

Bezpieczeństwo stosowania biwalirudyny podczas elektrywnych przezskórnych interwencji wieńcowych u pacjentów po przeszczepie serca

Raed A. Aqel, Fadi G. Hage, Gilbert J. Zoghbi, Jose A. Tallaj,
Vijay K. Misra i Robert C. Bourge

Division of Cardiovascular Disease, University of Alabama at Birmingham, USA

Przedrukowano za zgodą z: *Cardiology Journal* 2007; 14: 458–462

Streszczenie

Wstęp: W badaniu REPLACE 2 wykazano zarówno bezpieczeństwo, jak i skuteczność stosowania biwalirudyny podczas przezskórnych interwencji wieńcowych (PCI) dotyczących natywnych tętnic wieńcowych. Nie istnieją natomiast doniesienia na temat bezpieczeństwa zastosowania biwalirudyny w trakcie PCI u pacjentów po przeszczepie serca.

Metody: Do badania włączono chorych po zabiegu transplantacji serca, u których wykrywane de novo zmiany w naczyniach wieńcowych zaopatrywano na drodze PCI. Za punkt końcowy badania uznano wystąpienie w ciągu 30 dni po zabiegu: zgonu pacjenta, zawału serca, konieczności wykonania rewaskularyzacji dotyczącej zaopatrywanego wcześniej na drodze PCI naczynia oraz poważnego krwawienia. Wyniki badania porównano zarówno z rezultatami REPLACE 2, jak i z wynikami uzyskanymi w grupie kontrolnej (pacjenci po przeszczepie serca otrzymujący podczas procedur PCI heparynę).

Wyniki: W grupie badawczej wykonano 51 zabiegów PCI u 30 chorych. Średnia wieku w tej grupie wynosiła 56 ± 12 lat; kobiety stanowiły 20% ogółu grupy. Grupa kontrolna składała się z 24 chorych, u których wykonano 35 zabiegów PCI. W grupie badawczej podczas okresu obserwacji nie stwierdzono wystąpienia: zgonu, zawału serca lub konieczności rewaskularyzacji naczynia wieńcowego zaopatrywanego wcześniej za pomocą PCI. Złożony punkt końcowy w postaci: zgonu, zawału serca, konieczności rewaskularyzacji naczynia wieńcowego zaopatrywanego wcześniej za pomocą PCI oraz poważnego krwawienia wymagającego przetoczenia przynajmniej 2 j. koncentratu krwinek czerwonych wystąpił u 2 (3,9%) chorych w porównaniu z 275 (9,2%) pacjentami w badaniu REPLACE 2 ($p = 0,195$) oraz 5 (14,3%) osobami w grupie kontrolnej ($p = 0,115$).

Wnioski: Biwalirudynę, lek o działaniu przeciwzakrzepowym, można bezpiecznie stosować w przebiegu elektrywnej PCI wykonywanej u pacjentów z maskulopatią w przeszczepionym sercu. (Folia Cardiologica Excerpta 2008; 3: 29–34)

Słowa kluczowe: biwalirudyna, bezpieczeństwo stosowania leku, przezskórna interwencja wieńcowa, transplantacja serca

Adres do korespondencji: Fadi G. Hage, MD
LHRB 306, 1530 3rd AVE S
Birmingham, AL 35294-0007, USA
tel. 205 934 0406, faks 205 975 8568
e-mail: fadihage@uab.edu

*Pierwsi dwaj autorzy mają równy wkład w powstanie niniejszej pracy.

Tłumaczenie: lek. Łukasz Gawiński

Artykuł redakcyjny — str. 1

Wstęp

Waskulopatia w przeszczepionym sercu (CAV, *cardiac allograft vasculopathy*) występuje aż u 42% chorych po przeszczepie serca w okresie do 3 lat po zabiegu transplantacji. Ocenia się, że CAV jest jedną z głównych przyczyn zgonów tych chorych w ciągu roku oraz 3 lat po zabiegu [1]. Mimo że waskulopatia w przeszczepionym sercu, traktowana jako jednostka chorobowa, wyraźnie różni się pod względem patologicznym od natywnej choroby wieńcowej serca [2], zabieg przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary intervention*) stanowi bezpieczną i skuteczną formę leczenia również w populacji osób z tym schorzeniem [3–7]. Heparynę uznaje się za tradycyjny lek przeciwzakrzepowy stosowany u chorych po zabiegu transplantacji serca w trakcie przezskórnej interwencji wieńcowej. Znaczny wzrost zainteresowania dotyczącego zastosowania biwalirudyny w tej grupie chorych wynika z opublikowanych doniesień świadczących o wysokim wskaźniku bezpieczeństwa i efektywności zastosowania biwalirudyny w przebiegu PCI wykonywanych w przypadku natywnej choroby wieńcowej [8–11]. Autorzy w niniejszej pracy przedstawili wyniki jednoośrodkowego badania dotyczącego bezpieczeństwa zastosowania biwalirudyny podczas PCI u pacjentów po zabiegu transplantacji serca. Wyniki tego badania porównano zarówno z rezultatami uzyskanymi w badaniu REPLACE 2 (*Randomized Evaluation in PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events 2*) dotyczącym zastosowania biwalirudyny w przebiegu PCI u pacjentów niepoddanych zabiegowi przeszczepu serca, jak i z wynikami uzyskanymi w grupie kontrolnej obejmującej pacjentów po zabiegu transplantacji serca, u których w przebiegu PCI zastosowano heparynę.

Metody

Charakterystyka badanych

Retrospektywnej analizie poddano dokumentację medyczną pacjentów po przeszczepie serca, którzy przebyli zabieg PCI w okresie od czerwca 2003 roku do grudnia 2005 roku w pracowniach Uniwersytetu Alabama w Birmingham. Do badania włączono chorych, u których PCI wykonywano z powodu jednej lub więcej odkrytych *de novo* zmian w naczyniach wieńcowych, oraz tych, u których jednocześnie zastosowano podczas zabiegu biwalirudynę. Do badania nie włączono pacjentów, którzy zabiegowi PCI zostali poddani jedynie z powodu restenozy w stencie. Wyodrębniono również grupę kontrolną:

chorych po przeszczepie serca, których w okresie od stycznia 2002 roku do stycznia 2007 roku poddano zabiegowi PCI z zastosowaniem heparyny.

Protokół badania

Biwalirudynę podawano pacjentom w postaci bolusa dożylnego w dawce 0,75 mg/kg mc. zaraz po rozpoczęciu procedury, a następnie w postaci wlewu dożylnego 1,75 mg/kg/h przez cały okres trwania zabiegu. Inhibitor glikoproteiny IIb/IIIa był podawany według uznania operatora przeprowadzającego zabieg. Pacjentów, u których podczas jednego pobytu w pracowni hemodynamicznej wykonano PCI dotyczącą kilku naczyń lub zmian, traktowano jako chorych, u których wykonano tylko jedną procedurę; z kolei każdą wizytę w pracowni traktowano jako oddzielną procedurę.

Wyniki końcowe badania

Podobnie jak w przypadku badania REPLACE 2, na pierwszorzędowy złożony punkt końcowy składały się: zgon, zawał serca, konieczność rewaskularyzacji naczynia zaopatrzonego wcześniej na drodze PCI lub poważne krwawienie w ciągu 30 dni od interwencji. Za drugorzędowy złożony punkt końcowy uznano: zgon, zawał serca lub konieczność rewaskularyzacji naczynia zaopatrzonego wcześniej za pomocą PCI. Przeanalizowano również częstość występowania wymienionych powyżej pojedynczych punktów końcowych.

Za poważne krwawienie uznano wystąpienie krwawienia wewnątrzczaszkowego, wewnątrzgałkowego lub zaotrzewnowego, klinicznie jawną utratę krwi krążącej skutkującą zmniejszeniem stężenia hemoglobiny o więcej niż 3 mg/dl, obniżenie stężenia hemoglobiny o więcej niż 4 mg/dl niezależnie od przyczyny lub też konieczność transfuzji przynajmniej 2 j. koncentratu krwinek czerwonych lub krwi pełnej.

Stężenie markerów sercowych sprawdzano co każde 8 godzin i przynajmniej trzy razy po każdej interwencji wieńcowej. Zawał serca zdefiniowano jako pojawienie się nowego, istotnego załamka Q w dwóch lub więcej sąsiadujących odprowadzeniach zapisu elektrokardiograficznego lub też jako wzrost stężenia kinazy kreatynowej (CPK, *creatine phosphokinase*) lub jej izoenzymu (CK-MB, *creatine kinase isoenzyme MB*) przynajmniej 3 razy powyżej górnej granicy normy w ciągu 2 dni od zabiegu rewaskularyzacji lub wzrost stężenia tych enzymów przynajmniej 2 razy powyżej górnej granicy normy, niezależnie od czasu wykonania zabiegu. Analizując powyższe kryteria, należy uznać, że zarówno kliniczne punkty końcowe, jak i punkty końcowe

Tabela 1. Wyjściowa charakterystyka badanych pacjentów

Cecha	Biwalirudyna (n = 30)	Heparyna (n = 24)	p
Wiek (lata)	56 ± 12	58 ± 13	NS
Kobiety	6 (20%)	6 (25%)	NS
Rasa			
Biała	20 (67%)	17 (71%)	NS
Amerykanie pochodzenia afrykańskiego	9 (30%)	7 (29%)	
Inne	1 (3%)	0 (0%)	
Przyczyny transplantacji serca			
Kardiomiopatia niedokrwienna	17 (57%)	12 (50%)	NS
Kardiomiopatia o podłożu innym niż niedokrwienna	8 (27%)	9 (38%)	
Wrodzona choroba serca	2 (7%)	0 (0%)	
Inne	3 (10%)	3 (12%)	
Cukrzyca	16 (53%)	13 (54%)	NS
Nadciśnienie tętnicze	25 (83%)	22 (92%)	NS
Choroby naczyń obwodowych	2 (7%)	4 (17%)	NS
Wcześniejsze wystąpienie udaru mózgu	3 (10%)	3 (12%)	NS
Przewlekła choroba nerek	15 (50%)	15 (63%)	NS
Waskulopatia naczyń wieńcowych w wywiadzie	24 (80%)	24 (100%)	0,028
Wcześniejsza interwencja wieńcowa	15 (50%)	20 (83%)	0,004
Leki*			
Kwas acetylosalicylowy	48 (96%)	33 (94%)	NS
Klopidogrel — przy przyjęciu	38 (75%)	31 (89%)	NS
Klopidogrel — przy wypisie	50 (98%)	33 (94%)	NS
Warfaryna	4 (8%)	0 (0%)	NS
Statyna	37 (73%)	29 (83%)	NS
Beta-adrenolityk	7 (14%)	6 (17%)	NS
Antagonista wapnia	46 (90%)	27 (77%)	NS
Azotany	1 (2%)	5 (14%)	0,039
Podawana doustnie rapamacyna	18 (35%)	8 (23%)	NS

*Stosowanie leków u chorych zależy od czasu wykonania interwencji wieńcowej oraz od liczby wykonanych procedur niż od liczby pacjentów

dotyczące wystąpienia krwawienia były identyczne jak w badaniu REPLACE 2.

Analiza statystyczna

Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu oprogramowania SPSS (wersja 11.5, SPSS Inc., Chicago, Illinois). Wyniki wyrażono jako procentową częstość występowania lub wartość średnią ± 1 odchylenie standardowe (SD, *standard deviation*), gdzie było konieczne. Zmienne katégoryczne (nieparametryczne) porównywano za pomocą testu χ^2 . Za statystycznie istotną uznawano dwustronną wartość p mniejszą od 0,05.

Wyniki

Badana grupa składała się z 30 chorych po zabiegu transplantacji serca, u których wykonano

51 zabiegów PCI przy zastosowaniu biwalirudyny jako leku przeciwzakrzepowego. Grupa kontrolna liczyła 24 chorych po przeszczepie serca, u których z kolei przeprowadzono 35 interwencji wieńcowych. Wyjściową charakterystykę pacjentów (w czasie wykonywania procedury) przedstawiono w tabeli 1. Obydwie te grupy są porównywalne z jednym wyjątkiem, u chorych otrzymujących heparynę podczas interwencji wieńcowej można zauważyć w wywiadzie większą częstość występowania zarówno CAV, jak i większą częstość wykonywania uprzednich interwencji wieńcowych. Wyniki angiografii naczyń wieńcowych oraz charakterystykę wykonanych zabiegów przedstawiono w tabeli 2. W grupie badanej (otrzymującej biwalirudynę) podczas angioplastyki użyto stentów u 48 chorych (94%). W przypadku pozostałych 3 osób (6%) zabieg polegał tylko na wprowadzeniu przewodnika ciśnieniowego (*pressure*

Tabela 2. Charakterystyka wykonanych procedur

Cecha	Biwalirudyna (n = 51)	Heparyna (n = 35)
Waskulopatia dotycząca > 50% światła*		
Pień lewej tętnicy wieńcowej**	1 (2%)	2 (6%)
Przednia tętnica zstępująca**	35 (69%)	26 (74%)
Tętnica okalająca**	23 (45%)	25 (71%)
Prawa tętnica wieńcowa**	18 (35%)	16 (46%)
Naczynie docelowe, poddane interwencjom (wzajemnie się niewykluczającym)		
Pień lewej tętnicy wieńcowej**	1 (2%)	2 (6%)
Przednia tętnica zstępująca**	28 (55%)	19 (54%)
Tętnica okalająca**	13 (25%)	13 (37%)
Prawa tętnica wieńcowa**	10 (20%)	5 (14%)
Typ procedury		
Jedynie angioplastyka z zastosowaniem balonu	0 (0%)	0 (0%)
Stent uwalniający lek***	47 (92%)	25 (71%)
Stent powleczony heparyną***	0 (0%)	9 (26%)
Stent metalowy***	1 (2%)	1 (3%)
Wprowadzenie przewodnika ciśnieniowego lub wykonanie ultrasonografii wewnątrzwieńcowej	3 (6%)	0 (0%)

*Ciężkość nasilenia zmiany określał kardiolog w celach klinicznych na podstawie obrazu angiograficznego; **początkowy odcinek naczynia lub też jakiegokolwiek z jego głównych odgałęzień; ***albo wyłącznie wykonanie zabiegu pierwotnego stentowania naczynia, albo zabieg stentowania połączony z poprzedzającym lub następującym zabiegiem poszerzania naczynia za pomocą balonu

wire) lub też na wewnątrznaczyniowej ultrasonograficznej ocenie zmian w naczyniach wieńcowych bez następczej procedury terapeutycznej. Mimo że chorych nie poddano interwencji naczyniowej, autorzy badania zdecydowali się nie wykluczać ich z badania, ponieważ otrzymali oni biwalirudynę i należą do grupy potencjalnego ryzyka powikłań wynikających z zastosowania tego leku. Wszyscy chorzy z wyjątkiem 1 osoby (98%) otrzymali klopidogrel przed, w trakcie oraz po interwencji wieńcowej. U 1 pacjenta, który nie otrzymał klopidogrelu, zmianę w naczyniu oceniono jako niewymagającą interwencji już po wprowadzeniu przewodnika ciśnieniowego.

Średni czas trwania hospitalizacji wyniósł $2,7 \pm 2,0$ dni (zakres 2–13) w badanej grupie do $2,9 \pm 1,9$ dnia (zakres 1–10) w grupie kontrolnej. Mediana czasu trwania hospitalizacji w obydwu grupach wynosiła 2 dni. W grupie pacjentów, którzy otrzymali biwalirudynę, zaobserwowano 2 incydenty poważnego krwawienia. Jeden z nich wystąpił podczas pobytu w szpitalu i dotyczył krwawienia z prawej tętnicy udowej wymagającego przetoczenia 5 j. koncentratu krwinek czerwonych. Drugi epizod krwotoczny wystąpił 30 dni po okresie hospitalizacji — pacjentka zgłaszała występowanie smolistych stolców oraz uogólnionego zmęczenia. Chorą przyjęto do szpitala, gdzie przetoczono jej 4 j. koncentratu krwinek czerwonych oraz 2 j. płytek.

Gastroskopia górnego odcinka przewodu pokarmowego ujawniła obecność dwóch wrzodów dwunastnicy z widocznymi kikutami naczyń oraz skrzep pokrywający jeden z wrzodów. Za przyczynę wystąpienia u tej chorej krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego uznano przyjmowanie przez pacjentkę kwasu acetylosalicylowego oraz klopidogrelu. Obydwa krwawienia zatamowano, źródła krwawienia nie wymagały dalszych interwencji medycznych. Podczas okresu obserwacji nie zaobserwowano wystąpienia wśród pacjentów: zgonu, zawału serca lub konieczności pilnej rewaskularyzacji naczynia wcześniej poddanego PCI. Złożony punkt końcowy (zgon, zawał serca, konieczność pilnej rewaskularyzacji naczynia uprzednio poddanego PCI lub poważne krwawienie) wystąpił w ciągu pierwszych 30 dni po interwencji wieńcowej u 2 chorych (3,9%). W tabeli 3 przedstawiono podsumowanie dotyczące częstości występowania punktów końcowych badania, a także porównanie z wynikami REPLACE 2 oraz z rezultatami uzyskanymi w grupie kontrolnej. Inhibitor glikoproteiny IIb/IIIa podawano okresowo w przebiegu 4 procedur (8%) jako dodatek do zastosowanej biwalirudyny (3 chorych otrzymało abciximab, 1 pacjent — eptifibatid) według uznania operatora przeprowadzającego zabieg. U żadnego z tych chorych nie zaobserwowano jakiegokolwiek powikłań, a czas pobytu w szpitalu wynosił 2 dni w przypadku wszystkich 4 osób.

Tabela 3. Niepożądane incydenty obserwowane podczas pierwszych 30 dni po zabiegu, a także porównanie tych danych z analogicznymi wynikami uzyskanymi w badaniu REPLACE 2

Zdarzenie	Biwalirudyna (n = 51)	Heparyna (n = 35)	p*	REPLACE 2 (n = 2994)	p*
Zgon	0 (0%)	0 (0%)	Nie dotyczy	7 (0,2%)	0,729
Zawał serca	0 (0%)	2 (5,7%)	0,163	207 (7%)	0,052
TVR	0 (0%)	0 (0%)	Nie dotyczy	35 (1,2%)	0,437
Poważne krwawienie	2 (3,9%)	3 (8,6%)	0,393	71 (2,4%)	0,473
Jakakolwiek transfuzja krwi	2 (3,9%)	1 (2,9%)	1,000	50 (1,7%)	0,218
TVR	2 (3,9%)	1 (2,9%)	1,000	39 (1,3%)	0,108
Zgon + MI + TVR + poważne krwawienie	2 (3,9%)	5 (14,3%)	0,115	275 (9,2%)	0,195
Zgon + MI + TVR	0 (0%)	2 (5,7%)	0,163	227 (7,6%)	0,041

*W porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących biwalirudynę; MI (*myocardial infarct*) — zawał serca, TVR (*target vessel revascularization*) — konieczność rewaskularyzacji naczynia zaopatrzonego wcześniej za pomocą przeszskórnej interwencji wieńcowej

W grupie kontrolnej inhibitor glikoproteiny IIb/IIIa zastosowano w przebiegu 16 procedur (46%). Dwa przypadki wystąpienia zawału serca oraz 3 epizody poważnego krwawienia zaobserwowane w grupie kontrolnej wystąpiły u chorych, którzy otrzymali inhibitor glikoproteiny IIb/IIIa na szczycie działania heparyny.

Dyskusja

Niniejsze badanie ma charakter obserwacyjny i zostało przeprowadzone w celu oceny bezpieczeństwa podawania biwalirudyny stosowanej jako lek przeciwzakrzepowy podczas elektrycznych interwencji wieńcowych wykonywanych z powodu waskulopatii wieńcowej rozwijającej się u chorych po przeszczepie serca. Ponieważ dotychczas nie istnieją doniesienia naukowe dotyczące bezpieczeństwa stosowania w tej populacji tradycyjnego leku przeciwzakrzepowego, jakim jest heparyna, autorzy badania porównali zebrane przez siebie dane z wynikami badania REPLACE 2 (ramię badania, w którym chorzy otrzymywali biwalirudynę), na podstawie którego nie wykazano, by zastosowanie biwalirudyny z podawanym w pewnych przypadkach inhibitorem glikoproteiny IIb/IIa w porównaniu z heparyną stosowaną zawsze z inhibitorem glikoproteiny IIb/IIIa w ramach leczenia wieńcowego incydentu niedokrwiennego było mniej skuteczne. Ponadto zastosowanie biwalirudyny (z podawanym w pewnych przypadkach inhibitorem glikoproteiny IIb/IIIa) wiązało się ze statystycznie niższą częstością występowania incydentów krwotocznych [8]. Autorzy badania porównali także otrzymane przez siebie wyniki z rezultatami uzyskanymi w grupie kontrolnej (pacjenci po zabiegu transplantacji serca

poddani w tym samym ośrodku PCI z zastosowaniem heparyny). Wnioski wynikające z analizy badania, porównywalne z wynikami po analizie badania REPLACE 2, wskazują na istotnie niską częstość występowania incydentów niedokrwiennych (0% dla częstości występowania następującego złożonego kryterium oceny: zgon, zawał serca lub konieczność ponownej rewaskularyzacji naczynia poddanego wcześniej PCI) oraz nieistotny trend w kierunku obniżenia częstości występowania złożonego punktu końcowego, na który składa się wystąpienie incydentu niedokrwiennego i krwotocznego w ciągu 30 dni od daty wykonania zabiegu (w porównaniu z pacjentami z natywnymi naczyniami wieńcowymi poddanymi PCI) (tab. 3). Wyniki końcowe istotnie statystycznie nie różniły się również od rezultatów uzyskanych w grupie kontrolnej. Warto podkreślić, że w przeciwieństwie do populacji chorych z badania REPLACE 2, w tym badaniu jedynie niewielka grupa osób otrzymała stenty metalowe (tab. 2).

Autorzy pracy wierzą, że wnioski wynikające z badania będą miały bardzo duże znaczenie praktyczne dla kardiologów opiekujących się pacjentami po zabiegu transplantacji serca z waskulopatią w przeszczepionym sercu. Mechanizmy patofizjologiczne dla rozwoju CAV są odmienne niż w przypadku natywnej choroby wieńcowej, co powoduje, że bez tych wyników ekstrapolacja dotycząca bezpieczeństwa zastosowania biwalirudyny w tej grupie chorych staje się niemożliwa. Na podstawie wcześniejszych doniesień naukowych ustalono za korzystne wykonanie PCI w przebiegu waskulopatii w przeszczepionym sercu. Współczynnik częstości procedur zakończonych sukcesem oceniono na powyżej 90% (przy akceptowalnym współczynniku częstości występowania restenoz), zwłaszcza przy

użyciu stentów uwalniających leki [12–14]. Większość przeprowadzonych dotychczas badań dotyczyła małej liczby chorych i zakładała raczej długookresową ocenę kliniczną i angiograficzną niż jedynie 30-dniowy okres obserwacji. Ponadto najczęściej bezpośrednio porównywano działania różnych leków przeciwzakrzepowych w badanej populacji.

Ograniczenia badania

Autorzy badania są świadomi ograniczeń dotyczących wniosków wynikających jedynie z jednoosobowego badania retrospektywnego przeprowadzonego w stosunkowo nielicznej grupie chorych. Istotny wydaje się fakt, że w celu włączenia takiej liczby osób do badania przeprowadzono badania sondażowe wśród wszystkich pacjentów poddanych zabiegowi transplantacji serca w danym ośrodku, u których wykonano PCI w ciągu kilkunastu lat. Warto także podkreślić, że u pacjentów po przeszczepie serca nie wykonywano rutynowej angioplastyki w okresie miesiąca od momentu zabiegu. Należy również zwrócić uwagę, że brak bólowych incydentów niedokrwiennych może być wtórny do faktu odnerwienia przeszczepionego serca u biorcy i związanej z tym rzadszej częstości występowania bólu w klatce piersiowej [15]. W przebiegu badania dokonywano rutynowych pomiarów stężenia markerów wieńcowych, włącznie ze stężeniem troponiny, po każdej interwencji wieńcowej u wszystkich chorych.

Wnioski

Bivalirudyna stanowi bezpieczny lek przeciwzakrzepowy przeznaczony do stosowania podczas elektywnej PCI u pacjentów po przeszczepie serca chorujących na CAV. Konieczne wydaje się przeprowadzenie w przyszłości wieloośrodkowego, randomizowanego badania w celu porównania skuteczności działania bivalirudyny oraz heparyny w tej szczególnej podgrupie chorych, których poddaje się przezskórnym interwencjom wieńcowym.

Piśmiennictwo

1. Hertz M.I., Taylor D.O., Trulock E.P. i wsp. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Nineteenth Official Report 2002. *J. Heart Lung. Transplant.* 2002; 21: 950–970.
2. Ramzy D., Rao V., Brahm J., Miriuka S., Delgado D., Ross H.J. Cardiac allograft vasculopathy. *Can. J. Surg.* 2005; 48: 319–327.
3. Redonnet M., Tron C., Koning R. i wsp. Coronary angioplasty and stenting in cardiac allograft vasculopathy following heart transplantation. *Transplant. Proc.* 2000; 32: 463–465.
4. Savage M.P., Fischman D.L., Schatz R.A. i wsp. Long-term angiographic and clinical outcome after implantation of a balloon-expandable stent in the native coronary circulation. Palmaz-schatz stent study group. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994; 24: 1207–1212.
5. Jain S.P., Ramee S.R., White C.J. i wsp. Coronary stenting in cardiac allograft vasculopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 32: 1636–1640.
6. Bader F.M., Kfoury A.G., Gilbert E.M. i wsp. Percutaneous coronary interventions with stents in cardiac transplant recipients. *J. Heart Lung. Transplant.* 2006; 25: 298–301.
7. Doshi A.A., Rogers J., Kern M.J., Hauptman P.J. Effectiveness of percutaneous coronary intervention in cardiac allograft vasculopathy. *Am. J. Cardiol.* 2004; 93: 90–92.
8. Lincoff A.M., Bittl J.A., Harrington R.A. i wsp. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: Replace-2 randomized trial. *JAMA* 2003; 289: 853–863.
9. Lincoff A.M., Kleiman N.S., Kereiakes D.J. i wsp. Long-term efficacy of bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade vs. heparin and planned glycoprotein iib/iiia blockade during percutaneous coronary revascularization: Replace-2 randomized trial. *JAMA* 2004; 292: 696–703.
10. Dangas G., Lasic Z., Mehran R. i wsp. Effectiveness of the concomitant use of bivalirudin and drug-eluting stents. Results from the prospective, multicenter BivAlirudin and Drug-Eluting STents (ADEST) study. *Am. J. Cardiol.* 2005; 96: 659–663.
11. Gurm H.S., Rajagopal V., Fathi R. i wsp. Effectiveness and safety of bivalirudin during percutaneous coronary intervention in a single medical center. *Am. J. Cardiol.* 2005; 95: 716–721.
12. Benza R.L., Zoghbi G.J., Tallaj J. i wsp. Palliation of allograft vasculopathy with transluminal angioplasty: A decade of experience. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: 1973–1981.
13. Schnetzler B., Drobinski G., Dorent R. i wsp. The role of percutaneous transluminal coronary angioplasty in heart transplant recipients. *J. Heart Lung. Transplant.* 2000; 19: 557–565.
14. Tanaka K., Li H., Curran P.J. i wsp. Usefulness and safety of percutaneous coronary interventions for cardiac transplant vasculopathy. *Am. J. Cardiol.* 2006; 97: 1192–1197.
15. Aranda J.M. Jr, Hill J. Cardiac transplant vasculopathy. *Chest* 2000; 118: 1792–1800.