

lek. med. Marek Wujkowski

Ocena wyników zastosowania
niefarmakologicznej, zindywidualizowanej
interwencji terapeutycznej u pacjentów po ostrym
zespole wieńcowym leczonym inwazyjnie.

rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor Prof. dr hab. n. med. Piotr Lipiec

Katedra i Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Łódź 2019

1. Streszczenie pracy.

Choroba niedokrwienna serca wiąże się z wysoką chorobowością i śmiertelnością szczególnie w społeczeństwach wysokorozwiniętych. We wczesnej strategii leczenia ACS w Polsce dominuje leczenie inwazyjne. Odsetek diagnostyki inwazyjnej w STEMI przekracza obecnie 90% rozpoznanych przypadków. Pozwoliło to w sposób istotny poprawić rokowanie w leczeniu tej grupy chorych i co szczególnie ważne zredukować wczesną śmiertelność w tej grupie pacjentów. Niestety mimo tych niewątpliwych sukcesów pacjenci po przebyłym epizodzie ostrego zespołu wieńcowego charakteryzują się wyraźnie podwyższonym ryzykiem kolejnego incydentu wieńcowego oraz zgonu. Na podstawie Ogólnopolskiego Rejestru Ostrego Zespołu Wieńcowego PL-ACS można wywnioskować że śmiertelność w grupie pacjentów po przebyłym ACS waha się w zakresie 15-20% w ciągu pierwszego roku i może wynosić nawet 33% w ciągu kolejnych 4 lat.

1.1. Cele pracy

- 1) Ocena obecnego stanu opieki nad pacjentami po ostrym zespole wieńcowym leczonym inwazyjnie w województwie kujawsko-pomorskim ze szczególnym uwzględnieniem nefarmakologicznych technik wtórnej prewencji na przykładzie pacjentów hospitalizowanych w Oddziale Kardiologii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego we Włocławku.
- 2) Ocena wyników leczenia pacjentów po ostrym zespole wieńcowym leczonym inwazyjnie w obserwacji 12-miesięcznej z uwzględnieniem klinicznych punktów docelowych, jakości życia oraz wskaźników gospodarki lipidowej.
- 3) Ocena możliwości zastosowania nefarmakologicznej, zindywidualizowanej interwencji terapeutycznej u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym leczonym inwazyjnie.

- 4) Ocena wyników zastosowania niefarmakologicznej, zindywidualizowanej interwencji terapeutycznej w obserwacji 12-miesięcznej u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym leczonym inwazyjnie.

1.2. Materiały i metodyka

Do badania włączono pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrego zespołu wieńcowych leczonych inwazyjnie w Oddziale Kardiologii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego we Włocławku na przestrzeni od 2010r do 2012r w ilościach proporcjonalnych dla liczby chorych hospitalizowanych w ośrodku w trakcie prowadzonej obserwacji. Kryteriami włączenia był ostry zespół wieńcowy z przetrwałym uniesieniem odcinka ST finalnie klasyfikowany jako zawał serca z uniesieniem odcinka ST oraz ostry zespół wieńcowy bez przetrwałego uniesienia odcinka ST pod postacią zawału serca bez przetrwałego uniesienia odcinka ST lub niestabilna dławica piersiowa. W leczeniu inwazyjnym stosowano przezskórną angioplastykę balonową (POBA), angioplastykę wieńcową z implantacją stentu metalowego (BMS) lub angioplastykę wieńcową z implantacją stentu uwalniającego lek (DES).

Po włączeniu pacjentów do badania chorych poddawano początkowej ocenie klinicznej zgodnie z protokołem obserwacji. Obejmowała ona analizę jakości życia, parametrów socjoekonomicznych przed wystąpieniem epizodu ACS z wykorzystaniem badania kwestionariuszowego EQ-5D, stylu życia z uwzględnieniem czynników ryzyka choroby wieńcowej (wykorzystano do ocen rutynowo wykonane w trakcie hospitalizacji badania biochemiczne w tym wskaźniki gospodarki lipidowej), Celem pełnej charakterystyki populacji badanej wykorzystano również wyniki badań obrazowych jak echokardiografia i koronarografia.

W ostatnim dniu hospitalizacji losowo dokonano przydziału pacjentów do 2 grup w stosunku 1:1. W grupie kontrolnej pacjenci poddani byli standardowej opiece ambulatoryjnej (n=100). W grupie badanej pacjenci podani byli niefarmakologicznej interwencji terapeutycznej (n=100). Z pacjentami z grupy niefarmakologicznej interwencji terapeutycznej przeprowadzono indywidualne 20-30 minutowe szkolenie zgodnie z przyjętym protokołem badania. W czasie ok. 20-30 minut, w warunkach gabinetu lekarskiego pacjentom przekazano kompletne informacje na temat istoty choroby, jej etiologii, czynników ryzyka chorób układu sercowo naczyniowego, rokowania po przebyłym ostrym zespole wieńcowym. Ponadto pacjentów poinformowano o istotności realizowania przez nich zaleceń lekarskich. Pacjenci posiadali nieograniczoną możliwość zadawania pytań lekarzowi, które związane były z leczeniem, dalszym postępowaniem oraz zaleceniami powypisowymi. U wszystkich pacjentów w 30 dobie po zawale wykonywano 6 minutowy test marszu (6MWT). W grupie pacjentów poddanych niefarmakologicznej interwencji terapeutycznej zaplanowano w 3 miesiącu obserwacji (M3) telefon przypominający o konieczności realizacji zaleceń i wyjaśniający ewentualne wątpliwości. Po 6 miesiącach obserwacji (M6) wizytę kontrolną w trakcie której ponownie omówiono informacje przekazane pierwotnie w trakcie niefarmakologicznej interwencji terapeutycznej, oraz w 9 miesiącu obserwacji (M9) kolejny telefon przypominający o konieczności realizacji zaleceń i wyjaśniający ewentualne wątpliwości. U wszystkich pacjentów z obu grup biorących udział w badaniu zaplanowano końcową wizytę kontrolną po 12 miesiącach obserwacji (M12), gdzie poddano ocenie występowanie klinicznych punktów docelowych oraz dokonywano analizy ocenianych parametrów. Obserwację uzupełniono oceną jakości życia pacjentów włączonych do badania przy użyciu generycznego kwestionariusza EQ-5D oraz wykonując kontrolny 6 minutowy test marszu (6MWT).

Analizowane pierwszorzędowe punkty końcowe.

- 1) Zgon z jakiegokolwiek przyczyny.
- 2) Re-hospitalizacja związana z istotnym incydentem sercowo-naczyniowym (MACE ang. major adverse cardiac event).
- 3) Ponowny ostry zespół wieńcowy niezakończony zgonem.
- 4) Zaostrzenie przewlekłej niewydolności serca (analizowano zaostrzenie CHF wymagające hospitalizacji i podawania diuretyków i.v. lub wystąpienie de novo HF pozawałowej wymagającej hospitalizacji).
- 5) Udar niedokrwienny ośrodkowego układu nerwowego niezakończony zgonem.
- 6) Istotne klinicznie krwawienie (wykorzystano trójstopniową skalę TIMI).
- 7) Re-hospitalizacja z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe.
- 8) Nowe rozpoznanie cukrzycy typu 2.
- 9) Analizowane złożone punkty końcowe.

Analizowane złożone punkty końcowe.

- 1) Niekorzystne zdarzenia sercowo naczyniowe (ang. major adverse cardiac event, MACE) w postaci: zgonu lub ostrego zespołu wieńcowego niezakończonego zgonem i/lub udaru OUN.
- 2) Niekorzystne zdarzenia sercowo naczyniowe (ang. major adverse cardiac event, MACE) w postaci: zgonu lub ostrego zespołu wieńcowego niezakończonego zgonem i/lub udaru OUN i/lub istotnego klinicznie krwawienia.
- 3) Niekorzystne zdarzenia sercowo naczyniowe (ang. major adverse cardiac event, MACE) w postaci: zgonu lub ostrego zespołu wieńcowego niezakończonego zgonem i/lub udaru OUN i/lub istotnego klinicznie krwawienia i/lub zaostrzenia przewlekłej niewydolności serca.

- 4) Niekorzystne zdarzenia sercowo naczyniowe (ang. major adverse cardiac event, MACE) w postaci: zgonu lub ostrego zespołu wieńcowego niezakończonym zgonem i/lub udaru OUN i/lub istotnego klinicznie krwawienia i/lub zaostrzenia przewlekłej niewydolności serca i/lub re-hospitalizacji z innych przyczyn sercowo-naczyniowych.

1.3. Wyniki

Do badania włączono 200 pacjentów (100 osób z grupy badanej, 100 osób z grupy kontrolnej) o średnim wieku $63,2 \pm 8,5$ lat, większość badanych stanowili mężczyźni (n=138; 69%). Wśród pacjentów włączonych do badania dominowało ostateczne rozpoznanie w postaci ostrego zespołu wieńcowego bez przetrwałego uniesienia odcinka ST (NSTE-ACS), rozpoznanie to postawiono ostatecznie u 145 (72,5%) pacjentów, w tym zawał serca bez przetrwałego uniesienia odcinka ST (NSTEMI) rozpoznano u połowy (n=100; 50%) włączonych do badania pacjentów, a niestabilną dławicę piersiową (UA) u 45 (22,5%). U pozostałych pacjentów (n=55; 27,5%) rozpoznano ostry zespół wieńcowy pod postacią zawału serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST (STEMI). Rozpoznanie STEMI w grupie poddanej interwencji było stawiane ponad 2-krotnie częściej niż w grupie kontrolnej (38% vs 17%, p=0,002). Naczyniem najczęściej odpowiedzialnym za ostry zespół wieńcowy w całej badanej populacji była gałąź przednia zstępująca lewej tętnicy wieńcowej (LAD) (n=75; 37,5%), a w dalszej kolejności były to: prawa tętnica wieńcowa (RCA) (n=67; 33,5%), gałąź okalająca lewej tętnicy wieńcowej (Cx) (n=52; 26%), a najrzadziej był to pień lewej tętnicy wieńcowej (LMS) (n=5; 2,5%). W przypadku 1 (0,5%) pacjenta, ostatecznie zrandomizowanego do grupy kontrolnej nie zlokalizowano naczynia jednoznacznie odpowiedzialnego za ostry zespół wieńcowy. W zakresie stosowanego leczenia interwencyjnego w całej badanej grupie dominowała koronaroplastyka zakończona implantacją stentu uwalniającego lek (DES) (n=98; 49%), a w dalszej kolejności była to koronaroplastyka zakończona implantacją stentu metalowego (BMS) (n=84; 42%).

Najrzadziej natomiast wykonywano koronaroplastykę balonową niezakończoną implantacją stentu (POBA) (n=16; 8%).

Średni czas obserwacji klinicznej wynosił $363,6 \pm 32,0$ dni [mediana 368 (366 – 369) dni]. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w śmiertelności pomiędzy pacjentami poddanymi interwencji, a grupą kontrolną (2% vs 2%, p log rank=0,996). W czasie obserwacji klinicznej zmarło 4 (2%) pacjentów – 2 pacjentów z grupy poddanej interwencji oraz 2 pacjentów z grupy kontrolnej. Średni czas od momentu randomizacji do zgonu wynosił $151,0 \pm 74,1$ dni [mediana 116 (112 – 190) dni]. W czasie odległej obserwacji klinicznej, nowy ostry zespół wieńcowy niezakończony zgonem wystąpił u 20 (10%) pacjentów włączonych do badania, u 12 pacjentów z grupy poddanej interwencji oraz 8 pacjentów z grupy kontrolnej. Średni czas od momentu randomizacji do wystąpienia nowego ostrego zespołu wieńcowego niezakończonego zgonem wynosił $144,7 \pm 88,3$ dni [mediana 131 (82 – 193) dni]. W czasie obserwacji wystąpił jeden zawał serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) (5%), 8 zawałów bez przetrwałego uniesienia odcinka ST (NSTEMI) (40%) oraz 11 przypadków niestabilnej dławicy piersiowej (UA) (55%). Do zaostrzenia przewlekłej niewydolności serca wymagającej hospitalizacji w okresie obserwacji klinicznej doszło u 14 (7%) pacjentów – u 5 pacjentów z grupy poddanej interwencji oraz 9 pacjentów z grupy kontrolnej. Średni czas wystąpienia epizodu dekompensacji przewlekłej niewydolności serca wynosił $133,4 \pm 71,7$ [mediana 126 (75 – 182)] dni. Udar niedokrwienny ośrodkowego układu nerwowego niezakończony zgonem wystąpił w czasie obserwacji klinicznej u 4 (2%) pacjentów, u 3 pacjentów z grupy poddanej interwencji oraz u 1 pacjenta z grupy kontrolnej. Średni czas od momentu randomizacji do wystąpienia udaru niedokrwiennego OUN wynosił $210,8 \pm 31,5$ dni [mediana 210 (157 – 265) dni]. Istotne klinicznie krwawienie obserwowano w okresie odległej obserwacji klinicznej u 6 (3%) pacjentów, u 2 (%) pacjentów z grupy poddanej interwencji oraz u 4 (4%) pacjentów z grupy kontrolnej. Średni czas wystąpienia

krwawienia wynosił $105,7 \pm 89,4$ dni [mediana 65,5 (38 – 193) dni] od momentu randomizacji. W trakcie odległej obserwacji klinicznej 29 (14,5%) chorych było rehospitalizowanych z przyczyn sercowo-naczyniowych, 15 chorych z grup poddanej interwencji oraz 14 pacjentów z grupy kontrolnej. Średni czas od momentu randomizacji do ponownej hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych wynosił $108,9 \pm 71,0$ dni [mediana 93 (52 – 156) dni]. Nowe rozpoznanie cukrzycy typu 2 w czasie od momentu randomizacji postawiono u 9 (4,5%) pacjentów, w tym u 3 pacjentów z grupy interwencyjnej oraz u 6 pacjentów z grupy kontrolnej. Rozpoznanie cukrzycy typu 2 „de novo” miało miejsce średnio w $149,0 \pm 81,6$ dobie [mediana 125 (72 – 243)] od momentu randomizacji do badania.

W całej badanej populacji wykazano średnio 14% spadek odsetka aktywnych palaczy, przy ponad dwukrotnie wyższej redukcji liczby pacjentów palących ($p < 0,001$) w grupie poddanej interwencji (19,5%), niż w grupie kontrolnej (8,5%). Zaobserwowano również istotną statystycznie redukcję (5,6%) liczby pacjentów otyłych z $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ($p = 0,007$). Zmniejszenie się wskaźnika masy ciała (BMI) było statystycznie wyższe w grupie poddanej nefarmakologicznej interwencji i wyniosło $0,62 \pm 1,5 \text{ kg/m}^2$ ($p < 0,001$). W całej badanej populacji obserwowano istotny statystycznie spadek średniej wartości glikemii na czczo o 3,8% ($p < 0,001$). Wystąpił także istotny wzrost (10,2%) odsetka pacjentów, którzy osiągnęli zakładane docelowe wartości $LDL < 70 \text{ mg/dl}$ w zakresie całej badanej populacji. W grupie pacjentów poddanych nefarmakologicznej interwencji odsetek pacjentów, osiągających docelowe wartości LDL ($LDL < 70 \text{ mg/dl}$) był o 18,37% wyższy w porównaniu z grupą kontrolną ($p = 0,002$). Wpłynęło to na istotną statystycznie poprawę parametrów aterogenności profilu lipidowego, obserwowano 11,3% redukcję LDL/TC ratio w populacji pacjentów poddanych interwencji w porównaniu z grupą kontrolną ($p < 0,001$).

1.4. Wnioski

- 1) W ocenianej populacji opieka medyczna nad pacjentem po ostrym zespole wieńcowym miała charakter kompleksowy i zgodny z wytycznymi ESC. Poziom opieki medycznej, szczególnie we wczesnym okresie leczenia ACS, nie odbiegał standardami i wynikami od poziomu reprezentowanego przez referencyjne ośrodki w Polsce.
- 2) Niefarmakologiczna zindywidualizowana interwencja terapeutyczna jest możliwa do przeprowadzenia u wszystkich pacjentów po ostrym zespole wieńcowym leczonym inwazyjnie.
- 3) W badanej populacji niefarmakologiczna zindywidualizowana interwencja terapeutyczna nie wpłynęła na częstość występowania pierwszorzędowych i drugorzędowych klinicznych punktów końcowych w dwunastomiesięcznej obserwacji pacjentów po ostrym zespole wieńcowym leczonym inwazyjnie.
- 4) W badanej grupie niefarmakologiczna zindywidualizowana interwencja terapeutyczna spowodowała istotnie statystycznie (ponad dwukrotnie) większy spadek odsetka aktywnych palaczy niż w grupie kontrolnej.
- 5) W badanej grupie niefarmakologiczna zindywidualizowana interwencja terapeutyczna spowodowała istotnie statystycznie większy spadek BMI niż w grupie kontrolnej.
- 6) Pacjenci poddani niefarmakologicznej zindywidualizowanej interwencji terapeutycznej w istotnie statystycznie większym odsetku osiągnęli docelowe wartości LDL niż pacjenci z grupy kontrolnej, co przełożyło się na istotną poprawę parametrów aterogenności profilu lipidogramu w tej grupie pacjentów.

2. Summary

Ischemic heart disease is the most common of the diseases of the cardiovascular system. It is associated with high morbidity and mortality, especially in highly developed societies. Invasive treatment dominates in the early ACS treatment strategy in Poland. The percentage of invasive diagnostics in STEMI currently exceeds 90% of diagnosed cases. This allowed to significantly improve the prognosis in the treatment of this group of patients and, what is particularly important, to reduce early mortality in this group of patients. Unfortunately, despite these undoubted successes, patients who had experienced an acute coronary syndrome have a significantly increased risk of subsequent coronary events and death. Based on the Polish Registry of Acute Coronary Syndromes PL-ACS, it can be concluded that mortality in a group of patients after ACS varies within 15-20% within the first year and can be as high as 33% in the next 4 years.

2.1. Study objectives

- 1) Assessment of the current state of care for patients after acute coronary syndrome treated invasively in the Kuyavian-Pomeranian Voivodeship with a particular accent on non-pharmacological secondary prevention techniques on the example of patients hospitalized in the Cardiology Department of the Regional Hospital in Włocławek
- 2) Evaluation of the results of treatment of patients after acute coronary syndrome treated invasively in 12-month follow-up taking into account clinical targets, quality of life and indicators of lipid metabolism.
- 3) Assessment of the possibility of non-pharmacological, individualized therapeutic intervention in patients with acute coronary syndrome treated by an invasive procedure.

- 4) Evaluation of the results of the use of the non-pharmacological, individualized therapeutic intervention in 12-month follow-up in patients with acute coronary syndrome treated by an invasive procedure.

2.2. Materials and methodology

The study included patients hospitalized due to acute coronary syndromes treated invasively in the Cardiology Department of the Regional Hospital in Włocławek from 2010 to 2012 in proportional numbers for the number of patients hospitalized in the center during follow-up. Criteria including acute coronary syndrome with persistent ST-segment elevation were finally classified as ST-segment elevation myocardial infarction and acute coronary syndrome without persistent ST-segment elevation in the form of myocardial infarction without persistent ST-segment elevation or unstable angina. For invasive treatment, percutaneous balloon angioplasty (POBA), coronary angioplasty with metal stent implantation (BMS) or coronary angioplasty with drug-eluting stent implantation (DES) was used. After enrollment of patients in the study, patients underwent initial clinical evaluation according to the observation protocol. It included the analysis of quality of life, socioeconomic parameters before the ACS episode using the EQ-5D questionnaire, lifestyle including risk factors for coronary artery disease (biochemical tests routinely performed during hospitalization, including lipid metabolism indicators) were used for assessment, the test subject also used imaging results such as echocardiography and coronary angiography. On the last day of hospitalization, patients were assigned randomly to 2 groups in a 1: 1 ratio. In the control group, patients were qualified to standard post-hospital care (n = 100). In the study group, patients were given non-pharmacological therapeutic intervention (n = 100). Individual patients in the group of non-pharmacological therapeutic intervention underwent an individual 20-30 minute training in accordance with the adopted study protocol. In about 20-30 minutes,

in the doctor's office, patients were provided with complete information about the nature of the disease, its etiology, risk factors for cardiovascular disease, and prognosis after acute coronary syndrome. In addition, patients were informed of the importance of following their medical recommendations. Patients had an unlimited opportunity to ask questions about the treatment, discharge recommendations and follow-up period. All patients on the 30th day after myocardial infarction underwent a 6-minute walk test (6MWT). In the group of patients who underwent non-pharmacological therapeutic intervention, a telephone call was planned in the third month of observation (M3) reminding the need to implement the recommendations and explaining any doubts. After 6 months of observation (M6), a follow-up visit during which the information originally provided during non-pharmacological therapeutic intervention was discussed again, and in the 9th month of observation (M9) another call reminding about the need to implement the recommendations and explaining any doubts. A final follow-up visit after 12 months of follow-up (M12) was planned for all patients from both groups participating in the study, where clinical endpoints were evaluated and parameters assessed were analyzed. The observation was supplemented with the assessment of the quality of life of patients enrolled in the study using the generic questionnaire EQ-5D and by performing a 6-minute follow-up test (6MWT).

Analyzed primary endpoints.

- 1) Death for any reason.
- 2) Re-hospitalization associated with a major adverse cardiac event (MACE).
- 3) New acute coronary syndrome non-fatal outcome.
- 4) Exacerbation of chronic heart failure (exacerbations of CHF requiring hospitalization and administration of diuretics i.v. or de novo HF post-infarction requiring hospitalization were analyzed).
- 5) Ischemic stroke of the central nervous system, not a fatal outcome.

- 6) Clinically significant bleeding (three-stage TIMI was used).
- 7) Re-hospitalization for reasons other than cardiovascular.
- 8) New diagnosis of type 2 diabetes.
- 9) Analyzed composite endpoints.

Analyzed composite endpoints.

- 1) Major adverse cardiac event (MACE) in the form of death or acute coronary syndrome non-fatal outcome and / or stroke.
- 2) Major adverse cardiac event (MACE) in the form of death or acute coronary syndrome non-fatal outcome and/or stroke and/or clinically significant bleeding.
- 3) Major adverse cardiac event (MACE) in the form of death or acute coronary syndrome non-fatal outcome and/or stroke and/or clinically significant bleeding and/or exacerbation of chronic heart failure.
- 4) Major adverse cardiac event (MACE) in the form of death or acute coronary syndrome non-fatal outcome and/or stroke and/or clinically significant bleeding and/or exacerbation of chronic heart failure and/or re-hospitalization for other cardiovascular causes.

2.3. Results

The study included 200 patients (100 people from the study group, 100 people from the control group) with an average age of 63.2 ± 8.5 years, the majority of the patients were male ($n = 138$; 69%). Among the patients enrolled in the study, the definitive diagnosis in the form of acute coronary syndrome without persistent ST-segment elevation (NSTE-ACS) predominated, this diagnosis was ultimately made in 145 (72.5%) patients, including myocardial infarction without persistent ST-segment elevation (NSTEMI) were diagnosed in half ($n = 100$; 50%) of patients enrolled in the study, and unstable angina (UA) in 45 (22.5%).

Other patients (n = 55; 27.5%) were diagnosed with the acute coronary syndrome in the form of myocardial infarction with persistent ST-segment elevation (STEMI). STEMI diagnosis in the intervention group was more than twice as frequent as in the control group (38% vs 17%, p = 0.002). The vessel most commonly responsible for acute coronary syndrome in the entire study population was the anterior descending branch of the left coronary artery (LAD) (n = 75; 37.5%), followed by the right coronary artery (RCA) (n = 67; 33, 5%), branch surrounding the left coronary artery (Cx) (n = 52; 26%), and the least often it was the trunk of the left coronary artery (LMS) (n = 5; 2.5%). In 1 (0.5%) patient, ultimately randomized to the control group, the vessel clearly responsible for the acute coronary syndrome was not located. In the field of interventional treatment, coronaroplasty ended with drug-releasing stent implantation (DES) dominated in the entire study group (n = 98; 49%), followed by coronaroplasty ended with metal stent implantation (BMS) (n = 84; 42%). On the other hand, the most rarely performed was balloon coronaroplasty not completed with stent implantation (POBA) (n = 16; 8%).

The average clinical follow-up was 363.6 ± 32.0 days [median 368 (366-369) days]. No statistically significant differences in mortality were observed between the patients undergoing intervention and the control group (2% vs 2%, p log-rank = 0.996). 4 (2%) patients died during clinical follow-up - 2 patients from the intervention group and 2 patients from the control group. The mean time from randomization to death was 151.0 ± 74.1 days [median 116 (112-190) days]. During long-term clinical follow-up, a new, non-fatal acute coronary syndrome occurred in 20 (10%) patients enrolled in the study, 12 patients in the intervention group and 8 patients in the control group. The mean time from randomization to new non-fatal acute coronary syndrome was 144.7 ± 88.3 days [median 131 (82-193) days]. One follow-up myocardial infarction (STEMI) (5%), 8 infarcts without persistent ST (NSTEMI) (40%) and 11 cases of unstable angina (UA) (55%) occurred during follow-up.

Acute exacerbation of chronic heart failure requiring hospitalization during the clinical observation period occurred in 14 (7%) patients - 5 patients from the intervention group and 9 patients from the control group. The mean time to onset of chronic heart failure decompensation was 133.4 ± 71.7 [median 126 (75-182)] days. Non-fatal central non-ischemic stroke occurred during clinical observation in 4 (2%) patients, 3 patients in the intervention group and 1 patient in the control group. The mean time from randomization to ischemic stroke of the CNS was 210.8 ± 31.5 days [median 210 (157 - 265) days]. Clinically significant bleeding was observed during remote clinical observation in 6 (3%) patients, 2 (%) patients in the intervention group and 4 (4%) patients in the control group. The mean bleeding time was 105.7 ± 89.4 days [median 65.5 (38-193) days] from randomization. During a long-term clinical observation, 29 (14.5%) patients were re-hospitalized for cardiovascular causes, 15 patients from the intervention groups and 14 patients from the control group. The mean time from randomization to re-hospitalization for cardiovascular causes was 108.9 ± 71.0 days [median 93 (52 - 156) days]. A new diagnosis of type 2 diabetes since the time of randomization was made in 9 (4.5%) patients, including 3 patients from the intervention group and 6 patients from the control group. Diagnosis of de novo type 2 diabetes occurred on average 149 ± 81.6 days [median 125 (72-243)] from randomization to study.

In the entire study population, there was an average 14% decrease in the percentage of active smokers, with a reduction in the number of smoking patients more than twice ($p < 0.001$) in the intervention group (19.5%) than in the control group (8.5%). A statistically significant reduction (5.6%) in the number of obese patients with $\text{BMI} > 30 \text{ kg} / \text{m}^2$ ($p = 0.007$) was also observed. The decrease in body mass index (BMI) was statistically higher in the group subjected to non-pharmacological intervention and amounted to $0.62 \pm 1.5 \text{ kg} / \text{m}^2$ ($p < 0.001$). A statistically significant decrease in mean fasting blood glucose by 3.8% ($p < 0.001$) was observed in the entire study population. There was also a significant increase (10.2%) in

the percentage of patients who achieved their target LDL <70mg / dl for the entire study population. In the group of patients subjected to non-pharmacological intervention, the percentage of patients achieving their target LDL (LDL <70mg / dl) was 18.37% higher compared to the control group (p = 0.002). This resulted in a statistically significant improvement in lipid profile atherogenicity parameters, an 11.3% reduction in LDL / TC ratio was observed in the intervention population compared to the control group (p <0.001).

2.4. Conclusions

- 1) In the assessed population, medical care for the patient after acute coronary syndrome was comprehensive and complied with ESC guidelines. The level of medical care and obtained results, especially in the early period of ACS treatment, did not deviate from the standards represented by reference centers in Poland.
- 2) Non-pharmacological individualized therapeutic intervention is possible in all patients after acute coronary syndrome treated invasively.
- 3) In the study population, the non-pharmacological individualized therapeutic intervention did not affect the incidence of primary and secondary clinical endpoints in the 12-month follow-up of patients after acute coronary syndrome treated by an invasive procedure.
- 4) In the studied group, the non-pharmacological individualized therapeutic intervention resulted in a statistically significant (more than twice) greater decrease in the percentage of active smokers than in the control group.
- 5) In the study group, the non-pharmacological individualized therapeutic intervention resulted in a statistically significantly greater decrease in BMI than in the control group.

6) Patients who underwent non-pharmacological individualized therapeutic intervention in a statistically significantly higher percentage achieved the target LDL values than the patients from the control group, which translated into a significant improvement in the atherogenicity parameters of the lipidogram profile in this group of patients.