582–9.
6. Ibanez B, James S, Agewall S, i wsp. Wytuczne ESC dotyczące postępowania w ostrym zawale serca z uniesieniem odcinka ST w 2017 roku [2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation.]. *Kardiol Pol.* 2018;76(2):229-313.
7. Gierlotka M, Zdrojewski T, Wojtyniak B, i wsp. Incidence, treatment, in-hospital mortality and one-year outcomes of acute myocardial infarction in Poland in 2009-2012- nationwide AMI-PL database. *Kardiol Pol.* 2015;73(3):142-58.
8. Zdrojewski T. Sukcesy i porażki w prewencji i terapii zawałów serca w Polsce. W: Strzelecki Z, Szymborski J. Zachorowalność i umieralność na choroby układu krążenia a sytuacja demograficzna Polski. Rządowa Rada Ludnościowa. Warszawa 2015.
9. Jankowski P, Gąsior M, Gierlotka M, i wsp. Opieka koordynowana po zawale serca. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [Coordinated care after myocardial infarction. The statement of the Polish Cardiac Society and the Agency for Health Technology Assessment and Tariff System]. *Kardiol Pol.* 2016;74(8):800-11.
10. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, i wsp. EUROASPIRE Investigators\*. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol.* 2019 May;26(8):824-835.

11. Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia. Departament Analiz i Innowacji. NFZ o zdrowiu. Choroba niedokrwienna serca. Warszawa, kwiecień 2020. ISBN: 978-83-956980-2-6.
12. Hudzik B, Szkodziński J. Profilaktyka wtórna choroby wieńcowej. *Choroby Serca i Naczyń* 2008;5(4):186-189.
13. Hou Y, Yue Y, Zhao M, i wsp. Prevalence and association of medication nonadherence with major adverse cardiovascular events in patients with myocardial infarction. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Nov;98(44):e17826.
14. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P i wsp. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation*, 2010; 121: 750–758.
15. Giannuzzi P, Temporelli PL, Marchioli R, i wsp. GOSPEL Investigators. Global secondary prevention strategies to limit event recurrence after myocardial infarction: results of the GOSPEL study, a multicenter, randomized controlled trial from the Italian Cardiac Rehabilitation Network. *Arch Intern Med*. 2008 Nov 10;168(20):2194-204.
16. Smith SC Jr, Benjamin EJ, Bonow RO, i wsp. World Heart Federation and the Preventive Cardiovascular Nurses Association. *AHA/ACCF Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients with Coronary and other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation*. *Circulation*. 2011 Nov 29;124(22):2458-73.
17. Nicholson B, Morse S, Lundgren T, i wsp.. Effect of depression on health behavior among myocardial infarction survivors in the United States. *Ment Health Clin*. 2020;10(4):222-231.
18. Collet JP, Thiele H, Barbato E, i wsp. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021 Apr 7;42(14):1289-1367.
19. Barnes M, Heywood AE, Mahimbo A, i wsp. Acute myocardial infarction and influenza: a meta-analysis of case-control studies. *Heart*. 2015 Nov;101(21):1738-47.
20. Kim YE, Huh K, Park YJ, i wsp. Association Between Vaccination and Acute Myocardial Infarction and Ischemic Stroke After COVID-19 Infection. *JAMA*. 2022 Sep 6;328(9):887-889.
21. Farooq V, Serruys PW, Garcia-Garcia HM, i wsp. The negative impact of incomplete angiographic revascularization on clinical outcomes and its association with total occlusions: the SYNTAX (Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jan 22;61(3):282-94.
22. Wald DS, Morris JK, Wald NJ, i wsp. PRAMI Investigators. Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013; 369(12): 1115–1123.

23. Gershlick AH, Khan JN, Kelly DJ, i wsp. Randomized trial of complete versus lesion-only revascularization in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for STEMI and multivessel disease: the CvLPRIT trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65(10): 963–972.
24. Engstrøm T, Kelbæk H, Helqvist S, i wsp. DANAMIPRIMULTI Investigators. Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3-PRIMULTI): An open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015; 386: 665–671.
25. Smits PC, Abdel-Wahab M, Neumann FJ, i wsp. Compare-Acute Investigators. Fractional flow reserve — guided multivessel angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2017; 376(13): 1234–1244.
26. Elgendy I, Mahmoud A, Kumbhani D, i wsp. Complete or culprit-only revascularization for patients with multivessel coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention: A pairwise and network meta-analysis of randomized trials. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2017; 10(4): 315–324.
27. Mehta SR, Wood DA, Storey RF, i wsp. Complete revascularization with multivessel PCI for myocardial infarction. *N Engl J Med* 2019;381(15):1411–21.
28. Wood DA, Cairns JA, Wang J, i wsp. Timing of staged nonculprit artery revascularization in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: COMPLETE trial. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74(22):2713–23.
29. Madsen S, Dias AH, Lauritsen KM, i wsp. Myocardial Viability Testing by Positron Emission Tomography: Basic Concepts, Mini-Review of the Literature and Experience From a Tertiary PET Center. *Semin Nucl Med*. 2020 May;50(3):248-259.
30. Kandolin RM, Wiefels CC, Mesquita CT, i wsp. The Current Role of Viability Imaging to Guide Revascularization and Therapy Decisions in Patients With Heart Failure and Reduced Left Ventricular Function. *Can J Cardiol*. 2019 Aug;35(8):1015-1029.
31. Rosner GF, Kirtane AJ, Genereux P, i wsp. Impact of the presence and extent of incomplete angiographic revascularization after percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes: the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy (ACUITY) trial. *Circulation*, 2012; 125: 2613–2620.
32. Heberden W. Commentaries on the history and cure of diseases. London: T Payne, 1802.
33. World Health Organization. Needs and Action Priorities in Cardiac Rehabilitation and Secondary Prevention in Patients with Coronary Heart Disease. WHO Regional Office for Europe; Geneva: 1993.
34. Piepoli MF, Corrà U, Benzer W, i wsp. Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010 Feb;17(1):1-17.

35. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, i wsp. ESC Scientific Document Group, 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J*. 2021 Sep 7;42(34):3227-3337.
36. Bush M, Kucharska-Newton A, Simpson RJ Jr, i wsp. Effect of Initiating Cardiac Rehabilitation After Myocardial Infarction on Subsequent Hospitalization in Older Adults. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2020 Mar;40(2):87-93.
37. Dalal HM, Doherty P, Taylor RS. Cardiac rehabilitation. *BMJ*. 2015 Sep 29;351:h5000.
38. Long L, Mordi IR, Bridges C, i wsp. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Jan 29;1(1):CD003331.
39. Perk J, De Backer G, Gohlke H, i wsp. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012 Jul;33(13):1635-701. Erratum in: *Eur Heart J*. 2012 Sep;33(17):2126.
40. Shields GE, Wells A, Doherty P, i wsp. Cost-effectiveness of cardiac rehabilitation: a systematic review. *Heart*. 2018 Sep;104(17):1403-1410.
41. Adabag AS, Therneau TM, Gersh BJ, i wsp. Sudden death after myocardial infarction. *JAMA*. 2008 Nov 5;300(17):2022-9.
42. Solomon SD, Zelenkofske S, McMurray JJ, i wsp. Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT) Investigators. Sudden death in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. *N Engl J Med*. 2005 Jun 23;352(25):2581-8.
43. Hess PL, Laird A, Edwards R, i wsp. Survival benefit of primary prevention implantable cardioverter-defibrillator therapy after myocardial infarction: does time to implant matter? A meta-analysis using patient-level data from 4 clinical trials. *Heart Rhythm*, 2013; 10: 828–835.
44. Barra S, Providência R, Tang A, i wsp. Importance of Implantable Cardioverter-Defibrillator Back-Up in Cardiac Resynchronization Therapy Recipients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2015 Nov 6;4(11):e002539.
45. Pokorney SD, Miller AL, Chen AY, i wsp. Reassessment of Cardiac Function and Implantable Cardioverter-Defibrillator Use Among Medicare Patients With Low Ejection Fraction After Myocardial Infarction. *Circulation*. 2017 Jan 3;135(1):38-47.



46. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, i wsp. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012 Oct;33(20):2551-67.
47. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, i wsp. Wytyczne ESC/EACTS dotyczące rewaskularyzacji mięśnia sercowego (2018). *Kardiologia Polska*. 2018; 76(12): 1585–1664.
48. Wita K, Kułach A, Wita M, i wsp. Managed Care after Acute Myocardial Infarction (KOS-zawał) reduces major adverse cardiovascular events by 45% in 3-month follow-up - single-center results of Poland's National Health Fund program of comprehensive post-myocardial infarction care. *Arch Med Sci*. 2019;16(3):551-558.
49. Gielerak G, Piotrowicz E, Krzesiński P, i wsp. The effects of cardiac rehabilitation on haemodynamic parameters measured by impedance cardiography in patients with heart failure. *Kardiologia Polska*. 2011;69(4):309-17.
50. Coats AJ, Adamopoulos S, Radaelli A, i wsp. Controlled trial of physical training in chronic heart failure. Exercise performance, hemodynamics, ventilation, and autonomic function. *Circulation* 1992;85:2119–31.
51. Kiilavuori K, Toivonen L, Naveri H, i wsp. Reversal of autonomic derangements by physical training in chronic heart failure assessed by heart rate variability. *Eur Heart J* 1995;16:490–5.
52. Klecha A, Kawecka-Jaszcz K, Bacior B, i wsp. Physical training in patients with chronic heart failure of ischemic origin: effect on exercise capacity and left ventricular remodeling. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14:85–91.
53. Conraads VM, Beckers P, Vaes J, i wsp. Combined endurance/resistance training reduces NTproBNP levels in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2004;25:1797–805.
54. Haddadzadeh MH, Maiya AG, Padmakumar R, i wsp. Effect of exercise-based cardiac rehabilitation on ejection fraction in coronary artery disease patients: a randomized controlled trial. *Heart Views*. 2011 Apr;12(2):51-7.
55. Florea VG, Rector TS, Anand IS, i wsp. Heart Failure With Improved Ejection Fraction: Clinical Characteristics, Correlates of Recovery, and Survival: Results From the Valsartan Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail*. 2016 Jul;9(7):e003123.
56. Wang S, Cheng S, Zhang Y, i wsp. Extent of Ejection Fraction Improvement After Revascularization Associated with Outcomes Among Patients with Ischemic Left Ventricular Dysfunction. *Int J Gen Med*. 2022;15:7219-7228
57. Wita K, Kułach A, Sikora J, i wsp. Managed Care after Acute Myocardial Infarction (MC-AMI) Reduces Total Mortality in 12-Month Follow-Up-Results from a Poland's National Health Fund Program of Comprehensive Post-MI Care-A Population-Wide Analysis. *J Clin Med*. 2020 Sep 30;9(10):3178.

58. Alba CO, Reyes JR, Escamez AP, i wsp. Long-term benefits of cardiac rehabilitation after incomplete percutaneous revascularization, *European Heart Journal*, Volume 42, Issue Supplement\_1, October 2021, ehab724.2682
59. Rechciński T, Kałowski M, Kasprzak JD, i wsp.. Beneficial effects of cardiac rehabilitation in patients with incomplete revascularization after primary coronary angioplasty. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2013 Dec;49(6):785-91.
60. Gąsior M. KOS-zawał czy efekty przerosły oczekiwania? *Gazeta Kongresowa. PTK* 2021:17-20.
61. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, i wsp. ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-3337.
62. Schubert J, Lindahl B, Melhus H, i wsp. 1. Low-density lipoprotein cholesterol reduction and statin intensity in myocardial infarction patients and major adverse outcomes: a Swedish nationwide cohort study. *Eur Heart J*. 2021;42(3):243-252.
63. Dyrbuś K, Gąsior M, Dudek D, i wsp. Leczenie zaburzeń lipidowych u chorych z przewlekłym zespołem wieńcowym i z ostrym zespołem wieńcowym. *Kardiologia Polska*. Vol 78, Supp. V (2020): Zeszyty Edukacyjne 5/2020; 98-132.
64. Nowowiejska-Wiewióra A, Wita K, Mędrala Z, i wsp. Dyslipidemia treatment and attainment of LDL-cholesterol treatment goals in patients participating in the Managed Care for Acute Myocardial Infarction Survivors program. *Kardiologia Polska*. 2023;81(4):359-365.
65. Wybraniec MT, Mizia-Stec K, Gąsior Z, i wsp. Long-term effects of the Managed Care After Acute Myocardial Infarction program: an update on a complete 1-year follow-up. *Kardiologia Polska*. 2020 May 25;78(5):458-460.
66. Jankowski P, Topór-Mądry R, Gąsior M, i wsp. Innovative Managed Care May Be Related to Improved Prognosis for Acute Myocardial Infarction Survivors. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2021 Aug;14(8):e007800.
67. Kułach A, Wilkosz K, Wybraniec M, i in. Managed Care after Acute Myocardial Infarction (MC-AMI) - Poland's nationwide program of comprehensive post-MI care improves prognosis in 2-year follow-up. A single high-volume center intention-to-treat analysis. *Kardiologia Polska*. 2023;81(2):123-131.
68. Kochar A, Chen AY, Sharma PP, i wsp. Long-Term Mortality of Older Patients With Acute Myocardial Infarction Treated in US Clinical Practice. *J Am Heart Assoc*. 2018 Jun 30;7(13):e007230.
69. Nadlacki B, Horton D, Hossain S, i wsp. Long term survival after acute myocardial infarction in Australia and New Zealand, 2009-2015: a population cohort study. *Med J Aust*. 2021 Jun;214(11):519-525.

70. Kim C, Choi I, Cho S, i wsp. Cardiac rehabilitation and 5-year mortality after acute myocardial infarction. Report from 11 tertiary hospitals in Korea (ETHIK Study). *Eur J Phys Rehabil Med*. 2020 Aug;56(4):489-495.
71. Plakht Y, Shiyovich A, Gilutz H. Predictors of long-term (10-year) mortality postmyocardial infarction: age-related differences. Soroka Acute Myocardial Infarction (SAMI) Project. *J Cardiol*. 2015 Mar;65(3):216-23.
72. Feusette P, Gierlotka M, Krajewska-Redelbach I, i wsp. Comprehensive coordinated care after myocardial infarction (KOS-Zawał): a patient's perspective. *Kardiol Pol*. 2019 May 24;77(5):568-570.
73. Witkowski A, Legutko J, Mitkowski P. Stanowisko PTK na temat raportu NFZ o chorobie niedokrwiennej serca. Nakłady na leczenie kardiologiczne spadają, śmiertelność z powodu chorób serca nadal jest największa. [https://ptkardio.pl/aktualnosci/521-stanowisko\\_ptk\\_na\\_temat\\_raportu\\_nfz\\_o\\_chorobie\\_niedokrwiennej\\_serca\\_naklady\\_na\\_leczenie\\_kardiologiczne\\_spadaja\\_smiertelnosc\\_z\\_powodu\\_chorob\\_serca\\_nadal\\_jest\\_najwieksza](https://ptkardio.pl/aktualnosci/521-stanowisko_ptk_na_temat_raportu_nfz_o_chorobie_niedokrwiennej_serca_naklady_na_leczenie_kardiologiczne_spadaja_smiertelnosc_z_powodu_chorob_serca_nadal_jest_najwieksza)

### **13. OPINIA KOMISJI BIOETYCZNEJ**

Założenia niniejszego badania zostały rozpatrzone na posiedzeniu Komisji Bioetycznej Beskidzkiej Izby Lekarskiej w Bielsku-Białej, które odbyło się dnia 5 listopada 2020 roku. Zgodnie z wydaną opinią – nr 2020/11/5/2 Komisja Bioetyczna podjęła decyzję o pozytywnym zaopiniowaniu pracy doktorskiej.