

Η μέθοδος εκτίμησης του κινδύνου κατά TIMI (TIMI Risk Score) και η προγνωστική της σημασία στα οξεία ισχαιμικά σύνδρομα χωρίς ανάρταση του ST διαστήματος

I. Βογιατζής, Θ. Καραμήτσος, Ε. Καμπίτση, Μ. Καχριμανίδου, Δ. Σαμανίδης, Π. Προδρομίδης
Καρδιολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Βέροιας

Περίληψη

Εισαγωγή. Οι ασθενείς με οξεία ισχαιμικά σύνδρομα (ασταθής στηθάγχη – non Q έμφραγμα του μυοκαρδίου) εμφανίζουν ένα ευρύ φάσμα κινδύνου για θάνατο ή νέα καρδιακά επεισόδια. Έτσι είναι χρήσιμη η εφαρμογή ενός συστήματος εκτίμησης του κινδύνου, εύκολο στη χρήση τη στιγμή της εισαγωγής στο Νοσοκομείο, που να κατατάσσει τους ασθενείς ανάλογα με τον κίνδυνο, ώστε να ληφθούν αποφάσεις για την περαιτέρω διαγνωστική και θεραπευτική τους αντιμετώπιση. **Σκοπός** της εργασίας είναι η κλινική εφαρμογή του TIMI risk score και η κλινική του σημασία στην πρόγνωση και κατάταξη, ανάλογα με τον κίνδυνο, ασθενών με οξεία ισχαιμικά σύνδρομα χωρίς ανάρταση του ST στην καθημερινή κλινική πρακτική.

Υλικό και Μέθοδοι. Μελετήθηκαν 380 ασθενείς (295 με ασταθής στηθάγχη – 85 με non Q έμφραγμα του μυοκαρδίου / μέσης ηλικίας $65,7 \pm 18,73$ χρόνων) που προσήλθαν στο Νοσοκομείο με οξύ ισχαιμικό επεισόδιο. Το TIMI risk score για καθένα ασθενή υπολογίστηκε σαν το άθροισμα 7 παραγόντων χαρακτηριστικών τη στιγμή της εισαγωγής, που βαθμολογήθηκαν το καθένα με 1 βαθμό (ηλικία ≥ 65 χρόνων, ≥ 3 παραγόντων κινδύνου για στεφανιαία νόσο, ιστορικό στεφανιαίας νόσου, πρόσφατο επεισόδιο στηθάγχης, μεταβολή του ST ≥ 0.5 mm στο ΗΚΓ εισαγωγής, αυξημένα καρδιακά ένζυμα, προηγούμενη χρήση ασπιρίνης). Στη συνέχεια μελετήθηκαν η επίπτωση θανάτου και επιπλοκών (έμφραγμα διατοχωματικό, στηθάγχη, επανααιμάτωση) στις 30 ημέρες και η συσχέτιση με το TIMI risk score.

Αποτελέσματα. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων καρδιακών συμβαμάτων αυξήθηκε σημαντικά με την αύξηση του TIMI risk score. Συγκεκριμένα παρατηρήθηκαν: 1 ασθενής (0,64%) με TIMI risk score 0 / 1, 4 ασθενείς (8,4%) με 2, 14 ασθενείς (8,48%) με 3, 18 ασθενείς 10,9% με 4, 35 ασθενείς (21,2%) με 5, 39 ασθενείς (23,64%) με 6 και 54 ασθενείς (32,72%) με TIMI risk score 7 ($p=0.04$ με τη δοκιμασία χ^2). Επίσης παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση του TIMI risk score με το γυναικείο φύλο ($p=0.05$ με τη δοκιμασία χ^2), ενώ δεν υπήρξε καμία συσχέτιση με παράγοντες του βιοχημικού profile των ασθενών (λιπίδια, ινωδογόνο, CRP).

Συμπέρασμα. Το TIMI risk score είναι ένα απλό προγνωστικό σχήμα που εφαρμόζεται εύκολα και κατατάσσει τους ασθενείς με οξεία ισχαιμικά σύνδρομα, ανάλογα με τον κίνδυνο για μείζονα καρδιακά συμβάματα και αποτελεί ένα καλό οδηγό για τη λήψη αποφάσεων στη θεραπευτική προσέγγιση του κάθε ασθενούς. *Ιπποκράτεια 2005, 9 (2): 80-86*

Abstract. Vogiatzis I, Karamitsos T, Kambitsi E, Kachrimanidou M, Samanidis D, Prodromidis P. *The TIMI risk score and its prognostic implication to acute coronary syndromes.*

Background: Patients with Unstable Angina / Non ST segment elevation myocardial infarction (UA / NSTEMI) present a wide spectrum of risk for death and new cardiac ischemic events. It is useful to develop a simple risk score, easily calculated at patient presentation, with broad applicability, to identify patients at risk and with different responses to treatments for UA / NSTEMI. The aim of the study is to examine the clinical application of TIMI Risk Score and its prognostic significance to risk stratification of patients with acute coronary syndromes (UA / NSTEMI).

Methods. 380 patients (295 patients with UA and 85 patients with NSTEMI) were studied (mean age $65,7 \pm 18,73$ years). Timi Risk Score was achieved for each patient using the summation of seven variables (value of 1 when the variable was present at patient admission) : age ≥ 65 years, at least 3 factors for coronary artery disease, prior history of coronary artery disease, at least 2 anginal events in prior 24 hours, ST segment deviation on electrocardiogram at presentation, elevated cardiac markers and use of aspirin in prior 7 days. End points were all cause mortality and complications (new or recurrent MI, ischemia, urgent revascularization) through 30 days and the relationship with TIMI Risk score.

Results. Event rates increased significantly as the TIMI Risk Score increased : 0,64% for Score 0/1, 8,4% for Score 2, 8,48 for Score 3, 10,9% for Score 4, 21,2% for Score 5, 23,64% for Score 6 and 32,72% for TIMI risk score 7 ($p=0.04$ by χ^2). There was a significant interaction between TIMI Risk Score with female gender ($p=0.05$) and no interaction with biochemical factors as lipids, fibrinogen, CRP.

Conclusion. In patients with UA / NSTEMI the TIMI Risk Score is a simple prognostic scheme that categorizes a patients' risk of death and cardiac events and provides a basis for therapeutic decision making. *Hippokratia* 2005, 9 (2): 80-86

Λέξεις κλειδιά: στεφανιαία νόσος, οξεία ισχαιμικά σύνδρομα, ασταθής στηθάγχη, έμφραγμα μυοκαρδίου, ταξινόμηση κινδύνου κατά TIMI.

Key Words: coronary artery disease, acute coronary syndromes, unstable angina, non ST elevation myocardial infarction, risk stratification, TIMI risk score.

Υπεύθυνος αλληλογραφίας: Ι. Βογιατζής, Στουγιαννάκη 3α-Πανόραμα, 552 36 Θεσσαλονίκη, e-mail: gianaris@hol.gr

Corresponding author: Vogiatzis I, 3a Stougiannaki str, Panorama, 552 36, Thessaloniki, Greece, e-mail: gianaris@hol.gr

Οι ασθενείς με οξεία ισχαιμικά σύνδρομα χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος (ασταθής στηθάγχη – non Q έμφραγμα του μυοκαρδίου) αποτελούν έναν ανομοιογενή πληθυσμό με μεγάλη ετερογένεια σε ότι αφορά τον κίνδυνο θανάτου και οξέων ανεπιθύμητων καρδιακών συμβαμάτων, τόσο στην ενδονοσοκομειακή περίοδο όσο και μετά την έξοδό τους από το νοσοκομείο¹. Εκτιμώνται σε περίπου 1,4 εκατομμύρια εισαγωγές το χρόνο στις ΗΠΑ και 2-2,5 εκατομμύρια σε όλο τον κόσμο². Δεδομένης της ετερογένειας αυτής θα ήταν ιδιαίτερα χρήσιμο να καθοριστούν προγνωστικοί δείκτες μειζόνων ανεπιθύμητων καρδιακών συμβαμάτων στους ασθενείς αυτούς. Στο παρελθόν έγιναν προσπάθειες υπολογισμού του κινδύνου των ασθενών με οξεία ισχαιμικά σύνδρομα χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος, οι οποίες, όμως, κυρίως εστιάζονταν σε μεμονωμένες μεταβλητές όπως οι ηλεκτροκαρδιογραφικές διαταραχές³ ή τα αυξημένα καρδιακά ένζυμα⁴. Η γνώση των κινδύνων και η πρόγνωση των ασθενών αυτών είναι χρήσιμη, όχι μόνο για την απόφαση εισαγωγής τους στη Στεφανιαία Μονάδα αλλά, επιπλέον, για το σχεδιασμό της θεραπείας, την εκτίμηση ποιου ασθενείς θα ωφεληθούν από αυτή και την ενημέρωση των συγγενών⁵. Η θεραπεία αυτή είναι αποτελεσματική αλλά ιδιαίτερα ακριβή και μερικές φορές συνοδεύεται από ανεπιθύμητες ενέργειες (αναστολές υποδοξέων γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa)⁶.

Αν και η εκτίμηση μεμονωμένων μεταβλητών μπορεί να οδηγήσει στην εξαγωγή χρήσιμων συμπερασμάτων, η μεγάλη ανομοιογένεια που χαρακτηρίζει τους ασθενείς αυτούς επιβάλλει τη χρησιμοποίηση μιας πολυπαραγοντικής προγνωστικής μεθόδου για την πρόβλεψη μελλοντικών συμβαμάτων. Μία τέτοια μέθοδος είναι το σκορ κινδύνου TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction risk score) το οποίο σχεδιάστηκε προκειμένου να μπορεί εύκολα ο κλινικός ιατρός να ταξινομήσει τους ασθενείς με βάση απλά και εύκολα συλλεγόμενα στοιχεία από το αρχικό ιστορικό, το ηλεκτροκαρδιογράφημα εισαγωγής και τα καρδιακά ένζυμα. Συγκεκριμένα το TIMI risk score είναι το άθροισμα 7 παρόντων χαρακτηριστικών τη στιγμή της εισαγωγής, που βαθμολογείται το καθένα με 1 βαθμό (ηλικία \geq 65 χρόνων, \geq 3 παράγοντες κινδύνου για Στεφανιαία Νόσο, ιστορικό Στεφανιαίας Νόσου, πρόσφατο επεισό-

διο στηθάγχης, μεταβολή του ST \geq 0,5 mm στο ΗΚΓ εισαγωγής, αυξημένα καρδιακά ένζυμα, προηγούμενη χρήση ασπιρίνης). Το πλεονέκτημα της μεθόδου είναι η ευκολία υπολογισμού του στο κρεβάτι του ασθενούς⁷.

Το σκορ κινδύνου TIMI έχει ήδη εφαρμοστεί και αποδείχθηκε η αποτελεσματικότητά του σε αρκετές μελέτες^{8,9}. Παρόλα αυτά, επειδή οι κλινικές μελέτες για τα οξεία ισχαιμικά σύνδρομα χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος συνήθως επιλέγουν ασθενείς υψηλού κινδύνου με ηλεκτροκαρδιογραφικές διαταραχές ή και αυξημένα καρδιακά ένζυμα, υπάρχουν αμφιβολίες κατά πόσο το σκορ κινδύνου TIMI έχει ισχύ αν εφαρμοστεί σε μη επιλεγμένο πληθυσμό ασθενών, αντιπροσωπευτικό της καθημερινής κλινικής πράξης.

Ο σκοπός της μελέτης αυτής ήταν η εφαρμογή του σκορ κινδύνου TIMI σε έναν μη επιλεγμένο αριθμό ασθενών με ασταθή στηθάγχη/non-Q έμφραγμα του μυοκαρδίου και η κλινική του αξιοπιστία στην πρόγνωση και κατάταξη ανάλογα με τον κίνδυνο των ασθενών αυτών, στην καθημερινή κλινική πρακτική ενός νομαρχιακού νοσοκομείου.

Υλικό - Μέθοδοι

Μελετήθηκαν προοπτικά 380 ασθενείς (295 με ασταθή στηθάγχη – 85 με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος / μέσης ηλικίας $65,7 \pm 18,73$ ετών) οι οποίοι νοσηλεύτηκαν στην στεφανιαία μονάδα της καρδιολογικής κλινικής με τη διάγνωση οξέος στεφανιαίου συνδρόμου. Κριτήρια εισαγωγής στην μελέτη ήταν η ύπαρξη παρατεταμένου άλγους ισχαιμικού χαρακτήρα ή επαναλαμβανόμενων στηθαγχικών επεισοδίων (σε ηρεμία ή ελαχίστη κόπωση), διάρκειας > 10 min, εντός των τελευταίων 24 ωρών από την εισαγωγή. Πρόσθετα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη ήταν η ύπαρξη ενός από τα παρακάτω: παροδική ανάσπαση του ST ή επίμονη κατάσπαση του ST $\geq 0,05$ mV ή αναστροφή του κύματος T (> 1 mm), αποδεδειγμένο ιστορικό στεφανιαίας νόσου ή αύξηση των καρδιακών ενζύμων. Οι ασθενείς αποκλείονταν από την μελέτη αν παρουσίαζαν επίμονη ανάσπαση του ST διαστήματος στα ηλεκτροκαρδιογραφήματα εισαγωγής ή αν ο πόνος παρουσίαζε χαρακτηριστικά περικαρδίτιδας ή αορτικού διαχωρισμού.

Η εφαρμογή και ο υπολογισμός του σκορ κινδύνου

TIMI έγινε με τον τρόπο που έχει καθοριστεί από τους Antman και συν⁷. Επισημαίνεται ότι όπως και σε άλλη πρόσφατη μελέτη⁸ έγινε αντικατάσταση του κριτηρίου που αναφέρονταν στην ύπαρξη προηγούμενης αγγειογραφικά διαπιστωμένης σημαντικής στένωσης, με το κριτήριο του ιστορικού προηγούμενου εμφράγματος ή αγγειοπλαστικής ή αορτοστεφανιαίας παράκαμψης που μπορεί πιο εύκολα να διαπιστωθεί στην καθημερινή πρακτική κατά τη στιγμή της εισαγωγής και αποτελεί ένδειξη προϋπάρχουσας σοβαρής στεφανιαίας νόσου. Ειδικότερα το σκορ κινδύνου TIMI υπολογίστηκε για κάθε ασθενή με βάση το άθροισμα επτά παρόντων χαρακτηριστικών τη στιγμή της εισαγωγής που βαθμολογήθηκε το καθένα με ένα βαθμό (εύρος σκορ 0 – 7). Οι επτά παράμετροι που αξιολογήθηκαν ήταν: (1) ηλικία > 65 ετών· (2) ≥ 3 παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο (θετικό οικογενειακό ιστορικό για στεφανιαία νόσο, υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, δυσλιπιδαιμία, κάπνισμα· (3) χρήση ασπιρίνης τις προηγούμενες 7 ημέρες από την εισαγωγή· (4) ιστορικό προηγούμενου εμφράγματος του μυοκαρδίου ή αγγειοπλαστικής ή αορτοστεφανιαίας παράκαμψης· (5) σοβαρή στηθάγχη πριν από την εισαγωγή, κλάσης III-IV κατά την κατάταξη της Καναδικής Καρδιολογικής Εταιρείας (≥ από 2 επεισόδια τις τελευταίες 24 ώρες)· (6) οποιουδήποτε βαθμού διαταραχή του ST διαστήματος (πλην της ανασπασής) στο ηλεκτροκαρδιογράφημα εισαγωγής· (7) αυξημένα καρδιακά ένζυμα (CK-MB).

Επίσης, μελετήθηκαν τα επιδημιολογικά, βιοχημικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών καθώς και το συνδυασμένο τελικό σύμβαμα των θανάτων και της εμφάνισης επιπλοκών (διατοιχωματικό έμφραγμα του μυοκαρδίου, υποτροπιάζουσα στηθάγχη, επεμβατική επαναιμάτωση) στις 30 μέρες παρακολούθησης το οποίο συσχετίστηκε με το σκορ κινδύνου TIMI κατά την εισαγωγή των ασθενών.

Στατιστική ανάλυση

Στη μελέτη αυτή εξετάστηκε η δυνατότητα του TIMI Risk Score να προβλέπει την επιπλεγμένη κλινική πορεία των ασθενών με οξύ ισχαιμικό επεισόδιο, χωρίς ανάσπαση του ST. Τα τελικά σημεία της μελέτης ήταν η θνητότητα ή/και η επιπλεγμένη κλινική πορεία (νέο έμφραγμα, υποτροπή ισχαιμίας – στηθάγχης, επείγουσα επαναιμάτωση). Η προσέγγιση αυτή είχε σκοπό να εκτιμήσει τις πληροφορίες που λαμβάνονται σε σχετικά βραχεία χρονική περίοδο μετά την πρώτη επαφή με τον ασθενή, εφαρμόζοντας τη μέθοδο, χωρίς να αναμένονται επιπλέον εξετάσεις και αποτελέσματα σε βάθος χρόνου για να εκτιμηθεί η πρόγνωση αυτών των ασθενών. Μετά τον υπολογισμό του TIMI Risk Score για κάθε ασθενή εκτιμήθηκε η συσχέτιση των επιπλεγμένων συμβάντων με την αριθμητική αύξηση του TIMI Risk Score χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία χ^2 (goodness of fit test)¹⁰. Η υπόθεση προέβλεπε ότι οι υποομάδες του πληθυσμού που σχηματίστηκαν είχαν την ίδια επίπτωση ανεπιθύμητων συμβαμάτων στο γενικό πληθυσμό, εφόσον προσήλθαν στο νοσοκομείο

με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Η σύγκριση ποιοτικών μεταβλητών, σε σχέση με τις υποομάδες του TIMI Risk Score έγινε με τη δοκιμασία χ^2 και των ποσοτικών με τη δοκιμασία t-test. Πιθανότητα $p < 0.05$, δύο κατευθύνσεων (2-tailed) θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική. Οι υπολογισμοί έγιναν χρησιμοποιώντας το στατιστικό πακέτο SPSS.10 for Windows.

Αποτελέσματα

Στους 380 ασθενείς της μελέτης καταγράφηκαν 165 (43,42%) μείζονα συμβάματα στις 30 ημέρες παρακολούθησης και συγκεκριμένα σε 115 (30,26%) εμφανίστηκαν επανέμφραγμα, υποτροπή ισχαιμίας – στηθάγχης, Συμφορητική Καρδιακή Ανεπάρκεια (ΣΚΑ), ή συνδυασμός αυτών, που οδήγησαν στο θάνατο 51 ασθενείς (13,42%), ενώ 97 (25,53%) ασθενείς οδηγήθηκαν σε επείγουσα επαναιμάτωση (αορτοστεφανιαία παράκαμψη, αγγειοπλαστική).

Οι ομάδες κινδύνου, όπως σχηματίστηκαν σε σχέση με το TIMI Risk Score ήταν : 0-1 : (n=1 – 0,64%), 2 : (n=4 – 2,42%), 3 : (n=14 – 8,48%), 4 : (n=18 – 10,9%), 5 : (n=35 – 21,2%), 6 : (n=39 – 23,64%), 7 : (n=54 – 32,72%).

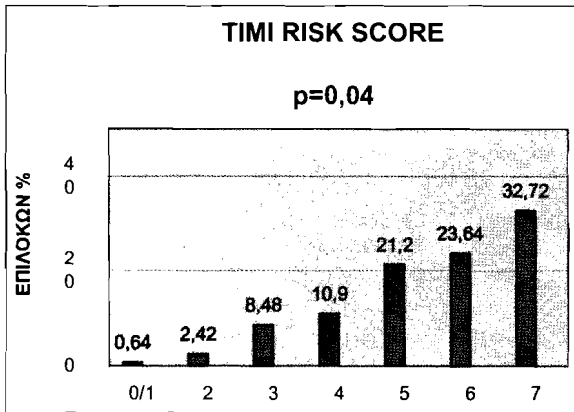
Η κατανομή των ανεπιθύμητων συμβαμάτων ήταν κανονική. Εξαιτίας του μικρού αριθμού τους σε ασθενείς με TIMI Risk Score 0 και 1, οι ομάδες υπολογίστηκαν σαν μία (0/1). Παρατηρήθηκε μία προοδευτική, σημαντική αύξηση των καρδιακών συμβαμάτων που σχετίστηκε σημαντικά με την αύξηση του TIMI Risk Score στις 30 ημέρες παρακολούθησης ($p=0,04$).

Το συνδυασμένο τελικό σύμβαμα της εμφάνισης θανάτου ή/και μείζονων επιπλοκών (μη θανατηφόρο διατοιχωματικό έμφραγμα του μυοκαρδίου, υποτροπιάζουσα στηθάγχη, ανάγκη επαναιμάτωσης) στις 30 ημέρες παρακολούθησης και η συσχέτισή του με το σκορ κινδύνου TIMI φαίνεται στο Σχήμα 1. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων καρδιακών συμβαμάτων αυξήθηκε σημαντικά με την αύξηση του σκορ κινδύνου TIMI ($p=0,04$).

Από την μελέτη των επιδημιολογικών χαρακτηριστικών των ασθενών μετά από την κατάταξη των ασθενών σε επτά ομάδες ανάλογα με το σκορ κινδύνου TIMI (από TIMI σκορ 0/1 έως 7) βρέθηκε μία τάση συσχέτισης με το γυναικείο φύλο και σημαντική συσχέτιση του σκορ κινδύνου TIMI με το ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη (Πίνακας 1). Δεν υπήρξε καμία συσχέτιση του σκορ κινδύνου TIMI με παράγοντες κλινικούς (καρδιακή συχνότητα – συστολική αρτηριακή πίεση εισαγωγής) και από το βιοχημικό προφίλ των ασθενών (ολική χοληστερόλη, HDL, CRP, ινωδογόνο) όπως φαίνεται στον Πίνακα 2.

Υπήρξε μία προοδευτική ελάττωση του μετεμφραγματικού κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας (ΚΕΑΚ) με την αύξηση του TIMI Risk Score. Συγκεκριμένα ΚΕΑΚ ≤ 50% παρουσίασε το 27,8% των ασθενών με TIMI Risk Score ≥ 4 έναντι 6,3 % των ασθενών με TIMI Risk Score < 4 ($p=0,05$). Επειδή δε, δεν υπήρχε συσχέτιση με το βαθμό αύξησης της CPK, φαίνεται ότι το TIMI Risk Score σχετίζεται καλύτερα με το

Σχήμα 1: Συσχέτιση του TIMI Risk Score και των ανεπιθύμητων καρδιακών συμβαμάτων, στη διάρκεια του χρόνου παρακολούθησης.



αρχικό ΚΕΑΚ (προεμφραγματικά).

Συζήτηση

Η εφαρμογή του TIMI Risk Score σε ασθενείς με οξεία ισχαιμικά σύνδρομα στη μελέτη μας έδειξε ότι η μέθοδος περιέχει πολλά χαρακτηριστικά, εφαρμόσιμα στην κλινική πράξη στην πρόγνωση των ασθενών. Συγκεκριμένα, ακολουθεί κανονική κατανομή στον πληθυσμό, παρουσιάζει μία προοδευτική, στατιστικά

σημαντική αύξηση των συμβαμάτων (θάνατος, έμφραγμα, υποτροπή στηθάγχης, επείγουσα επαναγγείωση) με την αύξηση του score, κατηγοριοποιεί τους ασθενείς σε ένα ευρύ φάσμα κινδύνου, δηλαδή score 0 -2 είχαν < 5% των ασθενών με επιπλεγμένη κλινική πορεία, ενώ ασθενείς με score 6-7 είχαν > 40% πιθανότητα να εμφανίσουν επιπλοκές. Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξε πρόσφατη μελέτη, η οποία κατηγοριοποίησε προγνωστικά τους ασθενείς, χρησιμοποιώντας το TIMI Risk Score¹¹.

Η ανάγκη για την ύπαρξη ενός τέτοιου συστήματος καθορισμού της πρόγνωσης ήταν ήδη ορατή από μία δεκαετία με την κατάταξη της ασταθούς στηθάγχης κατά Braunwald, η οποία όμως στηρίζεται σε 4 σημαντικά στοιχεία, δηλαδή βαρύτητα οξέων συμπτωμάτων, κλινική κατάσταση, φαρμακοθεραπεία και ΗΚΓφικές μεταβολές, στοιχεία που χρησιμοποιούνται στη διαστρωμάτωση του κινδύνου στην οξεία φάση¹².

Η πρόγνωση των ασθενών με οξεία ισχαιμικά σύνδρομα εξαρτάται από την ύπαρξη και την έκταση της μυοκαρδιακής βλάβης. Κατά καιρούς έχουν αναπτυχθεί μοντέλα πρόγνωσης του κινδύνου, στην εισαγωγή των ασθενών στο Νοσοκομείο, τα οποία όμως ήταν πολύπλοκα και δύσκολα στην εφαρμογή τους. Η εκτίμηση, όμως, του κινδύνου θα οδηγήσει σε αποφάσεις για την καταλληλότερη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών αυτών (επεμβατική σε υψηλού κινδύνου, α-

Πίνακας 1: Δημογραφικά και επιδημιολογικά χαρακτηριστικά

	TIMI 0/1 n=51	TIMI 2 n=72	TIMI 3 n=80	TIMI 4 n=67	TIMI 5 n=49	TIMI 6 n=30	TIMI 7 n=19	p
Φύλο Γυναίκειο n (%)	9 (17.7)	12 (16.7)	15 (18.75)	13 (18.8)	12 (17.9)	4 (8.2)	2 (10.5)	0.05
Υπέρταση n (%)	32 (62.7)	45 (62.5)	40 (50)	31 (46.3)	17 (34.7)	17 (56.7)	10 (52.6)	0.3
Σακχαρώδης Διαβήτης n (%)	3 (17.6)	23 (31.9)	20 (25)	10 (14.9)	25 (51)	12 (40)	7 (36.8)	0.04
Κάπνισμα n (%)	16 (31.4)	23 (31.9)	27 (33.7)	18 (26.9)	21 (42.8)	10 (33.3)	11 (57.9)	0.7
Δυσλιπιδαιμία n (%)	20 (39.2)	38 (52.8)	45 (56.3)	36 (53.7)	28 (57.2)	14 (46.7)	12 (63.2)	0.6
ΑΕΕ n (%)	0 (0)	6 (8.3)	2 (2.5)	0 (0)	6 (12.3)	4 (13.3)	3 (15.8)	0.3
Περιφερική αγγειοπάθεια n (%)	3 (5.9)	2 (2.8)	10 (12.5)	10 (14.9)	2 (4.1)	4 (13.3)	2 (10.5)	0.6

Πίνακας 2: Κλινικά και Βιοχημικά χαρακτηριστικά

	TIMI 0/1 n=51	TIMI 2 n=72	TIMI 3 n=80	TIMI 4 n=67	TIMI 5 n=49	TIMI 6 n=30	TIMI 7 n=19	p
ΚΣ (b/min)	78.25±17.11	73.9±8.3	76.3±11.5	82.2±19.6	78.8±9	77.5±9.3	79±5.8	0.5
ΣΑΠ mmHg	153.1±18.11	150.2±22.1	144.8±21.3	144.9±20.5	145.2±18.4	152.1±20.8	152.1±19.5	0.8
Ηλικία (χρόνια)	66.2±9.8	63.9±9.7	64.9±9.1	63±11.7	63.3±13.4	71.6±6.7	63.2±11.9	0.3
CRP (mgr/dl)	3.9±2.8	3.6±2.8	3.6±2.9	3.9±2.7	4.4±3.4	3.6±2.7	2.5±2.4	0.7
Χοληστερόλη (mgr/dl)	207.1±64.4	232±43	209.7±51.8	222.4±45.5	215±48	241.4±54.5	232.6±22.8	0.4
HDL (mgr/dl)	50.6±19.9	40.9±18.1	53.8±24.9	39.7±18.8	39.5±15.8	52±19.8	48.4±25.7	0.3
Ινωδογόνο (mgr/dl)	278.7±52.7	250.6±51	246.8±64.6	246.3±47.8	251.8±57	228.7±67.8	249.7±65.2	0.5

ναμονή και παρακολούθηση σε ενδιάμεσου, πρώιμο εξιτήριο σε χαμηλού κινδύνου)¹³.

Το σκορ κινδύνου TIMI περιλαμβάνει μεταβλητές που εύκολα μπορούν εκτιμηθούν κατά την πρώτη επαφή και λήψη ιστορικού από τους ασθενείς με οξεία ισχαιμικά σύνδρομα χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος. Οι μεταβλητές αυτές προέκυψαν από παρατηρήσεις προηγούμενων μελετών και περιλαμβάνουν στοιχεία τόσο δημογραφικά, όσο και από το ιστορικό του ασθενούς, ενώ επίσης λαμβάνονται υπόψη δείκτες μυοκαρδιακής ισχαιμίας και νέκρωσης του μυοκαρδίου, καθώς και στοιχεία της εξέλιξης και σοβαρότητας της παρούσας νόσου⁴. Κάποιες από τις παραμέτρους του TIMI Risk Score, όπως τα θετικά καρδιακά ένζυμα και η προηγούμενη θεραπεία με ασπιρίνη καλύπτουν καταστάσεις με ύπαρξη στεφανιαίων θρομβώσεων και έτσι έχουν μεγαλύτερο όφελος από την αντιθρομβωτική θεραπεία, ενώ άλλες παράμετροι αντανakλούν τον υποκείμενο καρδιακό κίνδυνο¹⁴. Στη μελέτη μας η εκτίμηση της τροπονίνης βασίστηκε στην ποιοτική εκτίμηση της τροπονίνης T, στο 75% των ασθενών. Τα αυξημένα επίπεδα τροπονίνης είναι σημαντικός προγνωστικός δείκτης σε πολλές μελέτες, τετραπλασιάζοντας τον κίνδυνο επιπλοκών σε 30 ημέρες παρακολούθησης¹⁵. Επίσης στη μελέτη TIMI-11B¹⁶ λίγοι ασθενείς είχαν εξέταση τροπονίνης, με αποτέλεσμα να παραβλέπεται ένας παράγοντας κινδύνου οξείας θρόμβωσης και νέκρωσης. Το μέγεθος του κινδύνου είναι ανάλογο με την ποσότητα των μυοκαρδιακών κυττάρων που καταστρέφονται και προκαλούν την έκλυση μυοκαρδιακών ενζύμων (τροπονίνη – CPK/MB) και δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, πιθανότατα αντανakλώντας αστάθεια της πλάκας με μικροεμβολές προς τα περιφερικά στεφανιαία αγγεία και επακόλουθες μυοκαρδιακές καταστροφές. Επιπλέον ασθενείς με ιστορικό ισχαιμικής νόσου και αυξημένα επίπεδα τροπονίνης έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν επιπλεγμένες ή ρηγμένες αθηρωματικές πλάκες σχετιζόμενες με θρομβώσεις των στεφανιαίων αρτηριών, συγκριτικά με αυτούς με φυσιολογικά επίπεδα τροπονίνης¹⁷ και έτσι ευνοούνται περισσότερο από την αντιθρομβωτική θεραπεία (ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους, αναστολείς IIB-IIIΑ της γλυκοπρωτεΐνης των αιμοπεταλίων). Έτσι το TIMI Risk Score μπορεί να είναι ιδιαίτερα χρήσιμο στην πρώιμη εκτίμηση των ασθενών που περιμένουν τα αποτελέσματα από τους βιοχημικούς δείκτες, ή σε αυτούς που είναι υψηλού κινδύνου, παρά τους αρνητικούς βιοχημικούς δείκτες. Και στις δύο περιπτώσεις το Score βοηθάει στην εύρεση ασθενών υψηλού κινδύνου που θα ευνοηθούν από την θεραπεία με αναστολείς IIB-IIIΑ της γλυκοπρωτεΐνης των αιμοπεταλίων, χωρίς να υπάρξει ιδιαίτερη καθυστέρηση στην έναρξη της αγωγής⁹.

Όταν οι βιοχημικοί δείκτες συνδυάζονται με το ΗΚΓ εισαγωγής ή κατάταξη ασθενών σε υψηλού κινδύνου με ανάσπαση ή κατάσπαση του ST και σε χαμηλού κινδύνου με αναστροφή του T είναι πιο ορατή και εύκολη. Μάλιστα σε μία μελέτη ο συνδυασμός των μεταβολών

του ST – T στο ΗΚΓ εισαγωγής και τα επίπεδα της CPK καταγράφηκε μία διαφορά στη θνητότητα μεταξύ 1,7% και 14,4%¹⁸. Με τον τρόπο αυτό δύο απλοί διαγνωστικοί παράγοντες, που περιέχονται στο TIMI Risk Score, προσφέρουν πολύτιμες προγνωστικές πληροφορίες.

Επιπλέον στη μελέτη VANQWISH παρατηρήθηκε ότι η προγνωστική αξία του TIMI Risk Score επεκτάθηκε στους 6 μήνες και 1 χρόνο παρακολούθησης⁸. Αυτό μάλλον οφείλεται στο ότι από τις 7 εκτιμώμενες μεταβλητές οι 2 (μεταβολές ST – T στο ΗΚΓ εισαγωγής και τα αυξημένα καρδιακά ένζυμα) αντανakλούν τον οξύ κίνδυνο, ενώ οι υπόλοιπες 5 τον ευρύτερο κίνδυνο. Φαίνεται επομένως ότι το TIMI Risk Score είναι καλύτερος δείκτης γενικού κινδύνου σε σύγκριση με τον κίνδυνο της οξείας φάσης και αυτό επιβεβαιώνεται με τα στεφανιογραφικά ευρήματα της παραπάνω μελέτης⁸, όπου η αύξηση του TIMI Risk Score συνοδεύτηκε με συχνότερη επίπτωση της νόσου των 3 αγγείων και χαμηλότερο KEAK, όπως έδειξε και η δική μας μελέτη. Μάλιστα υπάρχει μελέτη όπου η προσθήκη του KEAK στους προγνωστικούς παράγοντες βελτιώνει την προγνωστική αξία της μεθόδου¹⁹. Επομένως το TIMI Risk Score μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ανεύρεση ασθενών που θα μπορούσαν να ωφεληθούν περισσότερο από την επεμβατική αντιμετώπιση, όπως άλλωστε συνέβη και στους ασθενείς της μελέτης μας.

Όπως έδειξαν μεγάλες μελέτες, όπως η TIMI-11B¹⁶ και η ESSENCE²⁰, τα δύο τρίτα των διατοιχωματικών εμφραγμάτων και το 50% των θανάτων, κατά τη διάρκεια 6 εβδομάδων παρακολούθησης, συνέβησαν την 8^η ημέρα, μία ημέρα συνήθως μετά την έξοδο από το νοσοκομείο. Επομένως το TIMI Risk Score είναι αξιόπιστος δείκτης κινδύνου για την ομάδα των ασθενών αυτών. Μάλιστα ασθενείς υψηλού κινδύνου, με Score 5,6 και 7 είχαν πιθανότητα περίπου 10% να υποστούν μείζον καρδιακό σύμβαμα στις 6 εβδομάδες παρακολούθησης.

Επιπλέον η προηγηθείσα θεραπεία με ασπιρίνη σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό σύνδρομο σημαίνει ότι υπάρχει ρήξη αθηρωματικής πλάκας και παρουσία επιπλεγμένου θρόμβου, πλούσιου σε αιμοπετάλια, παρά τη θεραπεία, πιθανόν λόγω ανοχής στην ασπιρίνη²¹. Επομένως οι ασθενείς αυτοί ευνοούνται περισσότερο από τη χορήγηση αντιαιμοπεταλιακών (κλοπιδογρέλη, τироφιμπάνη), δεδομένο που υποστηρίζεται και βιβλιογραφικά, όπως και οι διαβητικοί λόγω έντονης ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων τους²².

Τέλος οι ηλικιωμένοι ασθενείς (≥ 65 χρόνων) είναι σε υψηλότερο κίνδυνο γενικά, όμως αυτοί που δεν έχουν την παθοφυσιολογία μίας οξείας θρόμβωσης δε φαίνεται να ευνοούνται περισσότερο από την αντιθρομβωτική θεραπεία, συγκριτικά με νεότερους ασθενείς⁹.

Το αλγεβρικό άθροισμα του αριθμού των μεταβλητών που υπάρχουν σε κάθε ασθενή και συνιστούν το σκορ κινδύνου TIMI, είναι εύκολο να υπολογιστεί και δεν χρειάζεται ο κλινικός καρδιολόγος να καταφύγει σε πολύπλοκους υπολογισμούς με τη βοήθεια ηλεκτρονικών υπολογιστών. Το γεγονός αυτό ξεχωρίζει το σύ-

σπυμα υπολογισμού του κινδύνου TIMI από άλλα συστήματα υπολογισμού του κινδύνου σε ασθενείς με οξεία ισχαιμικά σύνδρομα χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος που προϋποθέτουν τη πραγματοποίηση πολύπλοκων μαθηματικών υπολογισμών και άρα τη χρησιμοποίηση ηλεκτρονικών υπολογιστών²³. Παρόμοιο σύστημα αξιολόγησης χρησιμοποιήθηκε παλαιότερα από τους Centor και συν. για την εκτίμηση της πιθανότητας στρεπτοκοκκικής φαρυγγίτιδας, βασισμένο σε κλινικά ευρήματα, στα ελεγχόμενα ιατρεία²⁴ και από τους Croft και συν. που ανέπτυξαν παρόμοιο σύστημα για την εκτίμηση βλάβης του νευρικού ιστού σε ασθενείς με λέπρα²⁵. Γενικά προσφέρει πολλαπλές υποσχόμενες εφαρμογές στην κλινική πράξη με κατηγοριοποίηση των ασθενών με οξεία ισχαιμικά σύνδρομα σε ομάδες που αντιμετωπίζονται ευρύ φάσμα κινδύνου για επιπλοκές (5-10 φορές περισσότερο).

Το σκορ κινδύνου TIMI έχει εφαρμοστεί και αξιολογηθεί σε αρκετές κλινικές μελέτες. Αρχικά στην TIMI 11B¹⁶ και την ESSENCE²⁰ όπου επιβεβαιώθηκε η αύξηση της επίπτωσης ανεπιθύμητων συμβαμάτων καθώς αυξάνονταν το σκορ κινδύνου TIMI. Στη συνέχεια εφαρμόστηκε αναδρομικά στη μελέτη PRISM-PLUS²⁶ όπου και πάλι υπήρχε αύξηση της θνητότητας και των επιπλοκών στις 14 ημέρες παρακολούθησης καθώς αυξάνονταν το σκορ κινδύνου TIMI.

Ωστόσο, επειδή οι κλινικές μελέτες για τα οξεία ισχαιμικά σύνδρομα χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος συνήθως επιλέγουν ασθενείς υψηλού κινδύνου με ηλεκτροκαρδιογραφικές διαταραχές ή και αυξημένα καρδιακά ένζυμα, υπήρχαν αμφιβολίες κατά πόσο το σκορ κινδύνου TIMI έχει ισχύ αν εφαρμοστεί σε μη επιλεγμένο πληθυσμό ασθενών, αντιπροσωπευτικό της καθημερινής κλινικής πράξης. Τα αποτελέσματα της δικιάς μας μελέτης που πραγματοποιήθηκε σε διαδοχικούς ασθενείς με οξεία ισχαιμικά σύνδρομα χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος, χωρίς να έχει προηγηθεί καμία επιλογή ή διάκριση, σε συνδυασμό με τα αποτελέσματα της αναδρομικής εφαρμογής του σκορ κινδύνου TIMI στον πληθυσμό των ασθενών της μελέτης TIMI III²⁷, ανατρέπουν τις όποιες αμφιβολίες υπήρχαν σχετικά με τη δυνατότητα καθολικής εφαρμογής του σκορ κινδύνου TIMI. Στην ανάλυση, μάλιστα, φαίνεται ότι το TIMI Risk Score ήταν αυξημένος προγνωστικός δείκτης κινδύνου, χωρίς να επηρεάζεται από άλλους παράγοντες. Μελλοντικά, η προσθήκη νέων βιοχημικών παραμέτρων, όπως η CRP, μπορεί να δώσει επιπρόσθετες προγνωστικές πληροφορίες που πιθανόν να περιληφθούν στο TIMI Risk Score και να βελτιώσουν την προγνωστική αξία της μεθόδου⁷. Βέβαια η εκτίμηση του κινδύνου στους ασθενείς με οξεία ισχαιμικά σύνδρομα είναι μία συνεχής διαδικασία που αρχίζει στα ελεγχόμενα ιατρεία και συνεχίζεται στη φάση νοσηλείας των ασθενών, όπου εκτιμάται η ύπαρξη επιπλοκών και η αλάντηση στη θεραπευτική αντιμετώπιση. Η προγνωστική αξία του TIMI Risk Score εκτιμάται τη στιγμή της εισαγωγής, ενώ πιθανή αναβάθμισή του στο μέλλον μπορεί να οδηγήσει, μετά από

έρευνες σε αντίστοιχη προγνωστική αξία στη νοσοκομειακή φάση.

Ένας άλλος τομέας στον οποίο φαίνεται ότι βοηθά ιδιαίτερα η εφαρμογή του σκορ κινδύνου TIMI είναι αυτός της καθοδήγησης στην εφαρμογή εξειδικευμένων θεραπευτικών τακτικών όπως η χρησιμοποίηση των αποκλειστών των γλυκοπρωτεϊνικών υποδοχέων IIb/IIIa των αιμοπεταλίων και η πρόωμη επεμβατική αντιμετώπιση¹¹. Στη μελέτη PRISM-PLUS μόνο οι ασθενείς με σκορ κινδύνου TIMI > 4, παρουσίασαν όφελος με τη χορήγηση ενός αποκλειστή των γλυκοπρωτεϊνικών υποδοχέων IIb/IIIa, της τιροφιμπάνης⁹.

Σε παλαιότερη μεγάλη πολυκεντρική μελέτη εκτιμήθηκε η πρόγνωση του κινδύνου σε ασθενείς με οξεία ισχαιμικά σύνδρομα χρησιμοποιώντας ένα Score εκτίμησης πιο λεπτομερειακό, με πολύπλοκο μαθηματικό υπολογισμό, με περισσότερες προγνωστικές παραμέτρους, δημογραφικούς - επιδημιολογικούς (ηλικία, φύλο), κλινικούς (στηθάγχη, δύσπνοια, S₁) και βιοχημικούς (χοληστερόλη, LDL)²⁸. Η ανάλυση αυτή είναι χρήσιμη κυρίως σε μεγάλες μελέτες, όπου εκτιμάται η επίδραση ενός παράγοντα (υπολιπιδαιμικά φάρμακα) στη δευτερογενή πρόληψη και σε πιο μακρόχρονη παρακολούθηση. Ανάλογη είναι και η δική μας εμπειρία από πρόσφατη μελέτη ανάλυσης προγνωστικών παραγόντων κινδύνου σε ασθενείς με οξεία ισχαιμικά σύνδρομα κατά τη διάρκεια ενός έτους παρακολούθησης²⁹. Αντίθετα το TIMI Risk Score, όπως φάνηκε στη μελέτη μας, είναι πιο εύκολα εφαρμόσιμο τη στιγμή της εισαγωγής, στο κρεβάτι του ασθενούς, αλλά η πρόγνωση του κινδύνου είναι για βραχύτερο χρονικό διάστημα παρακολούθησης.

Συμπερασματικά, το σκορ κινδύνου TIMI για τους ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος είναι ένα απλό, εύχρηστο και αποτελεσματικό εργαλείο για τον καθορισμό του κινδύνου μελλοντικών μειζόνων καρδιακών συμβαμάτων. Ελέγχοντας την ύπαρξη ή μη επτά μεταβλητών που εύκολα προκύπτουν από τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, το κλινικό ιστορικό και τις βασικές βιοχημικές εξετάσεις των ασθενών με οξεία ισχαιμικά σύνδρομα χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος, δίδεται η δυνατότητα στον κλινικό καρδιολόγο να αποκτήσει σημαντικές προγνωστικές πληροφορίες. Επιπρόσθετα, το σκορ κινδύνου TIMI μπορεί να βοηθήσει στην επιλογή της καταλληλότερης στρατηγικής, επεμβατικής ή μη, καθώς επίσης και στην απόφαση χρησιμοποίησης επιθετικών αντιαιμοπεταλιακών και αντιθρομβωτικών φαρμάκων.

Βιβλιογραφία

1. Yeghiazarians Y, Braunstein JB, Askari A, Stone PH. Unstable angina pectoris. N Engl J Med 2000; 342, 101-114
2. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. (Committee on the management of patients with Unstable Angina). J Am Coll Cardiol 2000, 36, 970-972

3. Cannon SP, McCabe CH, Stone PH, et al. The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction : results of the TIMI III Registry ECG Ancillary Study. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30, 133-140
4. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. *Circulation* 2000 ;101: 2557-2567
5. Hutter AM, Amsterdam EA, Jaffe AS. Task force 2 : acute coronary syndromes : section 2B : chest discomfort evaluation in the hospital. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 35: 853-862
6. Hamm CW, Heeschen C, Goldmann BU et al. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. *N Engl J Med* 1999; 340: 1623-1629
7. Antman EM, Cohen M, Bernick PJ et al. The TIMI risk score for unstable angina / non-ST elevation MI : a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000; 284: 835-842
8. Samaha FF, Kimmel SE, Kizer JR, Goyal A, Wade M, Boden WE. Usefulness of the TIMI risk score in predicting both short- and long-term outcomes in the Veterans Affairs Non-Q Wave Myocardial Infarction Strategies In-Hospital (VANQWISH) Trial. *Am J Cardiol* 2002; 90: 922-926
9. Morrow DA, Antman M, Snapinn SM, McCabe CH, Theroux P, Braunwald E. An integrated clinical approach to predicting benefit of tirofiban in non-ST elevation acute coronary syndromes: application of the TIMI risk score for UA/NSTEMI in PRISM-PLUS. *Eur Heart J* 2002; 23: 223-229
10. Harrell FEJ, Lee KL, Matchar DB, Reichert TA. Regression models for prognostic prediction : advantages, problems and suggested solution. *Cancer Treat Rep* 1985; 69: 1071-1077
11. Sabatine MS, Antman EM. The thrombolysis in myocardial infarction risk score in unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 89S-95S
12. Calvin JE, Klein LW, VandenBerg BJ, et al. Risk stratification in unstable angina. Prospective validation of the Braunwald classification. *JAMA* 1995; 273: 136-141
13. Madsen JK, Grande P, Saunamaki K, et al. Danish multicenter randomized study of invasive versus conservative treatment in patients with inducible ischemia after thrombolysis in acute myocardial infarction (DANAMI) : DANish trial in Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 1997; 96: 748-755
14. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA, et al. Management of acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation: recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000; 21: 1406-1432
15. Ottani F, Galvani M, Nicolini FA, et al. Elevated cardiac troponin levels predict the risk of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2000; 140: 917-27
16. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q wave myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11B Trial. *Circulation* 1999; 100: 1593-601
17. Heeschen C, van den Brand MJ, Hamm CW, Simoons ML for the CAPTURE investigators. Angiographic findings in patients with refractory unstable angina according to Troponin T status. *Circulation* 1999; 104: 1509-1514
18. Savonitto S, Ardissino D, Granger C, et al. Prognostic value of the admission Electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999; 281 : 8: 707-713
19. Krumholz HM, Chen J, Chen YT, et al. Predicting one-year mortality among elderly survivors of hospitalization for an acute myocardial infarction: results from the Cooperative Cardiovascular Project. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 453-459
20. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 447-52
21. Gunn PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance among patients with heart disease: a prospective randomized, comprehensive assessment. *Circulation* 2000; 102 (Suppl II): 418
22. Yamagishi SI, Edelstein D, Du XL, Brownlee M. Hyperglycemia potentiates collagen-induced platelet activation through mitochondrial superoxide overproduction. *Diabetes* 2001; 50: 1491-1494
23. Jacobs DR Jr, Kroenke C, Crow R, et al. PREDICT: a simple risk score for clinical severity and long-term prognosis after hospitalization for acute myocardial infarction or unstable angina: the Minnesota heart survey. *Circulation* 199; 100: 599-607
24. Centor RM, Meier FA, Dalton HP. Throat culture and rapid tests for diagnosis of group A streptococcus pharyngitis. *Ann Intern Med* 1986; 105: 892-899
25. Croft RP, Nicholls PG, Steyerberg EW, Richard JH, Smith WCS. A clinical prediction rule for nervous function impairment in leprosy patients. *Lancet* 2000; 355: 1603-1606
26. The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 1488-1497
27. Scirica BM, Cannon CP, Antman EM, et al. Validation of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) Risk Score for unstable angina pectoris and non-ST elevation myocardial infarction in the TIMI III registry. *Am J Cardiol* 2002; 90: 303-305
28. Marschner IC, Colquhoun D, Simes RJ, et al on behalf of the LIPID Study Investigators. Long-term risk stratification for Survivors of acute Coronary Syndromes. Results from the Long-term Intervention With Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study. *J Am Coll of Cardiol* 2001; 38: 56-63
29. I. Vogiatzis, T Karamitsos, P Prodromidis, D Bougiouklis, M Palamouti, E Kambitsi. Prognostic factors in acute coronary syndromes without ST-segment elevation. Abstracts of 4th International Congress on Coronary Artery Disease (Prague 21-24/10/2001), 439-443 (abstr)