

Częstość występowania bólu stenokardialnego w trakcie terapii kłopidogrelem w zależności od postępowania terapeutycznego podjętego u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym

The stenocardial pain occurrence during clopidogrel therapy in the patients after acute coronary syndrome depending on the management

Jerzy Chudek¹, Adam Kowalczyk^{2,3}, Dariusz Kozłowski³

¹ Katedra i Zakład Patofizjologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

² Zakład Medycyny Rodzinnej, Gdański Uniwersytet Medyczny

³ II Klinika Chorób Serca, Akademia Medyczna, Gdańsk

Streszczenie

Wstęp. Kłopidogrel jest jednym z ważniejszych leków wchodzących w skład standardowego postępowania u chorych, którzy przebyli ostry zespół wieńcowy bez względu na tor postępowania terapeutycznego. Leczenie to jest obciążone nie tylko ryzykiem związanym z działaniami ubocznymi wynikającymi z budowy chemicznej, farmakodynamiki oraz farmakokinetyki leku, ale również wpływa na częstość wystąpienia bólu stenokardialnego.

Cel badania. Celem niniejszego badania była ocena częstości wystąpienia powyższego objawu u chorych poddanych wielomiesięcznej terapii kłopidogrelem oraz obserwacji lekarskiej w zależności od postępowania terapeutycznego w trakcie ostrego zespołu wieńcowego. **Material i metody.** W badaniu o charakterze ankietowym wzięło udział 3220 chorych (2002 mężczyzn i 1218 kobiet), leczonych preparatem kłopidogrelu (zarówno w przeszłości, jak i aktualnie) po przebyciu ostrego zespołu wieńcowego (OZW). **Wyniki.** 37,9% badanych przebyło OZW typu STEMI, a 62,1% typu NSTEMI, średnio przed 23±42 tygodniami. 7,2% badanych było leczonych zachowawczo, a u 2,4% zastosowano jedynie fibrynolizę. 90,4% chorych było leczonych zabiegowo, najczęściej chorzy byli kwalifikowani do zabiegów pierwotnej angioplastyki i stentowania. U 53,8% implantowano stent pokrywany (DES). 95,6% chorych poza preparatem kłopidogrelu otrzymywało równocześnie preparat kwasu acetylosalicylowego. Bóle stenokardialne występowały istotnie rzadziej ($p < 0,001$) u chorych po zabiegach angioplastyki (18,3%), w tym z implantacją stentu (16,2%), niż u pacjentów leczonych zachowawczo (32,8%), czy fibrynolitycznie (33,3%). **Wnioski.** W trakcie terapii kłopidogrelem u pacjentów, którzy przeszli zabieg angioplastyki z implantacją stentu, odnotowano najniższą częstość incydentów bólu stenokardialnego. *Geriatrics 2011; 5: 99-104.*

Słowa kluczowe: kłopidogrel, ostry zespół wieńcowy, PTCA, fibrynoliza, ból stenokardialny

Abstract

Introduction. Clopidogrel is one of the most significant medicaments used in the standard management in the patients after acute coronary syndrome despite the treatment method. This pharmacotherapy is afflicted not only by the side effects as the results of chemical structure, pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, but also the stenocardial pain occurrence. **Main goal of the study.** The main goal of this research was to assess the frequency of stenocardial pain incidence in the patients undergoing few months clopidogrel treatment and medical observation depending on the acute coronary syndrome management. **Material and methods.** In this questionnaire study 3220 patients were introduced (2002 males and 1218 females) treated with clopidogrel (now or in the past) after acute coronary syndrome (ACS). **Results.** 37.9% of questioned went through ACS-STEMI and 62.1% through

NSTEMI, in the average time interval of 23-42 weeks before. 7.2% of survey participants were treated non-invasively and 2.4% were went through fibrinolysis. 90.4% of patients were treated invasively, most commonly these patients were qualified to primary angioplasty and stenting. In 53.8% the covered stent (DES) was implanted. 95.6% of the patients along with clopidogrel received aspirin. Stenocardial pains occurred significantly less often ($p < 0,001$) in the patients after angioplasty procedure (18.3%), including stent implantation (16.2%), than in the patients treated non-invasively (32.8%) or with fibrinolysis (33.3%). **Conclusions.** The lowest incidence of stenocardial pain is observed in patients after angioplasty with stent implantation on clopidogrel treatment. *Geriatrics 2011; 5: 99-104.*

Keywords: clopidogrel, acute coronary syndrome, PTCA, fibrinolysis, stenocardial pain

Wstęp

Zwyczajowo przyjmuje się, iż ból stenokardialny jest wywołany chorobą niedokrwinną serca, choć przyczyn może być wiele więcej. Sam charakter dolegliwości bywa dość zróżnicowany, może mieć postać bólu, dławienia, pieczenia, ucisku lub ciężaru za mostkiem. U pacjentów w trakcie takiego incydentu można zaobserwować dodatni objaw Levina, czyli lokalizowanie bólu przy pomocy zaciśniętej pięści w okolicy mostka [1]. Cechą typową jest również promieniowanie do szyi, lewego barku i ramienia. Czynniki wywołujące mogą być: wysiłek fizyczny, emocje, posiłek lub nagła zmiana temperatury otoczenia. Ból stenokardialny, ze względu na swój charakter oraz implikacje medyczne, jest odbierany przez pacjentów w sposób wyjątkowo negatywny i ma ogromny wpływ na stan psychiczny i fizyczny chorych. Badanie COURAGE udowodniło, że inwazyjne postępowanie (implantacja stentu) u osób ze stabilną chorobą wieńcową w porównaniu do optymalnej terapii nieinwazyjnej nie daje żadnych dodatkowych korzyści [2]. Badanie zostało przeprowadzone z udziałem 2287 pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową losowo przydzielonych do dwóch grup, a punktem końcowym był zgon z jakiegokolwiek przyczyny lub zawał mięśnia sercowego w czasie prawie pięcioletniej obserwacji. Punktem drugorzędym była hospitalizacja z powodu ostrego zespołu wieńcowego lub udaru mózgu. Zarówno pod względem pierwotnego, jak i wtórnego punktu końcowego nie zaobserwowano różnic w częstości występowania. Dodatkowo badacze uchwycili różnicę pomiędzy częstością incydentu bólu stenokardialnego powyżej trzeciego roku trwania badania. W grupie pacjentów leczonych inwazyjnie 74% nie zgłaszało dolegliwości bólowych, w porównaniu do 72% w grupie leczonych zachowawczo.

Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) z roku 2009 [3] dotyczącymi

postępowania w przypadku zawału serca z uniesieniem odcinka ST pacjenci, jeśli tylko nie istnieją przeciwwskazania, powinni otrzymywać kwas acetylosalicylowy, pochodną tienopirydyny (np. klopidogrel) oraz heparynę lub biwalirudynę, jeśli ma być przeprowadzona pierwotna plastyka tętnic wieńcowych, lub enoksaparynę/heparynę, jeśli zostanie podjęta decyzja o leczeniu fibrynolitycznym. W przeciwieństwie do aspiryny, beta-blokera, inhibitora konwertazy angiotensyny czy też statyn, pochodne tienopirydyny nie powinny być stosowane do końca życia, a jedynie przez pewien okres, zależny od podjętej procedury medycznej w czasie trwania ostrego zespołu wieńcowego.

W wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z roku 2010 dotyczących rewaskularyzacji mięśnia sercowego zawarte są szczegółowe dane na temat podwójnej terapii przeciwplatekowej (DAPT), w ramach której stosuje się połączenie 300 mg aspiryny i 300 mg klopidogrelu co najmniej na 6 h przed procedurą rewaskularyzacji [4]. W przypadku braku powyższej możliwości stosuje się wysoką dawkę 600 mg klopidogrelu co najmniej 6 h przed procedurą. Wyższa dawka zwiększa skuteczność, mimo krótszego odstępu czasowego. W przypadku ostrego zespołu wieńcowego bez uniesienia odcinka ST stosuje się dawkę wysycającą 600 mg klopidogrelu i następnie kontynuuje leczenie w dawce 75 mg na dobę. Mimo wysokiej dawki zachowany jest podobny profil bezpieczeństwa, a ryzyko incydentu krwawienia nie wzrasta znacząco [5]. W przypadku ostrego zespołu wieńcowego z uniesieniem odcinka ST stosuje się takie same dawki i schemat podawania klopidogrelu przez 7-14 dni po incydencie niedokrwienia. Obecne standardy określają czas trwania podwójnej terapii przeciwplatekowej. Ze względu na znaczący wzrost ryzyka utworzenia zakrzepu po implantacji stentu typu BMS czas ten wynosi 1 miesiąc [6]. Jeśli natomiast doszło do implantacji stentu powlekanego typu DES, czas trwania terapii powinien

być wydłużony nawet do 12 miesięcy [7]. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi każdy pacjent, który przeszedł ostry zespół wieńcowy, bez względu na strategię rewaskularyzacyjną, powinien kontynuować tego typu terapię przez 12 miesięcy. Dane dotyczące leczenia takiej populacji rzeczywiście potwierdzają zmniejszoną liczbę incydentów zakrzepowo-zatorowych, w czasie stosowania DAPT zwiększa się znacznie ilość powikłań pod postacią krwawienia [8]. Racjonalnym wydaje się stosowanie tego schematu przez okres 6 miesięcy, jako że w pozostałych miesiącach, pomimo leczenia, częstość incydentów zakrzepowo-zatorowych nie zmieniała się, a ilość powikłań znacząco rosła. Potrójna terapia składająca się z aspiryny, klopidogrelu i antagonisty witaminy K powinna być stosowana tylko u wybranej grupy chorych z wyjątkowo wysokim ryzykiem zakrzepu/zatoru wg skali CHA₂DS₂Vasc i przez najkrótszy możliwy czas, np. 1 miesiąc [9]. Kwestia monitorowania pacjentów poddanych DAPT również pozostaje niejasna. Indywidualizacja dawkowania leków w trakcie DAPT i terapii potrójnej nie przynosi spodziewanych korzyści i nie wpływa znacząco na ilość powikłań.

Pomimo wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania skojarzonej terapii przeciwplatek, oraz obecnie ustalonych kryteriów czasu trwania w zależności od postępowania terapeutycznego wciąż trwają dyskusje na temat ram czasowych DAPT w celu optymalizacji leczenia i zmniejszenia działań niepożądanych.

Celem niniejszego badania była ocena częstości występowania bólów stenokardialnych u chorych poddawanych wielomiesięcznej terapii klopidogrelem w zależności od postępowania terapeutycznego w trakcie ostrego zespołu wieńcowego.

Pacjenci i metodyka

W badaniu o charakterze ankietowym wzięło udział 321 lekarzy: 130 internistów, 101 kardiologów i 90 lekarzy rodzinnych prowadzących leczenie pacjentów po przebyciu ostrego zespołu wieńcowego. Do udziału w badaniu zaproszono 3220 chorych, leczonych preparatem klopidogrelu (zarówno w przeszłości, jak i aktualnie) po przebyciu ostrego zespołu wieńcowym (OZW). Jedynym kryterium włączenia do badania było prowadzenie leczenia przeciwplatekowego po przebyciu OZW; nie było kryteriów wyłączenia.

Formularz ankiety obejmował dane demograficzne (płeć, wiek, miejsce zamieszkania, wykształcenie),

antropometryczne (masa ciała, wzrost), wartość pomiaru ciśnienia tętniczego, wywiad dotyczący palenia papierosów przed OZW, jak i aktualnie, charakterystykę OZW (typ, zastosowaną metodę leczenia, typ implantowanego stentu), dane dotyczące prowadzonego po OZW leczenia przeciwplatekowego, chorób współistniejących (nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, marskość wątroby, choroba wrzodowa, astma oskrzelowa i przewlekła obturacyjna choroba płuc, miażdżyca kończyn dolnych, łagodny rozrost prostaty, przewlekła choroba nerek, dna moczanowa), stosowanych grup leków kardiologicznych.

W trakcie kolejnych 2 wizyt, w odstępach około 2-miesięcznych raportowano hospitalizacje, procedury rewaskularyzacyjne, zmiany terapii przeciwplatekowej, w tym przyczyny przerwania terapii preparatem klopidogrelu, oraz aktualną farmakoterapię kardiologiczną. W oparciu o masę ciała i wzrost wyliczono BMI. Zgodnie z powszechnie uznanym kryterium BMI nadwagę i otyłość rozpoznawano przy wartościach wynoszących odpowiednio: 25-30 kg/m² i ≥ 30 kg/m².

Przeprowadzono analizę struktury zamieszkania, wykształcenia, stanu odżywienia, chorób towarzyszących, typów ostrych zespołów wieńcowych, zastosowanych metod leczenia, typów i liczby implantowanych stentów u poszczególnych pacjentów.

Analiza statystyczna

Analizę statystyczną wykonano korzystając z programu STATISTICA 8,0 PL. Wyniki przedstawiono jako wartości odsetkowe lub średnie z odchyleniami standardowymi. Dla porównania grup zastosowano test χ^2 , test χ^2 dla trendu. Za znamienne przyjęto wartość $p < 0,05$.

Wyniki

Charakterystyka badanej grupy

Badaną grupę chorych leczonych klopidogrelem po przebyciu ostrym zespole wieńcowym (OZW) stanowiło 3220 pacjentów: 2002 mężczyzn i 1218 kobiet (tabela 1).

Obserwowano nadreprezentatywność ludności miejskiej (81,6%) oraz osób z wyższym wykształceniem (27,1%) wobec danych GUS. 29,1% badanych było otyłych. Czynnici palacze stanowili 18,3%, jednak przed przebyciem OZW palili aż 54,8% badanych. Po przebyciu OZW 66,8% mężczyzn i 73,0% kobiet zerwało z nałogiem palenia. 37,9% badanych przeżyło OZW

typu STEMI, a 62,1% typu NSTEMI. 7,2% badanych było leczonych zachowawczo, u 2,4% wykonano jedynie fibrynolizę. 90,4% chorych było leczonych zabiegowo, najczęściej chorzy byli kwalifikowani do pierwotnej angioplastyki i stentowania. U 53,8% implantowano stent pokrywany (DES). Od przebycia OZW upłynęło średnio 23 ± 42 tygodni.

Tabela 1. Choroby towarzyszące w badanej grupie chorych leczonych kłopidogrelem po przebyciu ostrego zespołu wieńcowego (N = 3.220)

Nadciśnienie tętnicze [n(%)]	2846 (88,4%)
Miażdżyca kończyn dolnych [n(%)]	487 (15,1%)
Po udarze [n(%)]	246 (7,6%)
Cukrzyca [n(%)]	1223 (38,0%)
Choroba wrzodowa [n(%)]	444 (13,8%)
Marskość wątroby [n(%)]	29 (0,9%)
Przewlekła choroba nerek [n(%)]	165 (5,1%)
Łagodny rozrost prostaty [n(%)]	476 (23,8%)*
Astma oskrzelowa [n(%)]	74 (2,3%)
Przewlekła obturacyjna choroba płuc [n(%)]	308 (9,6%)
Dna moczanowa [n(%)]	198 (6,1%)

*dotyczy mężczyzn

Choroby towarzyszące raportowano u 95,7% badanych (tabela 1). Nadciśnienie tętnicze rozpoznano u 88,4% badanych, cukrzycę u 38,0%. Chorobę wrzodową w wywiadzie raportowano u 13,8% badanych.

Tabela 2. Adherencja terapeutyczna w zakresie leków stosowanych w badanej grupie chorych po przebyciu ostrego zespołu wieńcowego oceniana w grupie chorych, którzy zakończyli obserwację (N = 3.102)

	Druga wizyta	Trzecia wizyta
Leki przeciwplatekcyjne		
Kłopidogrel [%]	97,4	95,3
Kwas acetylosalicylowy [%]	96,2	95,3
Tiklopidyna [%]	47,4	44,7
Leki przeciwkrzepliwne [n%]	89,1	82,6
Heparyna drobnocząsteczkowa [%]	57,1	28,6
Leki kardiologiczne		
Inhibitor konwertazy angiotensyny [%]	97,8	97,4
Sartany [%]	93,5	84,7
β-adrenolityki [%]	94,2	94,8
Diuretyki [%]	94,2	92,7
Nitraty [%]	82,0	73,0
Antagoniści kanałów wapniowych [%]	89,4	90,6
Preparaty hipolipemizujące		
Statyny [%]	98,3	97,5
Fibraty [%]	79,1	74,6

Na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP) lub astmę cierpiało 11,9% chorych. U 23,8% mężczyzn rozpoznano łagodny rozrost prostaty. 88,1% badanych otrzymywało β-adrenolityk, w tym 282 z przewlekłymi chorobami oskrzeli (75,4%). 95,1% badanych otrzymywało lek hamujący aktywność układu renina-angiotensyna. Leki moczopędne otrzymywało 46,0% chorych. Statyny otrzymywało 90,4% badanych, 7,0% fibraty. Skojarzone leczenie hipolipemizujące otrzymywało 4,7% pacjentów.

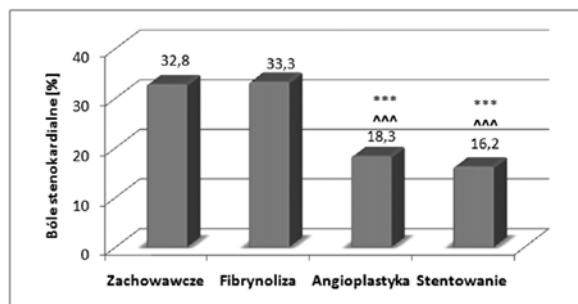
■ Leczenie przeciwplatekcyjne

Najczęściej (98,5% badanych) stosowaną dawką preparatu kłopidogrelu była dawka 75 mg/dobę. Większe dawki otrzymywało 1,5% pacjentów. 95,6% chorych otrzymywało równocześnie preparat kwasu acetylosalicylowego, najczęściej (78,3%) w dawce 75 mg/dobę. Ponadto 2,5% badanych otrzymywało również preparat tiklopidyny (11,3% nieotrzymujących i 0,9% otrzymujących preparaty kwasu acetylosalicylowego). Ponadto 2,9% chorych otrzymywało terapię przeciwkrzepliwą (acenokumarol lub warfaryna) i 0,4% badanych preparaty heparyn drobnocząsteczkowych.

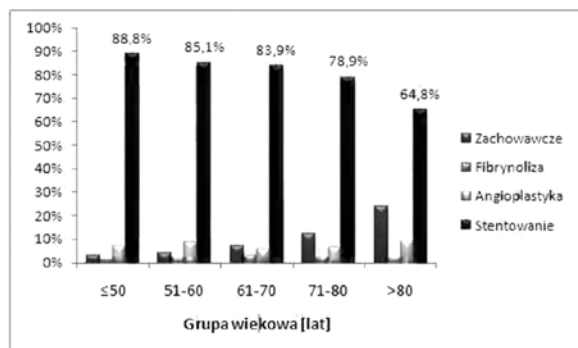
■ Adherencja do prowadzonego leczenia

Na pierwszą wizytę kontrolną zgłosiło się 3182 (98,8%) badanych, a na drugą 3102 (96,3%). W okresie obserwacji zmarło 18 pacjentów (0,6%), losy 53 (3,6%) były nieznane. Stopień stosowania się pacjentów do

zaleceń lekarskich wynosił dla kłopidogrelu 95,3% i był podobny do adherencji do preparatów kwasu acetylosalicylowego (tabela 2). Wysoką adherencję obserwowano dla inhibitorów konwertazy angiotensyny (97,4%), β -adrenolityków (94,8%) i statyn (97,5%).



Rycina 1. Porównanie częstości występowania bólów stenokardialnych u chorych leczonych preparatami kłopidogrelu po przebyciu ostrego zespołu wieńcowego w zależności od zastosowanej metody terapii (zgłaszanych w trakcie 1 wizyty). Znamienność statystyczną podano względem leczenia zachowawczego: *** $p < 0,001$ i względem leczenia fibrynolitycznego $^{^^^}p < 0,001$.



Rycina 2. Porównanie częstości zastosowanych metod terapii w zależności od wieku pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (χ^2 dla trendu $< 0,001$)

■ Bóle stenokardialne

Bóle stenokardialne występowały u 32,8% leczonych zachowawczo, 33,3% leczonych fibrynolitycznie, 18,3% po zabiegach angioplastyki oraz 16,2% pacjentów po implantacji stentu. Częstość bólów była istotnie

statystycznie niższa u pacjentów po zabiegach angioplastyki i po implantacji stentu ($p < 0,001$) (rycina 1). Metody zachowawcze częściej oferowano pacjentom w wieku ponad 70 lat (rycina 2).

Dyskusja

W niniejszym badaniu wykazano, że leczenie zachowawcze i fibrynolityczne ostrego zespołu wieńcowego z jednoczesową terapią kłopidogrelem wiąże się z częstszym występowaniem dolegliwości stenokardialnych w porównaniu z leczeniem inwazyjnym. Zabiegi pierwotnej angioplastyki tętnic wieńcowych u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego poprawiają przeżycie, ograniczają obszar martwicy mięśnia sercowego i pozwalają na utrzymanie lepszej czynności lewej komory. W ocenianej grupie chorych, pierwotne zabiegi przezskórnej angioplastyki podjęto aż u 89,1% badanych. W ostatnich latach ukazały się liczne publikacje dotyczące częstości występowania bólu stenokardialnego w zależności od wieku po przebyciu ostrego zespołu wieńcowego. Badania te wskazują, że największą korzyść odnoszą pacjenci po 80 r.ż. [10]. Z drugiej jednak strony, osoby w wieku podeszłym są rzadziej kwalifikowane do zabiegów pierwotnej rewaskularyzacji. W prezentowanym badaniu implantację stentu podjęto u 64,8% chorych z OZW po 80 r.ż., co stanowi relatywnie bardzo wysoki odsetek leczonych w tym wieku.

Niniejsze badanie ma liczne ograniczenia. Ocenę dolegliwości zgłaszanych przez pacjentów prowadzono w różnych okresach po przebyciu OZW, co powoduje znaczną heterogenność badanej grupy. Należy również założyć, że wybór zastosowanej metody leczenia był uwarunkowany stanem klinicznym, a tym samym grupy chorych mogą nie być porównywalne. Badanie nie pozwala również na precyzyjną ocenę wpływu leczenia samym kłopidogrelem w zależności od podjętej terapii w czasie ostrego zespołu wieńcowego na dolegliwości bólowe, ponieważ wszyscy uczestnicy badania otrzymali schemat leczenia oparty na tym leku, i jedyną różnicą był okres jego stosowania.

Wnioski

W trakcie terapii kłopidogrelem u pacjentów, którzy przeszli zabieg angioplastyki z implantacją stentu, odnotowano najniższą częstość incydentów bólu stenokardialnego.

Adres do korespondencji:

Jerzy Chudek

Katedra i Zakład Patofizjologii

Śląski Uniwersytet Medyczny

ul. Medyków 18, 40-752 Katowice

☎ (+48) 32 25 26 091

✉ chj@poczta.fm

Konflikt interesów / Conflict of interest

Badanie Obserwacyjne zrealizowano w ramach projektu badawczego firmy Europharma M. Rachtan Sp. z o.o. wspieranego grantem naukowym firmy EGIS Polska Sp. z o.o.

Piśmiennictwo

1. Edmondstone WM. Cardiac chest pain: does body language help the diagnosis? *BMJ* 311:1660-1.
2. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. for the COURAGE Trial Research Group. Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503-16.
3. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. Practical guidelines - Acute Myocardial Infarction in patients presenting with ST-segment elevation (Management of), 2008.
4. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Practical guidelines - Guidelines on myocardial revascularization, 2010.
5. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Fox KA, Granger CB, et al. Design and rationale of CURRENT-OASIS 7: a randomized, 2 × 2 factorial trial evaluating optimal dosing strategies for clopidogrel and aspirin in patients with ST and non-ST-elevation acute coronary syndromes managed with an early invasive strategy". *Am Heart J* 2008;156:1080-8.
6. Svilaas T, van der Horst IC, Zijlstra F. A quantitative estimate of bare-metal stenting compared with balloon angioplasty in patients with acute myocardial infarction: angiographic measures in relation to clinical outcome. *Heart* 2007;93:792-800.
7. Brar SS, Leon MB, Stone GW, Mehran R, Moses JW, Brar SK, et al. Use of drug-eluting stents in acute myocardial infarction: a systematic review and metaanalysis. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1677-89.
8. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, Abrecht L, Vaina S, Morger C, et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet* 2007;369:667-78.
9. Lee SW, Park S-W, Hong M-K, Kim Y-H, Lee B-K, Song J-M, et al. Triple Versus Dual Antiplatelet Therapy After Coronary Stenting - Impact on Stent Thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1833-7. doi:10.1016/j.jacc.2005.07.048 .
10. Li R, Yan BP, Dong M, Zhang Q, Yip GW, Chan CP, et al. Quality of life after percutaneous coronary intervention in the elderly with acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 2010 Oct 19. [Epub ahead of print].