

Κλινική Έρευνα

Παράγοντες που Συνδέονται με την Καθυστερημένη Αναζήτηση Ιατρικής Περίθαλψης σε Ασθενείς με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο: Η Μελέτη GREECS

ΧΡΗΣΤΟΣ ΠΙΤΣΑΒΟΣ,¹ ΓΕΩΡΓΙΑ ΚΟΥΡΛΑΜΠΑ,¹ ΔΗΜΟΣΘΕΝΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΑΚΟΣ,²
ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΟΣ ΣΤΕΦΑΝΑΔΗΣ¹

¹Α' Καρδιολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών,

²Τμήμα Διαιτολογίας - Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, Αθήνα

Λέξεις ευρετηρίου:
Διάρκεια του χρόνου καθυστέρησης, χαρακτηριστικά των ασθενών, ενδο-νοσοκομειακή θνητότητα.

Ημερ. παραλαβής
εργασίας:
9 Αυγούστου 2006
Ημερ. αποδοχής:
10 Νοεμβρίου 2006

Διεύθυνση
Επικοινωνίας:
Γεωργία Κουρλαμπά

Ελ. Βενιζέλου 70
176 71, Καλλιθέα
e-mail: kurlaba@hua.gr

Εισαγωγή: Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να αναδειχθούν τα χαρακτηριστικά των ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ΟΣΣ) που συνδέονται με τη διάρκεια του χρόνου που μεσολαβεί μεταξύ της έναρξης των συμπτωμάτων και της αναζήτησης ιατρικής περίθαλψης καθώς επίσης να διερευνηθεί η επίδραση αυτού του χρόνου στην ενδο-νοσοκομειακή θνητότητα.

Μέθοδος: Σε ένα δείγμα 6 νοσοκομείων από αστικές και αγροτικές περιοχές της Ελλάδας, καταγράφηκαν σχεδόν όλοι οι ασθενείς που εισήχθησαν με ΟΣΣ μεταξύ του Οκτωβρίου 2003 και του Σεπτεμβρίου 2004. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 2172 ασθενείς (76% ήταν άνδρες και 24% γυναίκες). Καταγράφηκαν τα κοινωνικό-δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά, καθώς και τα χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής και οι διατροφικές συνήθειες όλων των ασθενών. Επίσης, καταγράφηκε ο χρόνος που μεσολάβησε ανάμεσα στην έναρξη των συμπτωμάτων και την εισαγωγή στο νοσοκομείο (χρόνος καθυστέρησης).

Αποτελέσματα: Ο διάμεσος (25^ο, 75^ο ποσοστημόρια) χρόνος καθυστέρησης ήταν 3,5 (2, 8) ώρες. Οι ασθενείς που καθυστέρησαν να ζητήσουν ιατρική περίθαλψη περισσότερο από 6 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων, ήταν πιο πιθανό να έχουν υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη καθώς και να λαμβάνουν διουρητικά και ανταγωνιστές ασβεστίου. Ο χρόνος καθυστέρησης των ασθενών που απεβίωσαν κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους ήταν σημαντικά μεγαλύτερος, συγκριτικά με αυτούς που επέζησαν ($p=0,008$). Επιπλέον, η χορήγηση θρομβολυτικής αγωγής συνδεόταν αντίστροφα με το χρόνο καθυστέρησης. Ο διάμεσος (25^ο, 75^ο ποσοστημόρια) χρόνος καθυστέρησης ήταν 2 (1, 4) ώρες για τους ασθενείς που έλαβαν τέτοια θεραπεία και 4 (2, 11) ώρες γι' αυτούς που δεν πήραν ($p < 0,001$).

Συμπέρασμα: Τα ευρήματά μας σχετικά με το χρόνο που μεσολαβεί μεταξύ της έναρξης των συμπτωμάτων και την αναζήτηση ιατρικής περίθαλψης υποδηλώνουν την ανάγκη ανάπτυξης εκπαιδευτικών παρεμβάσεων με σκοπό τη μείωση αυτού του χρόνου.

Εχει βρεθεί ότι η χορήγηση θρομβολυτικής αγωγής συνδέεται με έως και 25% μείωση της ενδο-νοσοκομειακή θνητότητα μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΟΕΜ).¹⁻³ Επιπλέον, όπως έχουν δείξει πολλές μελέτες, η χορήγηση θρομβολυτικής θεραπείας καθώς και η αποτελεσματικότητά της συνδέε-

ται αντίστροφα με το διάστημα του χρόνου που μεσολαβεί μεταξύ της έναρξης των συμπτωμάτων και της αναζήτησης ιατρικής βοήθειας. Από τα ευρήματα της μελέτης Worcester heart Attack Study προέκυψε ότι οι ασθενείς που αναζητούν ιατρική φροντίδα μέσα στην πρώτη ώρα από την έναρξη των συμπτωμάτων έχουν περισσό-

τερο από 6 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να λάβουν θρομβολυτική θεραπεία σε σχέση με τους ασθενείς που καθυστερούν περισσότερο από 6 ώρες.⁴ Όσον αφορά στη σχέση μεταξύ του χρόνου καθυστέρησης και της αποτελεσματικότητας της θρομβολυτικής θεραπείας, έχει βρεθεί ότι η άμεση θεραπεία και ειδικά αυτή που χορηγείται μέσα στην πρώτη «χρυσή ώρα» μπορεί να μειώσει τόσο το μέγεθος του εμφράγματος όσο και την επακόλουθη θνησιμότητα.^{5,6}

Η καθυστερημένη αναζήτηση ιατρικής περίθαλψης είναι ένα τεράστιο πρόβλημα που δεν έχει επιλυθεί μέχρι σήμερα. Έχει αποδοθεί σε ποικίλους λόγους όπως τη μη αντίληψη της σοβαρότητας των σημείων και συμπτωμάτων του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου (ΟΣΣ), σε ψυχολογικούς λόγους⁷ και στο άγχος για τη νοσηλεία. Προηγούμενες μελέτες έχουν διερευνήσει τους παράγοντες που συνδέονται με την καθυστερημένη αναζήτηση ιατρικής περίθαλψης και έχουν διαπιστώσει ότι αυτή οφείλεται σε ποικιλία δημογραφικών, συμπεριφοριστικών και κλινικών χαρακτηριστικών.⁸⁻¹² Όμως, πληροφορίες σχετικά με το χρόνο καθυστέρησης και τους παράγοντες που επηρεάζουν αυτό το χρόνο σε άτομα που πάσχουν από όλους τους τύπους του ΟΣΣ είναι περιορισμένες, αφού όλες οι δημοσιευμένες μελέτες με εξαίρεση τη μελέτη GRACE,¹² συμπεριελάμβαναν μόνο ασθενείς με OEM. Επιπλέον, ενώ το προφίλ των ασθενών με στεφανιαία νόσο στην Ελλάδα έχει, ευρέως διερευνηθεί, κυρίως, από τρεις μεγάλες πληθυσμιακές μελέτες,¹³⁻¹⁵ πληροφορίες σχετικά με το χρόνο που μεσολαβεί μεταξύ της έναρξης των ύποπτων για στεφανιαία νόσο συμπτωμάτων και την αναζήτηση ιατρικής περίθαλψης, δεν υπάρχουν.

Ως εκ τούτου, ο πρωταρχικός σκοπός αυτής της μελέτης είναι να εξεταστεί το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί μεταξύ της έναρξης των συμπτωμάτων και της αναζήτησης ιατρικής περίθαλψης σε ασθενείς με ΟΣΣ στην Ελλάδα, καθώς επίσης και να διερευνηθεί αν οι ασθενείς που απευθυνθήκαν αμεσότερα στα νοσοκομεία χαρακτηρίζονται από κάποια ιδιαίτερα χαρακτηριστικά συγκριτικά με αυτούς που καθυστέρησαν περισσότερο. Ένας δεύτερος στόχος αυτής της εργασίας είναι να διερευνηθεί αν η καθυστερημένη αναζήτηση ιατρικής περίθαλψης αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ενδο-νοσοκομειακή θνητότητα αυτών των ασθενών.

Μέθοδος

Πληθυσμός της μελέτης

Ο σχεδιασμός της μελέτης έχει ήδη παρουσιαστεί με

λεπτομέρεια.¹⁶ Περιληπτικά, αναφέρουμε ότι από τον Οκτώβριο του 2003 ως το Σεπτέμβριο του 2004 καταγράφηκαν όλοι οι ασθενείς που εισήχθησαν στις καρδιολογικές κλινικές ή στα τμήματα επείγοντων περιστατικών έξι μεγάλων Γενικών νοσοκομείων της Ελλάδας (ποσοστό συμμετοχής = 98%) (Ιπποκράτειο νοσοκομείο των Αθηνών, και τα γενικά νοσοκομεία της Λαμίας, Καρδίτσας, Χαλκίδας, Καλαμάτας και Ζακύνθου). Με εξαίρεση την Αθήνα - που υπάρχουν και άλλα νοσοκομεία-, όλα τα υπόλοιπα νοσοκομεία της μελέτης καλύπτουν ολόκληρο τον πληθυσμό των προαναφερθέντων περιοχών.

Διάγνωση του ΟΣΣ

Για τη διάγνωση του ΟΣΣ χρησιμοποιήθηκαν καθιερωμένα και σαφή κριτήρια. Στους ορισμούς λαμβάνονταν υπόψη η κλινική εικόνα, τα ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα και οι βιοχημικοί δείκτες νέκρωσης του μυοκαρδίου. Συγκεκριμένα, το OEM ορίστηκε ως η τυπική αύξηση και βαθμιαία πτώση της τροπονίνης ή ταχύτερη αύξηση και πτώση της CPK-MB με τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω: α) ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις (ασθενείς με ανάρσπαση ή όχι του ST), β) συμβατά κλινικά συμπτώματα, και/ή γ) ανάπτυξη παθολογικού κύματος Q στο ΗΚΓ.¹⁷ Η ασταθής στηθάγχη (ΑΣ) ορίστηκε από την ύπαρξη ενός ή περισσότερων επεισοδίων στηθάγχης, μέσα στις προηγούμενες 48 ώρες, που αντιστοιχεί στην κατηγορία ΙΙΙ της ταξινόμησης του Braunwald.¹⁸ Τέλος, στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν μόνο οι ασθενείς με ΟΣΣ ως διάγνωση εξόδου, δηλαδή OEM με ανάρσπαση του ST (STEMI), OEM χωρίς ανάρσπαση του ST (NSTEMI) ή ΑΣ.

Η μελέτη εγκρίθηκε από την επιτροπή ιατρικής έρευνας και ηθικής της κλινικής μας και πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι (1989) του Παγκοσμίου Ιατρικού Συνδέσμου.

Άλλα χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων

Σε όλους τους ασθενείς καταγράφηκε ένα πλήρες ιατρικό ιστορικό, συμπεριλαμβάνοντας προηγούμενη νοσηλεία από καρδιαγγειακή νόσο (όπως, στεφανιαία νόσο, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή άλλα καρδιαγγειακά νοσήματα), παρουσία και αντιμετώπιση υπέρτασης (καταγραφής πίεσης υψηλότερη ή ίση με 140/90 mm Hg ή χρήση αντι-υπερτασικών φαρμάκων), υπερχοληστερολαιμίας (καταγραφή συνολικής χοληστερόλης ορού υψηλότερη από 200 mg/dl ή χρησιμοποίηση αντι-λιπιδαιμικής αγωγής),

νεφρικής ανεπάρκειας (κρεατινής ορού μεγαλύτερη από 1,7 mg/dl) και σακχαρώδους διαβήτη (χρησιμοποίηση ειδικής αγωγής ή γλυκόζη ορού μεγαλύτερη από 125 mg/dl). Επιπλέον, καταγράψαμε το οικογενειακό ιατρικό ιστορικό.¹⁶

Κοινωνικό-δημογραφικά χαρακτηριστικά (όπως ηλικία, φύλο, έτη εκπαίδευσης, οικογενειακή κατάσταση και οικονομική κατάσταση) καταγράφηκαν για κάθε ασθενή. Επίσης, υπολογίστηκε ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) ως ο λόγος του βάρους (kg) προς το ύψος στο τετράγωνο (m²). Επιπλέον, καταγράφηκαν, χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής και της συμπεριφοράς των ασθενών όπως καπνιστικές συνήθειες (νυν, πρώην και μη ή σπάνιος καπνιστής καθώς και την έκθεση σε παθητικό κάπνισμα) και επίπεδο σωματικής δραστηριότητας.

Σχετικά με το επίπεδο σωματικής δραστηριότητας, καταγράφηκε η κατά μέσο όρο συχνότητα (φορές την εβδομάδα), διάρκεια (λεπτά τη φορά) και ένταση των αθλημάτων ή των εργασιών που συνδέονται με σωματική δραστηριότητα, κατά τη διάρκεια του τελευταίου έτους. Αυτό πραγματοποιήθηκε με τη βοήθεια μιας τροποποιημένης έκδοσης ενός ερωτηματολογίου προερχόμενο από το Αμερικάνικο κολέγιο της Ιατρικής των Αθλημάτων, το οποίο απαντούσαν οι ίδιοι οι ασθενείς.¹⁹ Οι ασθενείς που δεν ανέφεραν καμία σωματική δραστηριότητα θεωρήθηκαν ως άτομα με καθιστική ζωή. Για τους υπόλοιπους ασθενείς υπολογίστηκε ένας δείκτης πολλαπλασιάζοντας την εβδομαδιαία συχνότητα, τη διάρκεια και την ένταση της σωματικής δραστηριότητας.

Ως χρόνος καθυστέρησης ορίστηκε ο χρόνος που αναφέρθηκε από τους ασθενείς ή τους συνοδούς ότι μεσολάβησε ανάμεσα στην έναρξη των συμπτωμάτων και την αναζήτηση ιατρικής περίθαλψης. Βάση αυτού του χρόνου, οι ασθενείς διαιρέθηκαν, αρχικά, σε 3 ομάδες: αυτούς που έφτασαν στο νοσοκομείο μέσα στις πρώτες 2 ώρες (μικρή καθυστέρηση), μεταξύ 2 και 6 ωρών (μέτρια καθυστέρηση) και μετά από 6 ώρες (μεγάλη καθυστερημένη). Αυτά τα διαχωριστικά σημεία επιλέχθηκαν λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι οι ασθενείς που αναζητούν γρήγορα ιατρική βοήθεια είναι πιο πιθανό να λάβουν θρομβολυτική αγωγή και να επωφεληθούν από αυτή συγκριτικά με αυτούς που καθυστερούν. Στη συνέχεια, οι ασθενείς διαιρέθηκαν σε αυτούς που έφτασαν στο νοσοκομείο μέσα στις πρώτες 2 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων και σε αυτούς που καθυστέρησαν περισσότερο από 2 ώρες. Αυτό το διαχωριστικό όριο επιλέχθηκε επειδή έχει βρεθεί πως η θρομβολυτική αγωγή είναι περισσότερο αποτελεσματική όταν αυτή

χορηγείται μέσα στις 2 πρώτες ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων.³

Στατιστική ανάλυση

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση. Οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως απόλυτη και σχετική (%) συχνότητα. Η ύπαρξη σχέσης ανάμεσα σε κατηγορικές μεταβλητές διερευνήθηκε χρησιμοποιώντας το X^2 test, ενώ ανάμεσα σε συνεχείς και κατηγορικές μεταβλητές χρησιμοποιώντας το t-test και την ανάλυση διακύμανσης. Η διαχωριστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε για τον εντοπισμό των κοινωνικό-δημογραφικών, κλινικών και συμπεριφοριστικών χαρακτηριστικά που συμβάλλουν στο διαχωρισμό μεταξύ των τριών ομάδων καθυστέρησης. Τα Wilks' Lambda (Λ) χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση της συνεισφοράς κάθε μιας μεταβλητής στη διάκριση μεταξύ των τριών ομάδων. Όσο μικρότερο είναι το Λ , τόσο μεγαλύτερη είναι η συνεισφορά των αντίστοιχων μεταβλητών. Επιπλέον, πολλαπλή λογαριθμιστική παλινδρόμηση χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό των παραγόντων που συσχετίζονται με την καθυστερημένη αναζήτηση ιατρικής περίθαλψης (>2 ώρες) έναντι της άμεσης (≤ 2 ώρες). Τόσο στο μοντέλο της διαχωριστικής ανάλυσης όσο και σε αυτό της λογαριθμιστικής παλινδρόμησης, αρχικά συμπεριλήφθηκαν ηλικία, φύλο, οικογενειακή και οικονομική κατάσταση καθώς και εκπαιδευτικό επίπεδο, καπνιστικές συνήθειες, επίπεδο σωματικής δραστηριότητας, ιατρικό ιστορικό και η αγωγή για την υπέρταση, το σακχαρώδη διαβήτη και την υπερχοληστερόλη. Τα τελικά μοντέλα προέκυψαν χρησιμοποιώντας την «κατά βήματα» διαδικασία. Τέλος, η επίδραση του χρόνου μεταξύ της έναρξης των συμπτωμάτων και της ενδο-νοσοκομειακής θνητότητας διερευνήθηκε χρησιμοποιώντας την πολλαπλή λογαριθμιστική παλινδρόμηση, ελέγχοντας για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες. Ως στατιστικά σημαντικό θεωρήθηκε το παρατηρούμενο επίπεδο σημαντικότητας 5%. Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με την έκδοση 13 του προγράμματος SPSS (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

Αποτελέσματα

Κατανομή του χρόνου καθυστέρησης

Η Εικόνα 1 απεικονίζει την κατανομή του χρόνου καθυστέρησης στους ασθενείς που νοσηλεύτηκαν με

STEMI και NSTEMI/ΑΣ, ξεχωριστά. Ο διάμεσος (25^ο, 75^ο ποσοστημόρια) χρόνος καθυστέρησης ήταν 3,5 (2, 8) ώρες και αναφορικά με την διάγνωση, παρατηρήθηκε ότι περισσότερο καθυστερούσαν οι ασθενείς με NSTEMI (4 ώρες), και ακολουθούσαν οι ασθενείς με ΑΣ (3,5 ώρες), και αυτοί με STEMI (3 ώρες). Επιπλέον, 38% των ασθενών αναζήτησαν ιατρική βοήθεια τουλάχιστον 6 ώρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων (33% των ασθενών με STEMI, 38% αυτών με NSTEMI and 37% αυτών με UA ($p<0,001$)), ενώ μόνο 22% των ασθενών έφτασαν στο νοσοκομείο μέσα στις 2 πρώτες ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων. Αναφορικά με τα κέντρα που συμμετείχαν στη μελέτη, ο διάμεσος (25^ο, 75^ο ποσοστημόρια) χρόνος καθυστέρησης ήταν 2 (1, 6) ώρες για τους ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στο Ιπποκράτειο Νοσοκομείο των Αθηνών και 4 (2, 9) h για τους ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στα υπόλοιπα 5 νοσοκομεία ($p<0,001$). Από τους ασθενείς του Ιπποκράτειου, το 56% έφτασε μέσα στις 2 πρώτες ώρες και το 23% μετά από 6 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων, ενώ από τους ασθενείς των άλλων νοσοκομείων, τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 33% και 32% ($p<0,001$).

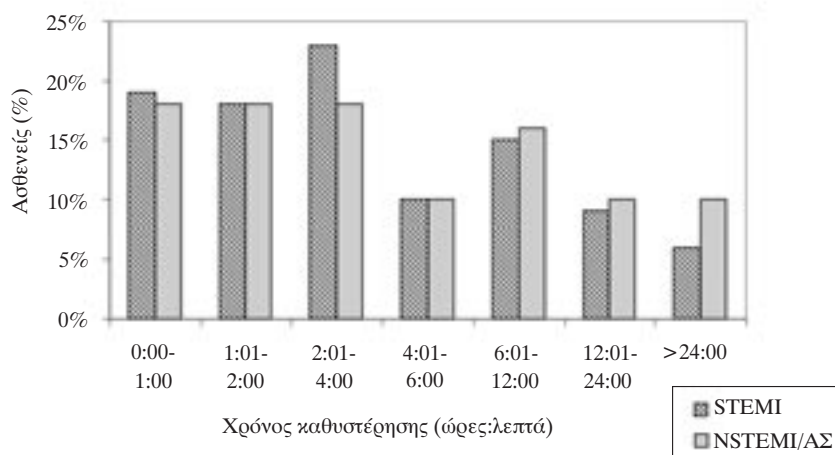
Χαρακτηριστικά που συνδέονται με το χρόνο καθυστέρησης

Στον Πίνακα 1, φαίνονται τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά καθώς επίσης και τα χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής αυτών που έφτασαν στο νοσοκομείο μέσα στις 2 πρώτες ώρες, μεταξύ 2 και 6 ωρών και μετά από 6 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων. Αυτά τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ξεχωριστά γι' αυτούς με STEMI και αυτούς με NSTEMI/ΑΣ

(συνδυασμένη ομάδα), επειδή η χρήση θρομβολυτικής αγωγής είναι υποχρεωτική και ωφέλιμη στους ασθενείς με STEMI. Μεταξύ αυτών με STEMI, αυτοί που καθυστέρησαν να αναζητήσουν ιατρική περίθαλψη περισσότερο από 6 ώρες ήταν πιο πιθανό να είναι γυναίκες, μεγαλύτερης ηλικίας, να έχουν χαμηλότερο εκπαιδευτικό επίπεδο, ιστορικό υπέρτασης, σακχαρώδους διαβήτη, να λαμβάνουν διουρητικά και ανταγωνιστές ασβεστίου, ενώ ήταν λιγότερο πιθανό να είναι νυν καπνιστές συγκριτικά με αυτούς που αναζήτησαν ιατρική περίθαλψη γρηγορότερα. Όσον αφορά στους ασθενείς με NSTEMI /UA, αυτοί που απευθύνθηκαν γρήγορα στο νοσοκομείο, ήταν πιο πιθανό να έχουν ιστορικό ΣΝ, να λαμβάνουν ανταγωνιστές ασβεστίου καθώς επίσης να είναι και νυν καπνιστές συγκριτικά με αυτούς που καθυστέρησαν περισσότερο από 2 ώρες να φτάσουν στο νοσοκομείο.

Η διαχωριστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε για τη διευκρίνιση των παραγόντων, μεταξύ των κοινωνικό-δημογραφικών, κλινικών και συμπεριφοριστικών χαρακτηριστικών που διαχωρίζουν καλύτερα τις τρεις ομάδες ανάλογα με το χρόνο καθυστέρησης. Παρατηρήθηκε ότι οι παράγοντες που καλύτερα διαχωρίζουν τα μέλη των τριών ομάδων είναι: το κέντρο στο οποίο έφτασαν οι ασθενείς – αστικό έναντι αγροτικών κέντρων - ($\Lambda=0,956$), η θεραπεία με ανταγωνιστές ασβεστίου ($\Lambda=0,984$), το ιστορικό ΣΝ ($\Lambda=0,987$), οι καπνιστικές συνήθειες ($\Lambda=0,989$), το φύλο ($\Lambda=0,989$) και η ηλικία ($\Lambda=0,991$).

Επίσης, πολλαπλή λογαριθμιστική παλινδρόμηση πραγματοποιήθηκε για να διευκρινιστούν οι κοινωνικό-δημογραφικοί παράγοντες, τα κλινικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής που συμβάλλουν σημαντικά στην πρόβλεψη των ασθενών



Εικόνα 1. Κατανομή του χρόνου καθυστέρησης σε ασθενείς με έμφραγμα με ανάσπαση του ST και σε αυτούς με έμφραγμα χωρίς ανάσπαση του ST ή Ασταθή στηθάγχη.

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά των ασθενών με ΟΣΣ

	Έμφραγμα με ανάσπαση του ST			P	Έμφραγμα χωρίς ανάσπαση του ST / Ασταθής Στηθάγχη			P
	<2 ώρες 24%	2-6 ώρες 43%	≥6 ώρες 33%		<2 ώρες 22%	2-6 ώρες 41%	≥6 ώρες 37%	
Ανδρες	86%	85%	77%	0,021	76%	72%	70%	0,370
Ηλικία (έτη)	60±13	63±13	66±13	<0,001	66±13	67±12	68±12	0,030
Οικονομική κατάσταση								
Χαμηλή	11%	7%	8%	0,230	13%	10%	7%	0,407
Μέτρια	56%	60%	64%		58%	55%	57%	
Υψηλή	33%	33%	28%		29%	35%	36%	
Έτη εκπαίδευσης	9±4	8±4	7±4	0,050	8±5	7±4	7±4	0,030
Οικογενειακή κατάσταση								
Άγαμος	3%	7%	3%	0,003	6%	1%	5%	0,595
Παντρεμένος	85%	82%	83%		76%	82%	79%	
Διαζευγμένος	5%	5%	1%		1%	2%	1%	
Χήρος	7%	6%	13%		17%	15%	14%	
Υπέρταση	36%	48%	56%	0,002	57%	54%	59%	0,440
Υπερχοληστερολαιμία	52%	45%	46%	0,440	46%	48%	49%	0,790
Σακχαρώδης διαβήτης	27%	22%	34%	0,020	38%	31%	33%	0,216
Νεφρική ανεπάρκεια	2%	4%	6%	0,350	8%	4%	6%	0,380
Ιστορικό ΣΝ	31%	28%	30%	0,856	66%	59%	50%	0,002
Οικογενειακό ιστορικό ΣΝ	44%	36%	34%	0,152	46%	37%	33%	0,008
Καθιστική ζωή	22%	21%	25%	0,610	20%	25%	18%	0,113
Νυν καπνιστές	49%	45%	35%	0,010	34%	25%	24%	0,080
Αγωγή προ νοσηλείας								
Α-ΜΕΑ	6%	10%	14%	0,125	14%	16%	11%	0,202
Β αναστολείς	7%	8%	8%	0,941	13%	12%	10%	0,715
Διουρητικά	3%	9%	12%	0,010	14%	13%	11%	0,739
Ανταγωνιστές ασβεστίου	7%	7%	15%	0,014	10%	13%	20%	0,004
Στατίνες	13%	12%	13%	0,849	21%	13%	16%	0,242

που καθυστερούν να αναζητήσουν ιατρική βοήθεια περισσότερο από 2 ώρες σε σύγκριση με αυτούς που φτάνουν στο νοσοκομείο μέσα στις 2 πρώτες ώρες. Τα αποτελέσματα αυτής της ανάλυσης έδειξαν ότι οι ηλικιωμένοι, αυτοί που δεν έχουν ιστορικό ΣΝ, λαμβάνουν ανταγωνιστές ασβεστίου και αυτοί που ζουν σε αγροτικές περιοχές (Καρδίτσα, Λαμία, Χαλκίδα, Καλαμάτα και Ζάκυνθος), είναι πιο πιθανό να καθυστερήσουν να αναζητήσουν ιατρική βοήθεια (Πίνακας 2).

Χρόνος καθυστέρησης και ενδονοσοκομειακή θνητότητα

Ο διάμεσος (25^ο, 75^ο ποσοστημόρια) χρόνος καθυστέρησης ήταν 6 (3, 11) ώρες για τους ασθενείς που

πέθαναν μέσα στο νοσοκομείο και 3,5 (2, 8) ώρες για αυτούς που επιβίωσαν (p = 0,008). Η αντίστροφη σχέση ανάμεσα στο χρόνο καθυστέρησης και την ενδο-νοσοκομειακή θνητότητα, ήταν πιο ισχυρή στους ασθενείς με STEMI. Μεταξύ αυτών που πέθαναν, το 4% είχε αναζητήσει ιατρική βοήθεια μέσα στις 2 πρώτες ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων και το 11% μετά από 6 ώρες (p=0,04). Επιπλέον, παρατηρήσαμε ότι η πιθανότητα θανάτου ήταν σχεδόν 2,5 φορές υψηλότερη σε αυτούς που καθυστέρησαν να φτάσουν στο νοσοκομείο περισσότερο από 2 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων σε σχέση με αυτούς που έφτασαν μέσα στις 2 πρώτες ώρες (OR= 2,3, 95% ΔΕ: 1,23 - 4,22). Για να διαπιστώσουμε αν ο χρόνος καθυστέρησης παραμένει ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την ενδο-νοσοκομειακή θνη-

Πίνακας 2. Παράγοντες που συνδέονται με χρόνο καθυστέρησης μεγαλύτερο από 2 ώρες. Αποτελέσματα από πολλαπλή λογαριθμιστική παλινδρόμηση.

Χαρακτηριστικά	Συνολικά OR (95% ΔΕ)	Έμφραγμα με ανάσπαση του ST OR (95% ΔΕ)	Έμφραγμα χωρίς ανάσπαση του ST / Ασταθής Στηθάγχη OR (95% ΔΕ)
Υπέρταση (Ναι/Όχι)	-	1,55 (1,08 – 2,23)	-
Ηλικία (έτη)	1,01 (1,002 – 1,02)	1,02 (1,004 – 1,03)	-
Αστικές έναντι αγροτικών περιοχών	0,40 (0,30 – 0,53)	0,28 (0,18 – 0,43)	0,45 (0,32 – 0,64)
Ιστορικό ΣΝ (Όχι/Ναι)	1,47 (1,17 – 1,84)	-	1,60 (1,21 – 2,11)
Ανταγωνιστές ασβεστίου (Ναι/Όχι)	1,98 (1,38 – 2,84)	-	1,90 (1,26 – 2,87)

ΣΝ: Στεφανιαίο Νόσος

Αστική περιοχή: Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, και

Αγροτικές περιοχές: Γενικά νοσοκομεία Λαμίας, Καρδίτσας, Χαλκίδας, Καλαμάτας, Ζακύνθου

τότητα, πραγματοποιήσαμε πολλαπλή λογαριθμιστική παλινδρόμηση ελέγχοντας για χαρακτηριστικά που δεν μπορούν να επηρεαστούν από το χρόνο που μεσολαβεί μεταξύ της έναρξης των συμπτωμάτων και της αναζήτησης ιατρικής περίθαλψης. Από αυτή την ανάλυση προέκυψε ότι ο χρόνος καθυστέρησης παραμένει στατιστικά σημαντικά προγνωστικός παράγοντας για την ενδο-νοσοκομειακή θνητότητα ακόμα και μετά από έλεγχο για πολλούς συγχυτικούς παράγοντες (Πίνακας 3).

Χρόνος καθυστέρησης και θεραπεία

57% των ασθενών με STEMI έλαβαν θρομβολυτική θεραπεία. Η χορήγηση της θρομβολυτικής αγωγής σχετιζόταν αντίστροφα με τη διάρκεια του χρόνου καθυστέρησης. Ο διάμεσος (25^ο, 75^ο ποσοστημόρια)

χρόνος καθυστέρησης ήταν 2 (1, 4) ώρες για τους ασθενείς που πήραν τέτοια θεραπεία και 6 (3, 12) ώρες γι' αυτούς που δεν πήραν ($p < 0,001$). Μεταξύ αυτών που έφτασαν μέσα στις 2 πρώτες ώρες, το 76% έλαβε θρομβολυτική αγωγή, ενώ μεταξύ αυτών που έφτασαν μεταξύ 2 και 6 ωρών και αυτών που καθυστέρησαν περισσότερο από 6 ώρες, έλαβε το 63% και το 20%, αντίστοιχα ($p < 0,001$).

Συζήτηση

Στην παρούσα εργασία παρουσιάστηκαν τα ευρήματα που σχετίζονται με τη διάρκεια του χρόνου που μεσολαβεί μεταξύ της έναρξης των συμπτωμάτων και της αναζήτησης ιατρικής περίθαλψης σε ασθενείς με ΟΣΣ στην Ελλάδα. Από τα αποτελέσματα μας διαπιστώνουμε ότι ο χρόνος καθυστέρησης στην Ελλάδα

Πίνακας 3. Επίδραση του χρόνου καθυστέρησης στην ενδο-νοσοκομειακή θνητότητα μετά από έλεγχο για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες

	OR	95% ΔΕ	p
Μεγάλη/Μικρή καθυστέρηση	3,2	1,22 – 8,59	0,018
Ηλικία (έτη)	1,08	1,03 – 1,12	<0,001
Άνδρες/Γυναίκες	0,56	0,26 – 1,18	0,128
Σακχαρώδης Διαβήτης (Ναι/Όχι)	2,16	1,03 – 4,52	0,040
Υπέρταση (Ναι/Όχι)	0,53	0,25 – 1,10	0,090
Υπερχοληστερολαιμία (Ναι/Όχι)	1,88	0,90 – 3,94	0,090
Καπνιστές/μη καπνιστές	0,91	0,31 – 2,64	0,871
ΔΜΣ (kg/m ²)	0,97	0,88 – 1,06	0,522
Νεφρική ανεπάρκεια (Ναι/Όχι)	4,27	1,68 – 10,8	0,002
Ιστορικό ΣΝ (Όχι/Ναι)	1,28	0,62 – 2,61	0,494

ΣΝ: Στεφανιαία νόσος

Καθυστερημένη άφιξη: >2 ώρες & άμεση άφιξη: ≤2 ώρες

είναι παρατεταμένος. Ο διάμεσος χρόνος καθυστέρησης ήταν 3,5 ώρες, ενώ περισσότεροι από έναν στους τρεις ασθενείς έφτασαν στο νοσοκομείο μετά από 6 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων. Αυτός ο χρόνος είναι λίγο μεγαλύτερος από αυτόν που έχει υπολογιστεί σε κάποιες προηγούμενες μελέτες. Πρόσφατα, κάποια μελέτη που πραγματοποιήθηκε για να εξετάσει τις διαφορές μεταξύ των 2 φύλων όσον αφορά στην καθυστερημένη αναζήτηση ιατρικής περίθαλψης μετά από OEM, βρήκε ότι ο διάμεσος χρόνος ήταν 3,1 ώρες (3,08 και 3,1 για άνδρες και γυναίκες, αντίστοιχα).²⁰ Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της Second National Registry of Myocardial Infarction, ο διάμεσος χρόνος δεν άλλαξε μεταξύ του 1994 και 1997 (2 ώρες).¹⁰ Τέλος, 2 ώρες ήταν ο διάμεσος χρόνος που παρατηρήθηκε στους ασθενείς που συμμετείχαν στη μεγάλη πολυκεντρική μελέτη Rapid Early Action for Coronary Treatment trial.²¹

Σχετικά με τη διάγνωση, οι ασθενείς με STEMI αναζήτησαν γρηγορότερα ιατρική περίθαλψη σε σχέση με τους ασθενείς με NSTEMI και αυτούς με ΑΣ (διάμεσος χρόνος: 3 έναντι 4 έναντι 3,5 ώρες, αντίστοιχα). Αυτό θα μπορούσε να αποδοθεί στα πιο έντονα συμπτώματα (π.χ. εντονότερος πόνος στο στήθος, δύσπνοια κτλ) που βιώνουν οι ασθενείς με STEMI. Όμως, παρατηρήσαμε ότι αν και οι ασθενείς με STEMI έφτασαν στο νοσοκομείο γρηγορότερα από τους υπόλοιπους, ο χρόνος καθυστέρησης τους εξακολουθεί να είναι μεγάλος. Η πλειοψηφία των ασθενών με STEMI (62%) καθυστέρησαν περισσότερο από 2 ώρες να φτάσουν στο νοσοκομείο με αποτέλεσμα τη μειωμένη αποτελεσματικότητα της θρομβολυτικής αγωγής.

Πολλά κοινωνικό-δημογραφικά, κλινικά και συμπεριφοριστικά χαρακτηριστικά έχουν συσχετιστεί με την καθυστερημένη αναζήτηση ιατρικής βοήθειας σε ασθενείς με ΟΣΣ.^{22,23} Τα ευρήματά μας επιβεβαιώνουν αυτά των προηγούμενων μελετών που δηλώνουν ότι οι ηλικιωμένοι καθυστερούν να αναζητήσουν ιατρική περίθαλψη συγκριτικά με τους νέους.^{8-12, 24, 25} Αυτό θα μπορούσε να αποδοθεί στην περιορισμένη πρόσβαση που έχουν οι ηλικιωμένοι άνθρωποι στο σύστημα υγείας, κυρίως όταν αυτοί ζουν σε αγροτικές περιοχές ή μόνοι. Επίσης, είναι πιθανόν για τους ηλικιωμένους να μην μπορούν να αναγνωρίσουν τα συμπτώματα της στεφανιαίας νόσου και να εκτιμήσουν τη σοβαρότητα αυτών.

Οι γυναίκες καθυστερούν να αναζητήσουν ιατρική περίθαλψη περισσότερο από τους άνδρες.^{8-12, 24} Αυτό θα μπορούσε να αποδοθεί στη χαμηλή επίπτωση του ΟΣΣ στο γυναικείο πληθυσμό. Συχνά αναφέ-

ρεται από τις γυναίκες ότι το OEM είναι ένα «ανδρικό πρόβλημα» και γι' αυτό το λόγο, αυτές παραβλέπουν τα σημεία και συμπτώματα της ΣΝ. Επιπλέον, διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών στην ηλικία, ιατρικό ιστορικό και άλλα κοινωνικό-δημογραφικά και συμπεριφοριστικά χαρακτηριστικά ίσως ευθύνονται γι' αυτή τη διαφορά στη διάρκεια του χρόνου καθυστέρησης μεταξύ των 2 φύλων.

Τα αποτελέσματά μας δείχνουν, επίσης, ότι οι ασθενείς με ιστορικό ΣΝ αναζητούν ιατρική περίθαλψη γρηγορότερα από αυτούς που δεν είχαν προηγούμενη εμπειρία ΣΝ. Αυτό είναι αυτονόητο αφού αυτοί οι ασθενείς θα έχουν λάβει οδηγίες για το πόσο σημαντική είναι η άμεση αναζήτηση ιατρικής βοήθειας όταν τα συμπτώματα της ΣΝ επανεμφανιστούν. Επιπλέον, ο χρόνος καθυστέρησης μέχρι την αναζήτηση ιατρικής περίθαλψης ήταν μεγαλύτερος γι' αυτούς που ελάμβαναν ανταγωνιστές ασβεστίου. Αυτό θα μπορούσε να αποδοθεί στη λανθασμένη αντίληψη των ασθενών ότι αφού ρυθμίζουν την πίεση τους λαμβάνοντας φαρμακευτική αγωγή δεν μπορούν να εμφανίσουν ΣΝ. Επίσης, ψυχολογικοί λόγοι, και ιδιαιτέρως η άρνηση τους ότι μπορεί να πάσχουν από ΣΝ μπορεί να συνηγορεί στην καθυστερημένη αναζήτηση ιατρικής βοήθειας.

Όσον αφορά στη σχέση του χρόνου καθυστέρησης και ενδο-νοσοκομειακής θνητότητας, από τα αποτελέσματά μας διαπιστώνουμε ότι οι ασθενείς που καθυστερούσαν περισσότερο να αναζητήσουν ιατρική περίθαλψη είχαν περισσότερες πιθανότητες να πεθάνουν σε σχέση με αυτούς που φτάνουν στο νοσοκομείο μέσα στις 2 πρώτες ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων. Επιπλέον, βρέθηκε ότι η καθυστερημένη αναζήτηση ιατρικής βοήθειας είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την ενδο-νοσοκομειακή θνητότητα ασθενών με ΟΣΣ. Αυτό είναι σε αντίθεση με τα αποτελέσματα προηγούμενης μελέτης που έδειξε ότι τα αρχικά χαρακτηριστικά ευθύνονται για την μεγαλύτερη θνησιμότητα αυτών που φτάνουν αργά στο νοσοκομείο.²⁴

Περιορισμοί της μελέτης

Στη μελέτη μας δεν είχαν συγκεντρωθεί στοιχεία για κάποια χαρακτηριστικά που έχουν δείχτει από άλλες μελέτες ότι σχετίζονται σημαντικά με το χρόνο καθυστέρησης στην αναζήτηση ιατρικής βοήθειας, όπως η ώρα της ημέρας που εμφανίστηκαν τα συμπτώματα, τα συμπτώματα που οδήγησαν τους ασθενείς στην αναζήτηση ιατρικής βοήθειας και το μέσο το οποίο χρησιμοποίησαν για να φτάσουν στο νοσοκομείο.

Επιπλέον, δεν καταγράφηκε η χρήση ασπιρίνης ή άλλων αντιπηκτικών φαρμάκων. Ως εκ τούτου, δεν μπορούσε να διερευνηθεί αν η χρήση ή όχι αυτών των φαρμάκων, μπορεί να επηρεάσει το χρόνο καθυστέρησης όπως οι ανταγωνιστές ασβεστίου. Επιπλέον, η συμμετοχή μόνο 6 νοσοκομείων από ολόκληρη της Ελλάδα ίσως κάνει δύσκολη τη γενίκευση των αποτελεσμάτων.

Συμπεράσματα

Τα ευρήματα μας σχετικά με τη διάρκεια του χρόνου που μεσολαβεί μεταξύ της έναρξης των συμπτωμάτων και της αναζήτησης ιατρικής περίθαλψης υποδηλώνουν την ανάγκη για ανάπτυξη και εφαρμογή εκπαιδευτικών προγραμμάτων που θα αποσκοπούν στη μείωση αυτού του χρόνου. Ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και υπέρταση έχουν αυξημένο κίνδυνο για ΟΕΜ και για παρατεταμένη καθυστέρηση στην αναζήτηση ιατρικής βοήθειας. Ως εκ τούτου, αυτές οι ομάδες αποτελούν ομάδες υψηλού κινδύνου στις οποίες θα πρέπει να πραγματοποιηθούν εκπαιδευτικές προσπάθειες. Ιδιαίτερα, αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερωθούν για το πώς να αναγνωρίζουν τη βαρύτητα των συμπτωμάτων που θα τους οδηγήσει στην αναζήτηση ιατρικής περίθαλψης και τα οφέλη που έχουν να αποκομίσουν από άμεση αναζήτηση ιατρικής βοήθειας.

Ευχαριστίες

Οι συγγραφείς θα ήθελαν να παρουσιάσουν και να ευχαριστήσουν τους: Γιώργο Γιαννόπουλο, Σοφία Αράπη, Θεόδωρο Γιαλέρνιο, Κων/να Μασσούρα, Γιώργο Παπάγνου, Αντώνη Καρανάσιο, Λάμπρο Ρίζο, Μιχάλη Μπαρμπαρούση, Γιώργο Κασσιμάτη, Σκεύο Σιδέρη, Νίκο Δασκαλόπουλο, για την υποστήριξη τους στην κλινική εξέταση και τον Αλέξανδρο Χαλαμανδάρη για τη διαχείριση της βάσης δεδομένων.

Βιβλιογραφία

1. The GISSI Group: Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 1: 397-401.
2. AIMS Trial Study Group: Effect of intravenous APSAC on mortality after myocardial infarction: preliminary report of a placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 1988; 1: 545-549.
3. Kennedy JW, Martin GV, Davis KB, et al: The western Washington intravenous streptokinase in acute myocardial infarction randomized trial. *Circulation* 1988; 77: 345.
4. Goldberg RJ, Gurwitz J, Yarzebski J, Landon J, Gore JM, Alpert JS, et al: Patient delay and receipt of thrombolytic therapy among patients with acute myocardial infarction from community-wide perspective. *Am J Cardiol* 1992; 70: 421-425.
5. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) collaborative group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994; 343: 311-322.
6. Boersma E, Maas ACP, Deckers JW, Simoons ML: Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996; 348: 771-775.
7. O'Carroll RE, Smith KB, Grubb NR, Fox KA, Masterton G: Psychological factors associated with delay in attending hospital following a myocardial infarction. *J Psychosom Res* 2001; 51: 611-614.
8. Goldberg RJ, Yarzebski J, Darleen L, Gore JM: Decade – Long trends and factors associated with time to hospital presentation in patients with acute myocardial infarction. The Worcester Heart Attack Study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3217-3223.
9. Gurwitz JH, McLaughlin TJ, Willison DJ, Guadagnoli E, Hauptman PJ, Gao X, et al: Delayed hospital presentation in patients who have acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1997; 126: 593-599.
10. Goldberg RJ, Gurwitz JH, Gore JM: Duration of, and temporal trends (1994-1997) in, prehospital delay in patients with acute myocardial infarction: the second national registry of myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2141-2147.
11. Ottesen MM, Dixen U, Torp-Pederson C, Kober L: Prehospital delay in acute coronary syndrome – an analysis of the components of delay. *Int J Cardiol* 2004; 96: 97-103.
12. Goldberg RJ, Steg PG, Sadiq I, Granger CB, Jackson EA, Budaj A, et al: Extent of, and factors associated with delay to hospital presentation in patients with acute coronary disease (the GRACE registry). *Am J Cardiol* 2002; 89: 791-796.
13. Dontas A: Recent trends in cardiovascular disease and risk factors in the Seven Countries Study: Greece. In *Lessons for Science from the Seven Countries Study*. Edited by Toshima H, Koga Y, Blackburn H, Keys A. Tokyo, Japan: Springer-Verlag Pub, 1994: 41-100.
14. Andrikopoulos GK, Richter DJ, Dilaveris PE, Pipilis A, Zaharoulis A, Gialafos JE, et al: In-hospital mortality of habitual cigarette smokers after acute myocardial infarction; the "smoker's paradox" in a countrywide study. *Eur Heart J* 2001; 22: 776-784.
15. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Stefanadis C, Toutouzas PK: Risk stratification of coronary heart disease through established and emerging lifestyle factors, in a Mediterranean population: CARDIO2000 epidemiological study. *J Cardiovasc Risk* 2001; 6: 329-339.
16. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Antonoulas A, Zombolos S, Kogias Y, Mantas Y, et al: Greek study of acute Coronary Syndromes study investigators. Epidemiology of acute coronary syndromes in a Mediterranean country; aims, design and baseline characteristics of the Greek study of acute coronary syndromes (GREECS). *BMC Public Health* 2005; 5: 23.
17. Myocardial infarction redefined-a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000; 21: 1502-1513.
18. Braunwald E: *Heart Disease*. 5th Edition by W.B. Saunders Company, London, UK, 1997: 1-570.
19. Pate RR, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, Macera CA,

- Bouchard C, et al: Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA* 1995; 273: 402-407.
20. Moser DK, McKinley S, Dracup K, Chung ML: Gender differences in reasons patients delay in seeking treatment for acute myocardial infarction symptoms. *Pat Edu Cou* 2005; 56: 45-54.
 21. Goff Jr DC, Feldman HA, McGovern PG, Goldberg RJ, Simons-Morton DG, Cornell CE, et al and Hedges JR for the Rapid Early Action for Coronary treatment (REACT) study Group. Prehospital delay in patients hospitalized with heart attack symptoms in the United States: The REACT trial. *Am Heart J* 1999; 138: 1046-1057.
 22. Dracup K, Moser DK, Eisenberg M, Meischke H, Alonzo AA, Braslow A: Causes of delay in seeking treatment for heart attack symptoms. *Soc Sci Med* 1995; 40: 379-392.
 23. Ho MT: Delays in the treatment of acute myocardial infarction: an overview. *Heart Lung* 1991; 20: 566-569.
 24. Turi Z, Stone P, Muller J, Parker C, Rude R, et al and the MILIS STUDY GROUP: Implications for acute intervention related to time of hospital arrival in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1986; 58: 203-209
 25. Maynard C, Althouse R, Olsufka M, Ritchie JL, Davis KB, Kennedy JW: Early versus late hospital arrival for acute myocardial infarction in the Western Washington Thrombolytic Therapy Trials. *Am H Cardiol* 1989; 63: 1296-1300.