

Przezskórne interwencje wieńcowe

Wytyczne postępowania Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (*European Society of Cardiology – ESC*)

Eksperti Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego do spraw przezskórnych interwencji wieńcowych

Autorzy/członkowie grupy roboczej

Sigmund Silber, przewodniczący¹ (Niemcy), Per Albertsson (Szwecja), Francisco F. Avilés (Hiszpania), Paolo G. Camici (Wielka Brytania), Antonio Colombo (Włochy), Christian Hamm (Niemcy), Erik Jorgensen (Dania), Jean Marco (Francja), Jan-Erik Nordrehaug (Norwegia), Witold Rużyłto (Polska), Philip Urban (Szwajcaria), Gregg W. Stone (USA), William Wijns (Belgia)

Komisja ds. Wytycznych Postępowania ESC (CPG)

Silvia G. Priori, przewodnicząca (Włochy), Maria Angeles Alonso Garcia (Hiszpania), Jean Jacques Blanc (Francja), Andrzej Budaj (Polska), Martin Cowie (Wielka Brytania), Veronica Dean (Francja), Jaap Deckers (Holandia), Enrique Fernandez Burgos (Hiszpania), John Lekakis (Grecja), Bertil Lindahl (Szwecja), Gianfranco Mazzotta (Włochy), Keith McGregor (Francja), Joao Morris (Portugalia), Ali Oto (Turcja), Otto A. Smiseth (Norwegia)

Recenzenci

Jaap Deckers, koordynator ds. recenzji (Holandia), Jean-Pierre Bassand (Francja), Alexander Battler (Izrael), Michel Bertrand (Francja), Amadeo Gibert Betriu (Hiszpania), Dennis Cokkinos (Grecja), Nicolas Danchin (Francja), Carlo Di Mario (Włochy), Pim de Feyter (Holandia), Kim Fox (Wielka Brytania), Ciro Indolfi (Włochy), Karl Karsch (Wielka Brytania), Manfred Niederberger (Austria), Philippe Gabriel Steg (Francja), Michał Tendera (Polska), Frans Van de Werf (Belgia), Freek W. A. Verheugt (Holandia), Petr Widimski (Czechy)

¹Adres do korespondencji: prof. Sigmund Silber, Kardiologische Praxis und Praxklinik, Am Isarkanal 36, 81379 München, Niemcy, tel.: +49 89 742 151 30, faks: +49 89 742 151 31, e-mail: sigmund@silber.com

Streszczenie	267
Wstęp	268
1. Wprowadzenie i definicje	268
1.1. Metody wyszukiwania danych	268
1.2. Definicje klas zaleceń	269
2. Wskazania do przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI)	269
2.1. Wskazania do PCI w stabilnej chorobie wieńcowej (CAD)	269
2.2. Wskazania do PCI w ostrych zespołach wieńcowych bez uniesienia ST (NSTE-ACS)	273
2.3. Wskazania do PCI w ostrych zespołach wieńcowych z uniesieniem ST	276
3. Leczenie farmakologiczne uzupełniające PCI	285
3.1. Kwas acetylosalicylowy	285
3.2. Tiklopidyna i kłopidogrel	286
3.3. Heparyna niefrakcjonowana (UFH)	288
3.4. Heparyny drobnocząsteczkowe	288
3.5. Antagoniści GP IIb/IIIa	290
3.6. Bezpośrednie inhibitory trombiny	293
4. Techniki stosowane w uzupełnieniu PCI	297
4.1. Wewnątrzwieńcowa brachyterapia w leczeniu restenozy w stencie	297
4.2. Balon tnący	297
4.3. Rotablacja	298
4.4. Aterektomia kierunkowa	298
4.5. Systemy protekcji przeciwzatorowej	299
4.6. Dodatkowe metody diagnostyczne	301
5. Stenty uwalniające leki antyproliferacyjne (DES)	302
5.1. Średnica naczynia, zmiany znacznej długości, cukrzyca	304
5.2. Zakrzepica w stencie typu DES	304
5.3. Wskazania do implantacji DES	305
Piśmiennictwo	306

Streszczenie

W przypadku stabilnej choroby wieńcowej PCI jest wartościową metodą rewaskularyzacji pierwszego rzutu u wszystkich chorych z dużym obszarem niedokrwienia w obiektywnej ocenie oraz z obecnością prawie wszystkich rodzajów zmian miażdżycowych. Wyjątek stanowi przewlekła niedrożność naczynia bez możliwości przejścia przewodnikiem angioplastycznym. Początkowo badania wykazywały nieznacznie większe przeżycie po CABG w porównaniu z PCI bez użycia stentów. Wprowadzenie stentów, a także nowych sposobów leczenia wspomagającego, polepszyło wyniki PCI. Wybór pomiędzy PCI a CABG opierał się będzie na technicznych postępowaniach kardiologii inwazyjnej i kardiochirurgii, lokalnych doświadczeniach i preferencjach pacjenta. Niemniej jednak do czasu uzyskania nowych dowodów naukowych, PCI u pacjentów z cukrzycą i chorobą wielonaczyniową oraz u chorych z niezabezpieczonym zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej należy stosować tylko w szczególnych przypadkach. Stosowanie stentów uwalniających leki może zmienić taki stan rzeczy.

U pacjentów z NSTEMI (UA lub NSTEMI) należy przede wszystkim oszacować ryzyko ostrych powikłań zakrzepowych. Wyraźną korzyść z wczesnej koronarografii (do 48 godz.) i w przypadku wskazań z PCI lub CABG, odnotowano jedynie w grupie pacjentów wysokiego ryzyka. Odroczenie zabiegu nie poprawia rokowania. Ze względu na bezpieczeństwo zabiegu i przewidywalność wyniku zaleca się rutynowe wszczepianie stentów.

Pierwotna PCI powinna być leczeniem z wyboru u pacjentów ze STEMI przyjętych do szpitala wyposażonego w pracownię hemodynamiczną z doświadczonym personelem medycznym. Pacjenci z przeciwwskazaniami do leczenia fibrynolitycznego powinni zostać tam przekazani w trybie pilnym, celem wykonania pierwotnej PCI, ponieważ zabieg ten może być jedyną szansą szybkiego udrożnienia zamkniętej tętnicy wieńcowej. Pilna PCI wykonana w celu całkowitej rewaskularyzacji może być postępowaniem ratującym życie we wstrząsie kardiogennym. Z tego też względu wykonanie zabiegu należy rozważyć już na początku leczenia. Lepsze rezultaty w porównaniu z fibrylizacją obserwowano w randomizowanych badaniach klinicznych, podczas których pacjenta przekazywano do specjalistycznego ośrodka kardiologicznego w celu wykonania pierwotnej PCI. Wyniki te uzyskano pomimo istotnie większego opóźnienia pomiędzy zakwalifikowaniem chorego do grupy PCI a rozpoczęciem leczenia, co wynikało z konieczności przetransportowania chorego. Przewaga pierwotnej PCI nad fibrylizacją wydaje się być szczególnie istotna w przedziale czasowym od 3 do 12 godz. od wystąpienia bólu ławicowego lub innych objawów kli-

nicznych, co wynika z lepszej ochrony niedokrwionego mięśnia sercowego. Co więcej, wraz z wydłużaniem czasu od początku dolegliwości do kontaktu z służbami medycznymi wzrasta odsetek groźnych zdarzeń sercowo-naczyniowych związanych z leczeniem fibrynolitycznym, podczas gdy w grupie leczonej PCI liczba powikłań terapii pozostaje względnie stała. U pacjentów z bólem lub innymi objawami zawału trwającymi do 3 godz. obie metody leczenia reperfuzyjnego (fibrylizacja i pierwotna PCI) wydają się być podobnie skuteczne pod względem zmniejszania rozległości zawału i umieralności. Dlatego też leczenie fibrynolityczne nadal stanowi uznaną alternatywę dla PCI, jeżeli może być wdrożone w czasie do 3 godz. od momentu wystąpienia bólu w klatce piersiowej lub innych objawów. W porównaniu z fibrylizacją, pierwotna PCI wiąże się z istotną redukcją odsetka udarów mózgu. Uznana przewagą pierwotnej PCI nad leczeniem fibrynolitycznym w pierwszych 3 godz. bólu w klatce piersiowej jest prewencja udaru, natomiast w czasie od 3 do 12 godz. lepsza jest ochrona mięśnia sercowego i również prewencja udaru. Obecnie nie ma podstaw naukowych, pozwalających sformułować zalecenia dotyczące torowanej angioplastyki. Ratunkową PCI zaleca się w przypadku braku wykładników skuteczności leczenia fibrynolitycznego po 45–60 min od rozpoczęcia podawania leku. W celu poprawy rokowania zaleca się przeprowadzenie rutynowej koronarografii i, jeśli to wskazane, PCI w ciągu 24 godz. po skutecznym leczeniu fibrynolitycznym, nawet u pacjentów bezobjawowych i bez wykładników niedokrwienia. W przypadku, gdy nie jest możliwe przekazanie chorego do ośrodka kardiologii interwencyjnej w ciągu 24 godz., po przeprowadzonym skutecznym leczeniu fibrynolitycznym chorych z objawami spontanicznego lub indukowanego niedokrwienia, przed wypisaniem do domu należy skierować na koronarografię i w razie wskazań na rewaskularyzację – niezależnie od wdrożonego optymalnego leczenia zachowawczego.

Wstęp

Wytyczne postępowania i raporty grup ekspertów mają na celu przedstawienie wszystkich istotnych danych, dotyczących określonego zagadnienia, aby pomóc lekarzom ocenić korzyści i ryzyko rozważanej procedury diagnostycznej lub terapeutycznej. Powinny one być pomocne w codziennej praktyce przy podejmowaniu decyzji klinicznych.

W ostatnich latach Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (*European Society of Cardiology – ESC*) oraz różne organizacje i pokrewne stowarzyszenia wydały bardzo wiele dokumentów, zawierających wytyczne postępowania i uzgodnienia ekspertów. Tak duża liczba publikacji może rodzić pytania o ich wartość merytoryczną. Jediną metodą gwarantującą rzetelność i wiarygodność wytycznych jest opracowanie ich wg zasad opartych na procesie decyzyjnym niebudzącym żadnych wątpliwości. Jest to jeden z powodów, dla których ESC i inne organizacje sformułowały zalecenia dotyczące sposobu przygotowania i ogłaszania dokumentów tego typu.

Mimo precyzyjnego zdefiniowania standardów opracowywania zaleceń postępowania i uzgodnień ekspertów, przeprowadzona ostatnio analiza dokumentów tego typu, opublikowanych w recenzowanych czasopiśmie w 1995 i 1998 r. wykazała, że w większości przypadków nie spełniały one standardów metodologicznych. Dlatego też ogromnie ważne jest, by wytyczne i zalecenia były prezentowane w formie umożliwiającej ich łatwą interpretację. Kolejnym niezbędnym elementem są dobre programy wdrożeniowe. Ostatnio podjęto próby określenia, czy zalecenia postępowania poprawiają jakość praktyki klinicznej i wykorzystanie zasobów systemu ochrony zdrowia.

Komitet ds. Wytycznych Postępowania (*ESC Committee for Practice Guidelines – CPG*) powołany przez ESC nadzoruje i koordynuje opracowywanie nowych dokumentów przez grupy robocze, grupy ekspertów i komisje wspólne. Wybranych ekspertów uczestniczących w pracach komitetów redakcyjnych prosi się o wydanie oświadczeń, wyjaśniających ewentualne konflikty interesów, mogące rodzić faktycznie lub potencjalnie konflikt interesów. Formularze te przechowuje się w archiwum *European Heart House*, siedzibie władz ESC. Komitet odpowiada także za propagowanie zaleceń i uzgodnień ekspertów oraz dokumentów przedstawiających stanowisko ESC.

Ekspert, tworzący grupę roboczą, określili i sklasyfikowali przydatność lub skuteczność zalecanych procedur i/lub sposobów leczenia oraz siłę dowodową poszczególnych zaleceń w sposób przedstawiony w tabelach obok.

1. Wprowadzenie i definicje

Ze względu na lawinowy wzrost liczby dostępnych publikacji, rola wytycznych postępowania zwiększa się coraz bardziej. Ułatwiają one bowiem klinicyście dostęp do najbardziej istotnych informacji, polepszając równocześnie poziom prowadzonej w oparciu o dowody naukowe terapii [1, 2]. Co więcej, politycy i świadczeniodawcy z zakresu ochrony zdrowia coraz częściej korzystają z zaleceń w celu oceny *zasadności postępowania* oraz przy opracowywaniu strategii zwalczania chorób. Jakkolwiek tradycja publikowania przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne corocznych raportów i analiz dotyczących kardiologii interwencyjnej sięga 1992 r. [3], wytyczne ESC dotyczące przezkórnej interwencji wieńcowej (PCI) nie zostały dotąd ustalone. Zadaniem niniejszych wytycznych jest przedstawienie praktycznych wskazówek, kiedy należy wykonać PCI, opierając się na aktualnych publikowanych danych pochodzących z badań klinicznych z randomizacją i bez randomizacji.

1.1. Metody wyszukiwania danych

Przeglądu piśmiennictwa dokonano w oparciu o elektroniczną bazę *Medline (PubMed)*, która umożliwia wyszukanie recenzowanych publikacji na określony temat. Przyjęto założenie, że przy tworzeniu wytycznych nie należy wykorzystywać streszczeń.

W pracy nad tym dokumentem wykorzystywano wyniki badań klinicznych, prezentowanych na najważniejszych konferencjach kardiologicznych. Zgodnie z zaleceniami ESC dotyczącymi powoływania grup zadani-

Klasy zaleceń

Klasa I

Istnieją dowody naukowe i/lub powszechne przekonanie, że rozpatrywana procedura diagnostyczna/sposób leczenia jest korzystna, przydatna i skuteczna.

Klasa II

Dane z badań naukowych są niejednoznaczne i/lub istnieją rozbieżne opinie dotyczące przydatności/skuteczności danej formy terapii.

Klasa IIa – przeważają dowody/opinie potwierdzające przydatność/skuteczność metody;

Klasa IIb – dowody/opinie nie potwierdzają wystarczająco przydatności/skuteczności metody.

Gradacja dowodów naukowych

Poziom A: Dane pochodzą z wielu badań klinicznych z randomizacją lub metaanaliz.

Poziom B: Dane pochodzą z pojedynczego badania klinicznego z randomizacją lub kilku dużych badań bez randomizacji.

Poziom C: Zgodna opinia ekspertów i/lub wyniki małych badań; dane z badań retrospektywnych i rejestrów.

wych i formułowania raportów, autorzy spełnili warunek przedstawienia roboczej wersji dokumentu przed przestaniem do publikacji [4].

1.2. Definicje klas zaleceń

Klasy zaleceń zostały uszeregowane zgodnie z regułami ustalonymi przez ESC [4]. W przeciwieństwie do klas zaleceń przyjętych przez ACC/AHA [5], w wytycznych ESC [4] pominięto III klasę zaleceń: *istnieją dowody naukowe i/lub powszechne przekonanie, że sposób leczenia jest nieprzydatny/nieskuteczny, a w niektórych przypadkach może być szkodliwy* (tabela: klasy rekomendacji). Wszystkie rekomendacje uporządkowano zgodnie z ogólnie przyjętą gradacją dowodów naukowych (tabela: gradacja dowodów naukowych). W celu weryfikacji przydatności zaleceń w określonym obszarze, komisje ekspertów podkreśliły znaczenie badań randomizowanych o odpowiedniej mocy statystycznej z głównymi punktami końcowymi, zwłaszcza tych, w których wykazano istotną poprawę rokowania w grupie badanej.

2. Wskazania do przeszłornej interwencji wieńcowej (PCI)

2.1. Wskazania do PCI w stabilnej chorobie wieńcowej (CAD)

2.1.1. Ogólne zalecenia dotyczące PCI w stabilnej chorobie wieńcowej

2.1.1.1. Porównanie PCI z leczeniem zachowawczym

Porównanie PCI z leczeniem zachowawczym przeprowadzono w trzech badaniach klinicznych z randomizacją. Badanie ACME [6, 7] zaprojektowano, aby ocenić przewa-

gę PCI nad optymalnym leczeniem farmakologicznym w likwidowaniu dolegliwości dławicowych w przypadku choroby jedno- i dwunaczyniowej. W porównaniu z leczeniem zachowawczym, PCI wcześniej i skuteczniej przynosiła ulgę w dolegliwościach dławicowych oraz zwiększała tolerancję wysiłku fizycznego i/lub zmniejszała niedokrwienie w czasie testów wysiłkowych [6]. Niektóre z wcześniej obserwowanych korzyści z wykonania PCI u chorych z chorobą jednonaczyniową utrzymują się długotrwale, co czyni PCI atrakcyjną opcją terapeutyczną w tej grupie pacjentów [7]. W badaniu ACIP [8] analizie zostali poddani pacjenci z ciężkim niedokrwieniem, wywołanym codzienną aktywnością fizyczną. U badanych występowało zarówno niedokrwienie wywołane wysiłkiem, jak i przynajmniej jeden epizod *niemego* niedokrwienia, zarejestrowanego w trakcie 48-godzinnego monitorowania EKG metodą Holtera (Tabela I). Po 2 latach od randomizacji zaobserwowano istotne różnice w śmiertelności pomiędzy badanymi grupami. W grupie pacjentów leczonych farmakologicznie, u których skuteczność terapii monitorowano ustępowaniem dolegliwości dławicowych, śmiertelność wynosiła 6%; w grupie chorych leczonych farmakologicznie, u których skuteczność terapii monitorowano ustępowaniem niedokrwienia w badaniach dodatkowych, śmiertelność wynosiła 4,4%, natomiast w grupie poddanej PCI 1,1% [9].

PCI w leczeniu rozległego niedokrwienia potwierdzonego metodą obiektywną Zalecenie klasy I, poziom A

Natomiast badanie AVERT wykazało, że korzystny wpływ PCI na przebieg stabilnej choroby wieńcowej u pacjentów bez lub z niewielkimi dolegliwościami jest

Tabela I. Wskazania do PCI w stabilnej chorobie wieńcowej

Wskazania	Klasy zaleceń i gradacja dowodów naukowych	Badania randomizowane stanowiące dowód naukowy klasy A lub B
rozległe niedokrwienie potwierdzone obiektywną metodą	I A	ACME ^a , ACIP ^b
przewłękła niedrożność naczynia	IIa C	–
pacjenci wysokiego ryzyka chirurgicznego, w tym z EF<35%	IIa B	AWESOME
choroba wielonaczyniowa/cukrzyca	IIb C	–
niezabezpieczone zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej i brak innych opcji rewaskularyzacji	IIb C	–
rutynowa implantacja stentu w zmianach <i>de novo</i> w naczyniach natywnych	I A	BENESTENT-I, STRESS
rutynowa implantacja stentu w zmianach <i>de novo</i> w pomostach żylnych	I A	SAVED, VENESTENT

Przy założeniu, że klinicznie istotne zwężenia stwarzają techniczne możliwości rozszerzenia balonem i implantacji stentu, klasy zaleceń odnoszą się do użycia stentów ze stali nierdzewnej.

^aKorzyści ograniczały się do polepszenia stanu klinicznego i zwiększenia wydolności fizycznej.

^bACIP nie jest badaniem porównującym wyłącznie PCI i leczenie zachowawcze ponieważ połowa pacjentów została poddana rewaskularyzacji chirurgicznej. Dane dotyczące stentów uwalniających leki antyproliferacyjne przedstawiono w dalszej części opracowania.

mało prawdopodobny [10, 11]. Przez 18 mies. epizody niedokrwienia zaobserwowano u 13% pacjentów w grupie otrzymującej intensywne leczenie hipolipemizujące i u 21% pacjentów leczonych planowaną PCI. Początkowo istotna statystycznie różnica pomiędzy obiema grupami straciła znamienność po wprowadzeniu korekty uwzględniającej wynik analizy tymczasowej.

Istnieją bowiem dwa zasadnicze ograniczenia badania AVERT: (I) nie jest to obiektywne porównanie PCI z leczeniem farmakologicznym, bowiem w grupie chorych leczonych zachowawczo zastosowano bardziej intensywne leczenie hipolipemizujące; stenty zastosowano jedynie u 30% przypadków, a prawdopodobieństwo restenozy wymagającej ponownej interwencji jest wyższe w grupie leczonej za pomocą PCI niż w grupie leczonej farmakologicznie; (II) wyniki tego badania nie pokazały roli statyn w likwidowaniu niedokrwienia, lecz możliwości zapobiegania ostrym zdarzeniom wieńcowym dzięki ich stosowaniu. W badaniu RITA-2 porównywano odległe wyniki leczenia z zastosowaniem PCI z leczeniem zachowawczym (farmakologicznym) u pacjentów z chorobą wieńcową kwalifikujących się do obu sposobów terapii [12]. Po obserwacji, trwającej średnio 2,7 lat, odsetek zgonów lub zawałów serca w grupie leczonej PCI wynosił 6,3%, natomiast u pacjentów poddanych terapii farmakologicznej 3,3% ($P=0,02$). Z drugiej jednak strony, wykonanie PCI wiązało się z większą poprawą kliniczną, zwłaszcza w przypadku cięższej postaci dławicy. Jednakże jedynie u 7,6% pacjentów objętych badaniem implantowano stenty, zaś protokół badania nie wspominał nawet o preparatach, takich jak tiklopidyna, kłopidogrel czy inhibitory GP IIb/IIIa. Z powyższych względów wyniki badania RITA-2 nie mają obecnie zastosowania w odniesieniu do aktualnego stanu rozwoju technik PCI.

Metaanaliza badań klinicznych z randomizacją ujawniła, że w porównaniu z leczeniem farmakologicznym PCI prowadzi do większego złagodzenia objawów klinicznych, jakkolwiek w badaniach tych nie uczestniczyła dostatecznie duża liczba pacjentów, by możliwe było uzyskanie wiarygodnych danych na temat wpływu PCI na występowanie zawałów serca, zgonów lub konieczności ponownej rewaskularyzacji [13]. U pacjentów w wieku 75 i więcej lat z objawami dławicy w klasie II lub wyższej, wg Kandyjskiego Towarzystwa Kardiologicznego (CCS), przeżycie długoterminowe było podobne, niezależnie od tego, czy poddani byli leczeniu inwazyjnemu czy farmakologicznemu z użyciem co najmniej dwóch leków wieńcowych/przeciwdławicowych (badanie TIME [14]). Korzyści w postaci złagodzenia dolegliwości i poprawy jakości życia występowały w obu grupach, ale u pacjentów przypisanych do grupy poddanej leczeniu farmakologicznemu odsetek zdarzeń

sercowo-naczyniowych bez skutku śmiertelnego był większy. Mniejszą umieralność obserwowano u pacjentów poddanych rewaskularyzacji w ciągu pierwszego roku, niezależnie od tego czy cewnikowanie wykonano na wstępie leczenia, czy dopiero po niepowodzeniu farmakoterapii [14]. Koszty terapii nie powinny stanowić argumentu przeciwko stosowaniu leczenia inwazyjnego u starszych chorych z przewlekłą dławicą [15].

2.1.1.2. Porównanie PCI z rewaskularyzacją chirurgiczną (CABG)

Dane porównujące PCI z rewaskularyzacją chirurgiczną pochodzą z 13 badań klinicznych, przeprowadzonych od 1987 do 1999 r., w których randomizacją objęto 7 964 pacjentów. Podczas 8-letniej obserwacji nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w śmiertelności pomiędzy grupami leczonymi PCI i CABG w 1., 3. i 8. roku z wyjątkiem 5. roku [16].

Kluczową rolę odgrywa zastosowanie stentów: przed wprowadzeniem ich do praktyki klinicznej badania porównujące skuteczność PCI z CABG po 3 latach od zabiegu wykazywały większe korzyści płynące z leczenia chirurgicznego. Odkąd stosowanie stentów stało się powszechne, nie obserwuje się już takiego trendu [16]. Dzieje się tak, mimo spadku śmiertelności w grupach leczonych za pomocą CABG z 5,2% obserwowanej w badaniach porównujących CABG z PCI bez użycia stentów, do 3,5% w próbach klinicznych z wykorzystaniem stentów [16]. Wszczepianie stentów zmniejszyło o połowę konieczność ponownej rewaskularyzacji [16].

Zarówno PCI, jak i CABG zadowalająco łagodzą objawy kliniczne.

2.1.2. Wskazania do PCI w szczególnych grupach pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową

2.1.2.1. Przewlekła niedrożność (chronic total occlusion – CTO)

Jest to rodzaj zmiany, gdzie nadal obserwuje się najniższą skuteczność PCI. Jeśli istnieje możliwość przejścia przewodnikiem angioplastycznym przez zamknięty fragment naczynia i przedostania się do światła odcinka dystalnego, implantacja stentu pozwala osiągnąć satysfakcjonujące wyniki. Udowodniono to w kilku badaniach, oceniających przede wszystkim angiograficzny główny punkt końcowy (GISSOC [17], PRISON [18], SARECCO [19], SICCO [20], SPACTO [21], STOP [22], i TOSCA [23]), aczkolwiek kosztem znacznej częstości występowania restenoz, wahającej się od 32 do 55%. Aktualnie ocenia się przydatność stentów uwalniających leki w leczeniu tego rodzaju zmian. W badaniu PACTO w leczeniu przewlekłej niedrożności naczyń wykorzystano stenty typu Taxus, zmniejszyło to wyraźnie liczbę groź-

nych zdarzeń sercowo-naczyniowych (*major adverse cardiac events* – MACE), restenoz i prawie wyeliminowało reokluzję – częste powikłania leczenia z użyciem zwykłych stentów [24]. Zachęcające były pierwsze wyniki badania z użyciem stentu typu Cypher [25]. Rozważając próbę udrożnienia tętnicy należy pamiętać, że towarzyszy temu zwiększone ryzyko zamknięcia bocznych gałęzi lub perforacji naczynia.

PCI w przewlekłej niedrożności Zalecenie klasy IIa, poziom C

2.1.2.2. PCI u pacjentów wysokiego ryzyka chirurgicznego

Badanie AWESOME [26] oceniało, czy PCI jest bezpieczną i skuteczną alternatywą CABG w leczeniu chorych z niedokrwieniem opornym na leczenie i obciążonym rokowaniem. W podgrupie chorych po przebytej rewaskularyzacji chirurgicznej 3-letnia przeżywalność pacjentów leczonych powtórnie CABG i pacjentów poddawanych PCI wyniosła odpowiednio 73 i 76%. Wydaje się, że pacjenci z ciężko upośledzoną funkcją lewej komory odnoszą korzyści z rewaskularyzacji za pomocą PCI, zwłaszcza jeśli obserwuje się zachowaną żywotność uszkodzonego miocardium. Dla wielu pacjentów z wcześniej przebytą rewaskularyzacją chirurgiczną PCI jest chętniej wybieraną metodą powtórnej rewaskularyzacji w porównaniu z CABG. Wnioski z randomizowanego badania i rejestru AWESOME można odnieść także do grupy pacjentów z niską frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) [28].

PCI u pacjentów wysokiego ryzyka chirurgicznego Zalecenie klasy IIa, poziom B

2.1.2.3. PCI u chorych z chorobą wielonaczyniową i/lub cukrzycą

Po uwzględnieniu profilu czynników wysokiego ryzyka stwierdzono, że po CABG przeżywa większy odsetek chorych [29]. Jednak obserwowane we wczesnym okresie różnice w kosztach i jakości życia pomiędzy PCI i CABG nie były istotne w 10.–12. roku obserwacji odległej u pacjentów z chorobą wielonaczyniową [30]. Decyzja o wyborze między leczeniem naczynia odpowiedzialnego za niedokrwienie a pełną rewaskularyzacją może być podjęta indywidualnie [31].

Oficjalne wyniki badań oceniających wartość PCI w porównaniu z CABG u chorych z cukrzycą są niedostępne. Niemniej jednak dotychczasowe wyniki dla analizowanych podgrup oraz analizy post hoc niezmienne wykazują przewagę CABG w tej grupie chorych. W badaniu ARTS [32, 33] porównującym PCI z rewaskularyzacją chirurgiczną u pacjentów z chorobą

wielonaczyniową rokowanie u chorych z cukrzycą w obu leczonych grupach było niekorzystne, przy czym po PCI nawet gorsze. Śmiertelność po 3 latach wynosiła 7,2% w grupie leczonej PCI i 4,2% w grupie leczonej CABG, natomiast odsetek pacjentów bez zdarzeń odpowiednio 52,7 i 81,3% [33].

Podobnie korzystny kliniczny efekt leczenia uzyskano u pacjentów z chorobą wielonaczyniową, zarówno gdy wykonywano PCI jednej lub dwóch istotnych hemodynamicznie zmian określanych przez FFR <0,75 (patrz rozdział 4.6.2.) jak i gdy wykonywano CABG trzech lub więcej naczyń odpowiedzialnych za niedokrwienie, przy podobnym angiograficznym zaawansowaniu choroby w obu grupach [34].

PCI w chorobie wielonaczyniowej i/lub cukrzycy Zalecenie klasy IIb, poziom C

Pojawiające się doniesienia na temat stentów uwalniających leki antyproliferacyjne mogą wpłynąć na zmianę tej sytuacji.

2.1.2.4. PCI niezabezpieczonego pnia lewej tętnicy wieńcowej

Rewaskularyzacja chirurgiczna jest nadal metodą z wyboru w leczeniu pacjentów z niezabezpieczonym pomostami zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej. PCI zabezpieczonego pnia lewej tętnicy wieńcowej (częściowe zabezpieczenie pomostami) jest możliwe, chociaż nadal obserwuje się dość wysoką, 25% częstość MACE w 1. roku po zabiegu, co być może odzwierciedla zwiększoną umieralność pacjentów z zaawansowaną chorobą wieńcową, których poddano już wcześniej rewaskularyzacji chirurgicznej [35, 36].

Śmiertelność okołozabiegowa, wynosząca 2% i 95% odsetek rocznego przeżycia po implantacji stentu do zabezpieczonego pnia lewej tętnicy wieńcowej porównywalna jest z wynikami osiąganymi po ponownej rewaskularyzacji chirurgicznej, przy czym leczenie przezskórne pozwala uniknąć potencjalnych powikłań powtórnej operacji [36].

Próbę implantacji stentu do niezabezpieczonego zwężenia pnia lewej tętnicy wieńcowej rozważać można tylko w przypadku braku innych możliwości rewaskularyzacji [36]. Wykonanie PCI zaleca się zatem u chorych z bardzo wysokim ryzykiem zabiegu operacyjnego (np. EuroSCORE >10%). Obiecujące wydają się dane na temat zastosowania stentów uwalniających leki antyproliferacyjne w leczeniu niezabezpieczonego zwężenia pnia lewej tętnicy wieńcowej [37, 36].

PCI u pacjentów z niezabezpieczonym zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej w przypadku braku innych możliwości rewaskularyzacji

Zalecenie klasy IIb, poziom C

2.1.3. Planowa czy wybiórcza implantacja stentu w stabilnej CAD?

Nie ma wątpliwości, że implantacja stentu jest korzystnym postępowaniem w przypadku rozwarstwienia ściany naczynia i zagrażającego zamknięcia jego światła lub w przypadku niezadowolającego wyniku angioplastyki balonowej. Przewaga wszczepiania stentów nad angioplastyką balonową (BENESTENT-I [39], STRESS [40], REST [41] i inne [42–45]) wynika z następujących powodów:

- pęknięcie blaszki miażdżycowej i rozwarstwienie ściany naczynia podczas angioplastyki balonowej często daje obraz pozornie skutecznego poszerzenia naczynia, podczas gdy faktycznie zwiększenie światła tętnicy jest ograniczone;
- zmiany zaopatrzone stentem cechują się większą stabilnością w porównaniu do zwężeń leczonych jedynie angioplastyką balonową, gdzie nierzadkie jest nagłe zamknięcie naczynia w ciągu pierwszych 48 godz. po zabiegu (nawet w 15% przypadków ciężkiego rozwarstwienia rezydualnego);
- można przewidzieć angiograficzny wynik stentowania niezależnie od rodzaju zmiany;
- implantacja stentu zmniejsza liczbę okluzji i reokluzji oraz jawnych klinicznie restenoz w obserwacji średnio- i długoterminowej.

Metaanaliza 29 badań klinicznych obejmujących 9 918 pacjentów wykazała, że implantacja stentów do naczyń wieńcowych zmniejszyła odsetek restenoz i konieczności ponownej PCI o ok. 50% [46]. W ostatniej metaanalizie [47] implantacja stentów wiązała się z redukcją śmiertelności w porównaniu z angioplastyką balonową; jeżeli i rewaskularyzację naczynia docelowego uwzględniono w analizie jako punkt końcowy, u pacjentów z założonym stentem ryzyko MACE było wyraźnie mniejsze [48]. Korzyści z rutynowego stosowania stentów są nawet bardziej ewidentne w przypadku naczyń wieńcowych o mniejszej średnicy [49]; podobna sytuacja dotyczy pomostów żylnych (SAVED [50], VENESTENT [51]). 5-letnie rokowanie po implantacji stentu niepowlekanego zależy od progresji zmian w odcinkach naczyń niezaopatrzonych stentem; stentowane zmiany pozostają względnie stabilne [52, 53].

Rutynowa implantacja stentów w zmianach de novo w natywnych naczyniach wieńcowych oraz pomostach żylnych u pacjentów z stabilną CAD Zalecenie klasy I, poziom A

2.1.4. Wzrost stężenia troponin po PCI w stabilnej CAD

Wzrost stężenia troponin jest względnie częstym

zjawiskiem występującym po PCI w stabilnej CAD. Najczęściej wiąże się on z komplikacjami w trakcie zabiegu, takimi jak zamknięcie gałęzi bocznych, tworzenie skrzeplin, działaniem w obrębie pomostów żylnych, zastosowaniem wielu stentów i użyciem antagonistów GP IIb/IIIa [54, 55]. U pacjentów bez ostrego zawału serca wzrost poziomu troponiny I po PCI nie ma wartości w prognozowaniu zgonu [56], a ponadtrzykrotny wzrost w stosunku do wartości referencyjnych nie wiąże się z niekorzystnym rokowaniem 8-miesięcznym [57]. Na podstawie metaanalizy obejmującej 2 605 pacjentów stwierdzono, że niskie wartości odcięcia nie korelują z występowaniem złożonych niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (zgon sercowy, rewaskularyzacja chirurgiczna w zawale serca lub powtórna PCI naczynia docelowego). W prognozowaniu niekorzystnych zdarzeń bardziej odpowiednie mogą się okazać określone wielokrotności wartości odcięcia [58]. Jak dowiodło ostatnie badanie, nawet 5-krotny wzrost wartości troponiny I ponad górną granicę normy nie miał znaczenia przy prognozowaniu zdarzeń sercowo-naczyniowych po wypisaniu ze szpitala [59]. Tak więc, jeśli chodzi o okołozabiegowe podwyższenie stężeń markerów sercowych, rośnie liczba dowodów na to, że jedynie 5-krotny wzrost CK-MB ponad normę (a nie jakkolwiek wzrost troponiny I) wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością, podczas gdy wzrost umiarkowany (do 5 razy ponad normę) jest uważany za zjawisko powszechne, o małym znaczeniu prognostycznym [56].

Podsumowując, w przypadku pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową, PCI jest wartościową metodą rewaskularyzacji pierwszego rzutu u wszystkich chorych z dużym obszarem niedokrwienia w obiektywnej ocenie oraz z obecnością prawie wszystkich rodzajów zmian miażdżycowych. Wyjątek stanowi przewlekła niedrożność bez możliwości przejścia przewodnikiem angioplastycznym.

Początkowo badania wykazywały nieznacznie większe przeżycie po CABG w porównaniu z PCI bez użycia stentów. Wprowadzenie stentów, a także nowych sposobów leczenia wspomagającego polepszyło wyniki zabiegów przezskórnych. Wybór pomiędzy PCI a CABG opierał się będzie na technicznych postępach kardiologii inwazyjnej i kardiochirurgii, lokalnych doświadczeniach i preferencjach pacjenta. Niemniej jednak do czasu uzyskania nowych dowodów naukowych, PCI u pacjentów z cukrzycą i chorobą wielonaczyniową oraz z niezabezpieczonym zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej należy stosować tylko w szczególnych przypadkach. Stosowanie stentów uwalniających leki może zmienić

taki stan rzeczy.

2.2. Wskazania do PCI w ostrych zespołach wieńcowych bez uniesienia ST (NSTEMI-ACS)

Ostatnio ESC opublikowało ogólne zalecenia postępowania w ostrych zespołach wieńcowych (ASC) u pacjentów zgłaszających się bez przetrwałego uniesienia odcinka ST [60], zaś poniższe wytyczne koncentrują się na roli PCI w optymalizacji leczenia pacjentów z NSTEMI-ACS. Pacjenci ze zwiększonymi stężeniami markerów sercowych w surowicy [troponina (Tn) – I, Tn – T lub CK-MB] będą dalej traktowani jako chorzy z zawałem serca bez uniesienia ST (NSTEMI).

2.2.1. Stratyfikacja ryzyka w NSTEMI-ACS

Oszacowanie ryzyka u chorych z niestabilną dławicą piersiową (UA) lub NSTEMI i zakwalifikowanie ich do grupy wysokiego lub niskiego ryzyka jest bardzo ważnym etapem postępowania ze względu na to, że korzyści płynące z wcześniej wdrożonej strategii inwazyjnej opisywano jedynie u chorych wysokiego ryzyka [61–65].

Charakterystykę pacjentów wg zaleceń ESC odnośnie NSTEMI-ACS [60] z podwyższonym ryzykiem progresji w kierunku zawału serca lub zgonu, u których koronarografię należy wykonać w ciągu 48 godz., przedstawiono w Tabeli II [66–76].

Ponadto w ocenie ryzyka u pacjentów z NSTEMI-ACS pomocne może być również stwierdzenie niżej wymienionych stanów klinicznych i chorób przewlekłych, mających negatywny wpływ na odległe rokowanie [63–73, 77–80]:

- wiek >65-75 lat;
- choroba wieńcowa, zawał serca, interwencja na naczyń wieńcowych (PCI/CABG) w wywiadzie;
- niewydolność serca, obrzęk płuc, nowy szmer niedomykalności zastawki mitralnej;
- podwyższone stężenie markerów stanu zapalnego (np. CRP, fibrynogen, IL 6);
- poziom BNP i NTpro-BNP w przedziale górnych kwartyli rozkładu wartości;

- niewydolność nerek.

Wyniki analizy *post hoc* badania TACTICS-TIMI 18 sugerują, że postępowanie zgodnie z rutynową wczesną strategią inwazyjną korzystnie wpływa na rokowanie u pacjentów z NSTEMI-ACS w starszym wieku [81].

2.2.2. Wybór strategii leczenia: zachowawcza, wczesna inwazyjna lub inwazyjna w trybie pilnym?

Ostatnio opublikowane badania ankietowe wykazały, że mniej niż 50% pacjentów z NSTEMI-ACS zostaje poddanych procedurom inwazyjnym (badania GRACE [82] i CRUSADE [83]). Zwolennicy postępowania nieinwazyjnego w leczeniu UA i NSTEMI opierają swoje sugestie na wynikach następujących badań: TIMI IIIB [84], MATE [85] oraz VANQUISH [86]. Z uwagi na liczne uchybienia metodologiczne wymienionych prób klinicznych (wysoki odsetek chorych przechodzących z jednej grupy do drugiej, stosowanie stentów w niewielkiej liczbie przypadków, brak użycia antagonistów GPIIb/IIIa), wnioski płynące z tych badań są nieaktualne. Jak wykazało badanie GUSTO IV-ACS, rewaskularyzacja przeprowadzona w ciągu 30 dni wiąże się z poprawą rokowania [87]. Wysoka śmiertelność w grupie poddanej leczeniu farmakologicznemu mogła częściowo wynikać ze sposobu selekcji pacjentów biorących udział w badaniu.

Przedkładanie wczesnej strategii inwazyjnej nad leczenie wyjściowo zachowawcze poparte jest, obok dwóch mniejszych badań europejskich (TRUCS [88] i VINO [89]), wynikami trzech prób klinicznych obejmujących łącznie 6 487 pacjentów: FRISC II [90] TACTICS-TIMI [91] oraz RITA [92] (Tabele III i IV oraz Rycina 1).

Wczesna PCI u pacjentów z NSTEMI-ACS z grupy wysokiego ryzyka Zalecenie klasy IA

W interpretacji powyższych rezultatów należy zachować ostrożność, ze względu na potencjalne od-

Tabela II. Charakterystyka pacjentów z NSTEMI-ACS z podwyższonym ryzykiem progresji w kierunku zawału serca lub zgonu, u których należy wykonać koronarografię w ciągu 48 godz.

1.	nawracający ból spoczynkowy
2.	dynamiczne zmiany odcinka ST (obniżenie odcinka ST o $\geq 0,1$ mV lub przejściowe [< 30 min] uniesienie odcinka ST o $\geq 0,1$ mV)
3.	podwyższone stężenie troponiny-I, troponiny-T, lub CK-MB
4.	niestabilność hemodynamiczna w czasie obserwacji
5.	groźne komorowe zaburzenia rytmu (częstoskurcz i migotanie komór)
6.	niestabilna dławica pozawałowa we wczesnym okresie
7.	cukrzyca

Tabela III. Zestawienie trzech randomizowanych badań porównujących wczesną strategię inwazyjną (rutynowa koronarografia i rewaskularyzacja w razie wskazań) z postępowaniem zachowawczym (koronarografia w razie potrzeby) u pacjentów z NSTEMI-ACS

	FRISC II	TACTICS – TIMI 18	RITA 3
czas rekrutacji	1996–1998	1997–1999	1997–2001
liczba chorych	2 457	2 220	1 810
kryteria włączenia	UA/NSTEMI	UA/NSTEMI	UA/NSTEMI
leczenie przeciwzakrzepowe	wstępnie (do 72 godzin) jawne (UFH lub LMWH-dalteparyna) następnie randomizacja do jednej z 4 grup	wszyscy UFH	przed randomizacją 84% LMWH (enoksaparyna) 11% UFH (jednakowo w obu grupach). Po randomizacji u wszystkich enoksaparyna
zastosowanie antagonistów GP IIb/IIIa jedynie na podstawie przypadków leczonych PCI (wczesna strategia zachowawcza/wczesna strategia inwazyjna)	abciximab 10/10	tirfiban 59/94	każda 25
strategie	wczesna zachowawcza (selektywnie interwencyjna) vs rutynowo interwencyjna (PCI < 7 dni od początku leczenia)	wczesna zachowawcza (selektywnie interwencyjna) vs rutynowo interwencyjna (PCI < 4–48 godz. od randomizacji i rewaskularyzacja w razie wskazań)	wczesna zachowawcza (selektywnie interwencyjna) vs rutynowo interwencyjna (PCI < 72 godz. od randomizacji); większość pacjentów była przekazana do ośrodków z pracownią hemodynamiki
koronarografia (%) (strategia zachowawcza/strategia inwazyjna po 4–6 mies.)	47/98	61/98	16/96
wykonana PCI (%) (strategia zachowawcza/interwencyjna po 4–6 mies.)	37/77	29/42	7/33
użycie stentów (%) (strategia zachowawcza/interwencyjna po 4–6 mies.)	70/61	86/83	90/88
odsetek rewaskularyzacji (%) (strategia zachowawcza/strategia inwazyjna po 4–6 mies.)	37/77	45/64	10/44
główny punkt końcowy	zgon/zawał serca	zgon/zawał serca niezakończony zgonem/ponowna hospitalizacja z powodu ACS	zgon/zawał serca/nawracająca dławica
czas obserwacji	6 mies.	6 mies.	4 mies.
główny punkt końcowy (%) (strategia zachowawcza/strategia interwencyjna)	12,1/9,4 ^a	19,4/15,9 ^a	14,5/9,6 ^a
osiągnięcie głównego punktu końcowego	tak	tak	tak

We wszystkich trzech badaniach osiągnięto główny punkt końcowy.
^a $P < 0,05$.

mienności wynikające z płci pacjentów [93]. Trwają obecnie liczne badania (np. ICTUS) z użyciem bardziej intensywnego leczenia przeciwplatekowego, których rezultaty mogą zmienić zalecaną aktualnie strategię inwazyjną. W badaniu ISAR-COOL [94] porównywano leczenie zachowawcze (tzw. schładzanie) z PCI w try-

bie pilnym u pacjentów wysokiego ryzyka, u których obserwowano albo obniżenie odcinka ST (65%) albo podwyższone stężenie troponiny T (67%). Średni czas upływający do wykonania cewnikowania wynosił 86 godz. w grupie poddanej tzw. schładzaniu oraz 2,4 godz. w grupie poddanej zabiegowi w trybie pilnym.

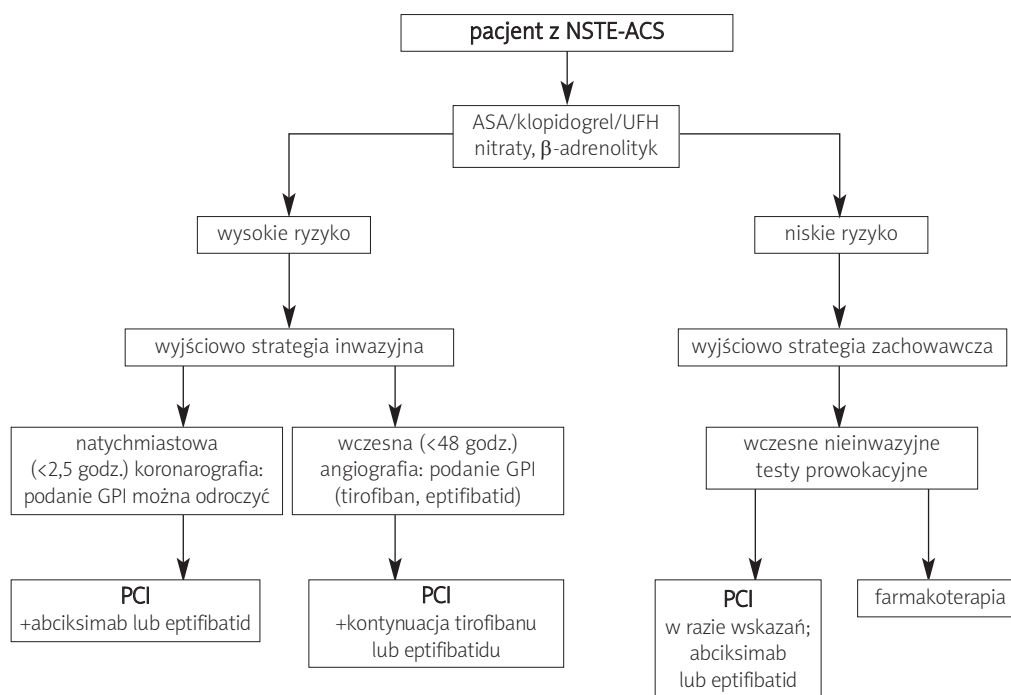
Tabela IV. Wskazania do PCI w ostrych zespołach wieńcowych bez uniesienia odcinka ST (UA lub NSTEMI)

Procedura	Wskazanie	Klasy zaleceń i gradacja dowodów naukowych	Badania randomizowane stanowiące dowód naukowy na poziomie A lub B
wczesna PCI (<48 godz.)	chorzy wysokiego ryzyka z NSTEMI-ACS	I A	FRISC-II, TACTIS-TIMI 18, RITA-3
pilna PCI (<2,5 godz.)	chorzy wysokiego ryzyka z NSTEMI-ACS	Ila B	ISAR-COOL
rutynowe stentowanie zmian <i>de novo</i>	wszyscy chorzy	I C	–

Tylko 5,8% pacjentów z grupy, w której zabieg miał być opóźniony, wymagało wcześniejszego cewnikowania. Główny punkt końcowy obejmował zgon z jakiegokolwiek przyczyny lub rozległy zawał bez skutku śmiertelnego w ciągu 30 dni. Zdarzenia te wystąpiły u 11,6% chorych poddanych tzw. schładzaniu (przedłużone wstępne leczenie przeciwzakrzepowe), natomiast w grupie pilnego zabiegu u 5,9% ($P=0,04$). Po wyższe wyniki dotyczą zdarzeń, które nastąpiły przed

cewnikowaniem. Badacze doszli do wniosku, że odroczenie zabiegu nie poprawia rokowania u pacjentów z NSTEMI-ACS z grupy wysokiego ryzyka, a okres wstępnego leczenia przeciwzakrzepowego winien być ograniczony do minimum, pozwalając na zorganizowanie cewnikowania i rewaskularyzacji.

Pilna PCI (<2,5 godz.) u pacjentów z NSTEMI-ACS z grupy wysokiego ryzyka



Rycina 1. Algorytm postępowania inwazyjnego u chorych z NSTEMI-ACS (UA lub NSTEMI) w zależności od określonego ryzyka. GPI – antagonistą glikoproteiny IIb/IIIa. Jeżeli z jakiegokolwiek powodów opóźnienie między koronarografią a planowaną PCI wydłuża się, maksymalnie do 24 godz., można również zastosować abciximab. U pacjentów z NSTEMI-ACS z grupy wysokiego ryzyka, u których nie można wdrożyć strategii inwazyjnej, dopuszczalne jest leczenie enoksaparyną zamiast UFH. Klasy zaleceń opisane w tabelach: IV, VIII i XIII

Zalecenie klasy IIa, poziom B

Wyniki większości prób klinicznych dotyczących PCI w UA lub NSTEMI wskazują, że najczęściej stosowanym ostatecznym leczeniem w tych stanach klinicznych była implantacja stentów.

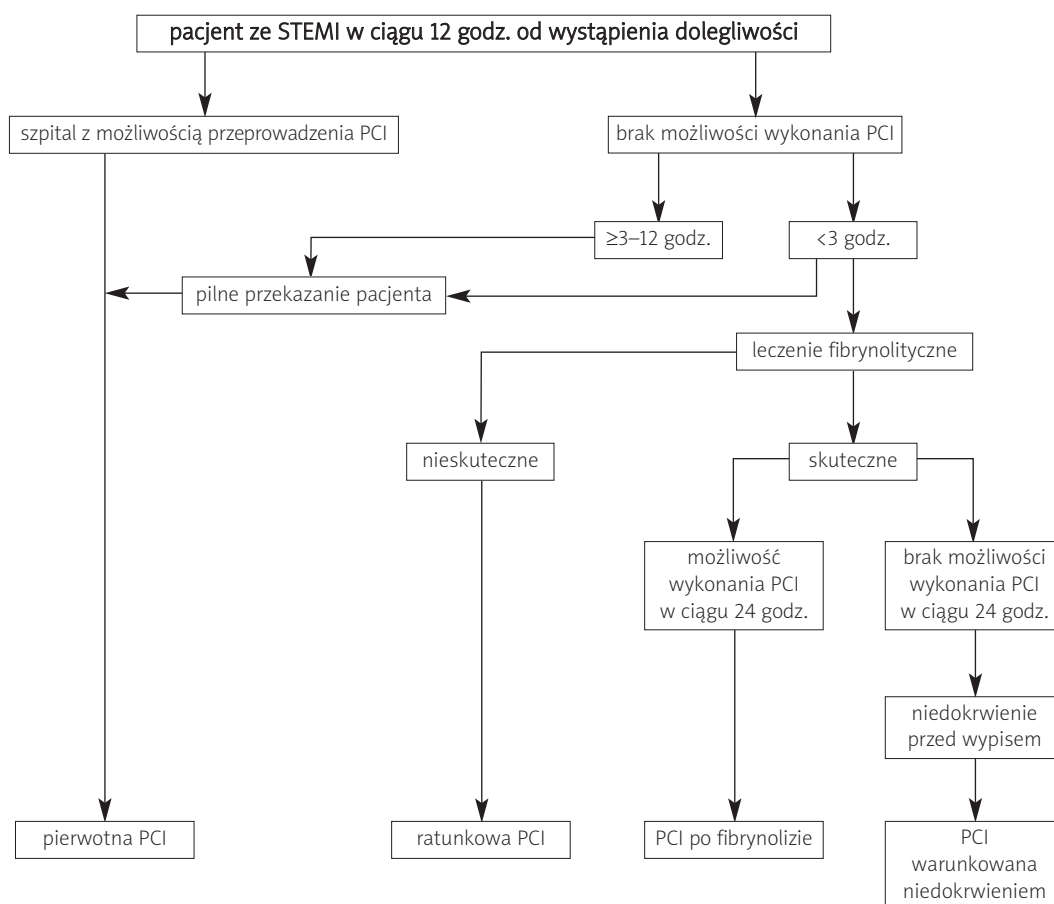
Rutynowa implantacja stentów u pacjentów z NSTEMI-ACS z grupy wysokiego ryzyka
Zalecenie klasy I, poziom C

Podsumowując, u pacjentów z NSTEMI-ACS (UA lub NSTEMI) przede wszystkim należy oszacować ryzyko ostrych powikłań zakrzepowych. Wyraźną korzyść z wczesnej koronarografii (do 48 godz.)

i w zależności od wskazań PCI lub CABG, odnotowano jedynie w grupie pacjentów wysokiego ryzyka. Odroczenie zabiegu nie poprawia rokowania. Ze względu na bezpieczeństwo zabiegu i przewidywalność wyniku zaleca się rutynowe wszczepianie stentów.

2.3. Wskazania do PCI w ostrym zespole wieńcowym z uniesieniem ST

Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne wydało w ostatnim czasie ogólne zasady postępowania z chorymi ze STEMI, to jest z pacjentami z bólem/dyskomfortem w klatce piersiowej, związanym z przetrwałym



Rycina 2. U chorych z dolegliwościami trwającymi do trzech godzin leczenie fibrynolityczne jest równoważną alternatywą dla pierwotnej PCI. W razie obecności przeciwwskazań do fibrynolizy zalecane jest przekazanie pacjenta do ośrodka mogącego zapewnić leczenie inwazyjne. Główną przewagą leczenia inwazyjnego nad leczeniem fibrynolitycznym w pierwszych trzech godzinach zawału jest prewencja udaru, natomiast w czasie od 3 do 12 godz. lepsza ochrona mięśnia sercowego, a także prewencja udaru. Jeśli leczeniem z wyboru jest fibrynoliza, nie powinna ona być leczeniem ostatecznym. Nawet jeśli jest skuteczna, zawsze należy rozważyć wykonanie koronarografii i ewentualnie PCI w ciągu 24 godz. Opis zaleceń dla wstrząsu kardiogenego w tekście w rozdziale 2.3.4. Klasy zaleceń – Tabela VII

uniesieniem odcinka ST lub ze świeżym (przypuszczalnie) blokiem lewej odnogi pęczka Hisa [95]. Aktualne wytyczne koncentrują się na wykorzystaniu PCI w omawianej sytuacji klinicznej (Rycina 2.).

Przeprowadzenie PCI w STEMI wymaga doświadczonego zespołu kardiologów interwencyjnych, współpracującego z dobrze wyszkolonym personelem pomocniczym.

W związku z tym PCI stosowane zamiast fibrynolizy w leczeniu STEMI powinno być wykonywane jedynie w szpitalach posiadających sprawdzony program leczenia inwazyjnego. Większość badań, porównujących leczenie fibrynolityczne z pierwotną angioplastyką, przeprowadzono w dużych ośrodkach medycznych z doświadczoną kadrą kardiologów interwencyjnych oraz możliwością szybkiego reagowania. Dlatego też rezultatów wspomnianych badań nie należy odnosić do odmiennych warunków, tym bardziej, iż zaobserwowano duże różnice pomiędzy poszczególnymi ośrodkami [96–104]. Przeprowadzenie pierwotnej angioplastyki w STEMI wymaga od operatora większego doświadczenia i większej liczby wykonanych zabiegów niż wykonanie PCI u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową [104]. Pierwotna angioplastyka u pacjentów z chorobą wielonaczyniową powinna dotyczyć jedynie naczyń dożawałowych. Decyzja o próbie rewaskularyzacji pozostałych zmian powinna zależeć od obecności obiektywnych cech niedokrwienia w dalszej obserwacji [105].

Pocieszający jest fakt, że wprowadzenie do praktyki wytycznych postępowania u chorych ze świeżym zawałem serca poprawiło jakość opieki [106]. W jednym z badań u pacjentów leczonych w ramach dyżuru zaobserwowano wyższy odsetek nieudanych angioplastyk i w rezultacie gorsze efekty kliniczne niż u pacjentów leczonych w trakcie normalnych godzin pracy [107]. Z kolei w innym badaniu, podobny przeptyw w tętnicach nasierdziowych (TIMI III), 30-dniową i roczną śmiertelność oraz poprawę frakcji wyrzucania lewej komory i odcinkową kurczliwość ścian lewej komory, uzyskano zarówno u pacjentów poddanych PCI w godzinach dyżurowych, jak i u pacjentów leczonych w trakcie normalnego dnia pracy [108].

2.3.1. Pierwotna PCI

Pierwotna angioplastyka jest to interwencja na naczyniu dożawałowym w czasie 12 godz. od początku bólu lub innych objawów, bez poprzedzającego leczenia fibrynolitycznego lub innej terapii rozpuszczającej skrzeplinę. Pierwotną angioplastykę przeprowadzono po raz pierwszy w 1979 r. [109], a więc zaledwie w 2 lata po wprowadzeniu PCI [110]. Od tamtego czasu liczne randomizowane badania kliniczne dowiodły

przewagi pierwotnej angioplastyki nad fibrynolizą w leczeniu STEMI (bardziej efektywne przywracanie drożności naczynia, mniejszy odsetek nawrotów niedokrwienia, reokluzji, ponownego zawału, poprawa funkcji lewej komory, lepsze rokowanie kliniczne, włączając w to mniejszą częstość udarów mózgu). Wydaje się, że pierwotna PCI w porównaniu z fibrynolizą jest korzystna szczególnie u kobiet [111] i pacjentów w starszym wieku [112].

Wyniki metaanalizy 23 randomizowanych badań [113], obejmujących łącznie 7 739 pacjentów ze STEMI bez przeciwwskazań do fibrynolizy, zakwalifikowanych albo do pierwotnej PCI albo do leczenia fibrynolitycznego wykazały, że pierwotna PCI w porównaniu z fibrynolizą zmniejsza śmiertelność wczesną (4–6 tyg.; 9,3 vs 7,0%; $P=0,0002$), odsetek zawałów serca niezakończonych zgonem (6,8 vs 2,5%, $P<0,0001$), całkowitą liczbę udarów (2,0 vs 1,0%, $P=0,0004$) oraz częstość występowania złożonego punktu końcowego obejmującego zgon, zawał serca niezakończony zgonem i udar (14,5 vs 8,2%; $P<0,0001$). W obserwacji długoterminowej (6–18 mies.) pierwotna PCI udowodniła swoją wyższość nad fibrynolizą, ograniczając śmiertelność do 9,6 vs 12,5%; częstość zawałów niezakończonych zgonem do 4,8 vs 10,0% i występowanie złożonego punktu końcowego (zgon, ponowny zawał bez skutku śmiertelnego, udar mózgu) do 12,0 vs 19% [113–116].

Najistotniejszą różnicą między pierwotną PCI a leczeniem fibrynolitycznym była istotna redukcja częstości nawrotów niedokrwienia z 21% u chorych leczonych fibrynolitycznie do 6% po zastosowaniu PCI ($P<0,0001$), zarówno we wczesnym, jak i odległym okresie obserwacji (22 vs 39%, $P<0,0001$) [113].

Rekomendacje dotyczące pierwotnej PCI w STEMI Zalecenie klasy I, poziom A

Kluczowymi badaniami, na podstawie których zalecenia dla PCI w STEMI uzyskały poziom A, są następujące próby kliniczne: PAMI [117], GUSTO-IIb [118], C-PORT [119], PRAGUE-1 [120], PRAGUE-2 [121] i DANAMI [122] (Tabela VII).

2.3.1.1. Transport chorych w celu wykonania pierwotnej PCI

Nie ma wątpliwości, że pacjent z bólem zawałowym lub z innymi objawami trwającymi nie dłużej niż 12 godz., przyjęty do szpitala bez pracowni hemodynamicznej i z obecnością przeciwwskazań do leczenia fibrynolitycznego, powinien w trybie pilnym zostać przekazany do odpowiedniego ośrodka celem wykonania koronarografii i, jeśli to konieczne, pierwotnej PCI. Zabieg ten może bowiem być jedyną szansą na szybkie

udrożnienie zamkniętego naczynia wieńcowego.

Bezwzględne przeciwwskazania do leczenia fibrynolitycznego obejmują: rozwarstwienie aorty, krwotoczny udar mózgu w przeszłości, niedawny rozległy uraz/zabieg chirurgiczny, krwawienie z przewodu pokarmowego w ostatnim miesiącu, potwierdzoną skazę krwotoczną [95]. Wśród pacjentów z przeciwwskazaniami do fibrynolizy obserwuje się wyższą zachorowalność i śmiertelność w porównaniu do osób, które spełniają warunki kwalifikacji do tej metody leczenia [123]. Formalnie nie przeprowadzono randomizowanego badania klinicznego, oceniającego pierwotną PCI w tej grupie pacjentów, wykazano jednakże, że w przeważającej większości przypadków może być bezpiecznie wykonywana [124].

Pierwotna PCI u pacjentów z przeciwwskazaniami do fibrynolizy
Zalecenie klasy I, poziom C

Decyzja o przekazaniu pacjenta do ośrodka z pracownią hemodynamiki będzie zależeć również od indywidualnej oceny stanu klinicznego i ryzyka, a także od uwarunkowań logistycznych i przewidywanego opóźnienia związanego z samym transportem [125]. Badaniami, w których analizowano możliwą przewagę pierwotnej PCI pomimo konieczności transportu z ośrodka bez możliwości wykonania PCI do ośrodka kardiologicznego wyposażonego w pracownię hemodynamiki, są następujące próby kliniczne: Limburg (LIMI) [126], PRAGUE-1 [120], PRAGUE-2 [121], AirPAMI [127], i DANAMI [122] (Tabela V).

Istotną redukcję częstości występowania głównych punktów końcowych obejmujących zgony, ponowne zawały i udary po 30 dniach od pierwotnej PCI po raz pierwszy zaobserwowano w badaniu DANAMI 2 [122]. Korzyści te osiągnięto pomimo opóźnienia związanego z transportem (Tabela V). Badanie PRAGUE-2 zostało przerwane z powodu odnotowania ponad 2,5-krotnie większej śmiertelności wśród chorych z dolegliwościami trwającymi >3 godz., leczonych fibrynolitycznie. U pacjentów randomizowanych w czasie >3 godz. od początku objawów śmiertelność osiągnęła 15,3% w grupie leczonej fibrynolitycznie vs 6% w grupie leczonej PCI ($P < 0,02$). Z kolei u pacjentów randomizowanych w czasie <3 godz. od początku objawów śmiertelność w obu leczonych grupach była porównywalna: 7,4% dla fibrynolizy i 7,3% dla pierwotnej PCI. W badaniu PRAGUE-2 nie było szans na osiągnięcie głównych punktów końcowych, ponieważ w przybliżeniu 2/3 pacjentów poddano randomizacji przed upływem 3 godz. od początku dolegliwości.

U pacjentów z bólem trwającym krócej niż

3 godz., leczenie fibrynolityczne stanowi uznaną alternatywę dla PCI. Zostało to potwierdzone w badaniach PRAGUE-2 [121], STOPAMI-1 i STOPAMI-2 [128], MITRA i MIR [129] oraz CAPTIM [130], oceniających skuteczność leczenia fibrynolitycznego w fazie przedszpitalnej (Rycina 2). Dlatego u pacjentów z bólem trwającym krócej niż 3 godz. obie metody leczenia reperfuzyjnego (fibrynoliza i pierwotna PCI) wydają się przynosić porównywalne rezultaty w zmniejszaniu rozległości zawału i umieralności. Łączna analiza wyników badań STOPAMI-1 i STOPAMI-2 kwestionuje przewagę pierwotnej PCI nad leczeniem fibrynolitycznym w pierwszych 3 godz. dolegliwości [128]. Jakkolwiek wskaźnik *protekcji serca* był porównywalny dla pierwotnej PCI i fibrynolizy w grupie chorych z dolegliwościami trwającymi krócej niż 165 min (0,45 vs 0,56); istotną przewagę pierwotnej PCI wykazano w grupie z dolegliwościami trwającymi od 165 do 280 min (0,29 vs 0,57; $P = 0,003$) i powyżej 280 min (0,20 vs 0,57). Proporcjonalna do czasu opóźnienia przewaga pierwotnej PCI w porównaniu z fibrynolizą (wzrost odsetka groźnych zdarzeń sercowo-naczyniowych wraz z wydłużaniem czasu od początku dolegliwości do wdrożenia leczenia w grupie leczonej fibrynolitycznie; liczba ta pozostaje względnie stała w grupie leczonej pierwotną PCI) została już wcześniej zaobserwowana w obejmującej 2 635 pacjentów metaanalizie (PCAT) [132] oraz wśród pacjentów z opóźnieniem przedszpitalnym >3 godz. (rejstry MITRA i MIR [129]). Tak więc w świetle powyższych faktów „późno nie musi oznaczać *zbyt późno*” [133].

Główną korzyścią z zastosowania pierwotnej PCI zamiast fibrynolizy w pierwszych 3 godz. STEMI jest zmniejszenie ryzyka udaru mózgu. Metaanaliza, obejmująca 23 randomizowane badania kliniczne [113], wykazała istotną redukcję całkowitej liczby udarów mózgu w grupie leczonej pierwotną PCI w porównaniu z grupą leczoną z użyciem fibrynolizy (2,0 vs 1,0%). Z kolei w metaanalizie PCAT [132] przewaga pierwotnej PCI w porównaniu z fibrynolizą w aspekcie redukcji udaru przedstawia się następująco: 0,7% w grupie z 2-godzinnym opóźnieniem od początku bólu do czasu wdrożenia leczenia, 1,2% w przypadku 2–4 godz. opóźnienia i 0,7% dla 4–12 godz. opóźnienia. Powyższe dane są zgodne z wynikami badania CAPTIM, gdzie odnotowano 1% (4/419) udarów mózgu w grupie leczonej fibrynolitycznie w porównaniu z 0% (0/421) w grupie, gdzie zastosowano pierwotną PCI [130]. Metaanalizy, obejmujące badania, w których analizowano głównie zagadnienie przekazywania pacjenta do PCI wykazały istotną (wynoszącą 1,2%) redukcję udarów mózgu z 1,88% po leczeniu fibrynolitycznym do 0,64% po pierwotnej PCI. Główną przewa-

Tabela V. Porównanie skuteczności dwóch strategii leczenia: transportu do ośrodka z pracownią hemodynamiki i wykonanie pierwotnej angioplastyki z leczeniem fibrynolitycznym rozpoczętym w szpitalu

	Limburg	PRAGUE-1	PRAGUE-2	Air-PAMI	DANAMI-2
czas rekrutacji	1995–1997	1997–1999	1999–2002	2000–2001	1997–2001
liczba chorych	224	300	850	138	1572
kryteria włączenia	STEMI <6 godz.	STEMI <6 godz. (w tym świeży LBBB)	STEMI <12 godz.	wysokiego ryzyka STEMI <12 godz. (w tym świeży LBBB)	STEMI <12 godz.
liczba chorych (fibrynoza/PCI)	75/75	99/101	421/429	66/71	782/790
czas od początku objawów do przyjęcia lub randomizacji (min)	125±80 130 (bez SD)	110 (122) 120 (135)	173±119 183±162	nie dotyczy	105–107 (54–202)
leki fibrynolityczne	alteplaza (t-PA)	streptokinaza	streptokinaza	streptokinaza (32%) lub alteplaza/ reteplaza (68%)	alteplaza (t-PA)
użycie stentów (%)	21	79	63	34	93
odległość do ośrodka wykonującego p-PCI	25–50 km	5–74 km	5–120 km	51±58 km; droga powietrzna: 92±80 km; droga lądowa: 42±45 km	50 (3–150) km
czas transportu pacjentów zakwalifikowanych do PCI (min.)	20 (maks. 30)	35	48±20	33±29	32 (20–45)
średnie opóźnienie pomiędzy przyjęciem do szpitala lub randomizacją a PCI (min)	85±25	95	94 (20±9+48± 20+26±11)	174±80	szpital referencyjny: 90 (74–108), ośrodki z pracownią hemodynamiki: 63 (49–77)
średnie opóźnienie pomiędzy przyjęciem do szpitala lub randomizacją a rozpoczęciem fibrynolizy (min)	10	22	12±10	63±39	szpital referencyjny: 20 (15–30) ośrodki z pracownią hemodynamiki: 20 (13–30)
główny punkt końcowy	zgon i ponowny zawał (drugorzędny punkt końcowy)	zgon (jakakolwiek przyczyna)/ ponowny zawał/udar	zgon (jakakolwiek przyczyna)	zgon/zawał nie zakończony zgonem/udar prowadzący do inwalidztwa	zgon/kliniczne cechy ponownego zawału/udar prowadzący do inwalidztwa
czas obserwacji	42 dni	30 dni	30 dni	30 dni	30 dni
główny punkt końcowy (fibrynoza/PCI, %)	16/8	23/8 ^a	10,0/6,8	13,6/8,4	13,7/8,0 ^a
osiągnięcie głównego punktu końcowego	nie dotyczy (badanie pilotażowe)	nie dotyczy (brak wyliczeń mocy statystycznej)	nie dotyczy (przedwcześnie przerwane)	nie dotyczy (przedwcześnie przerwane)	tak

Czasy są przedstawione jako średnie wartości ±SD (Limbus, PRAGUE-1 i -2, Air-PAMI) lub średnia i wartości międzykwartylowe (DANAMI-2). Tylko w dwóch z pięciu badań osiągnięto istotność statystyczną, tylko jedna próba osiągnęła główny punkt końcowy.

^aP<0,05.

gą leczenia inwazyjnego nad leczeniem fibrynolitycznym u chorych w czasie od 3 do 12 godz. od początku dolegliwości jest więc nie tylko ochrona mięśnia ser-

cowego, ale też prewencja udaru.

Pierwotna PCI u pacjentów z czasem trwania bólu dławicowego od 3 do 12 godz.

Zalecenie klasy I C

Jak wykazały badania PRAGUE-2 i DANAMI-2 [135], pierwotna PCI może być z dobrym efektem wykonywana na dużym obszarze częściowo zurbanizowanej Europy.

Pierwotna PCI u pacjentów wysokiego ryzyka z STEMI w szpitalach niedysponujących zapleczem kardiochirurgicznym wydaje się być procedurą skuteczną i bezpieczną [136, 137].

2.3.1.2. Rutynowa implantacja stentu w STEMI

W jednym badaniu klinicznym wykazano bardziej kompletne ustępowanie zmian w obrębie odcinka ST w następstwie bezpośredniej implantacji stentu (bez poprzedzającego rozszerzenia zmiany za pomocą balonu) [138]. Rola stentów w STEMI została udokumentowana w następujących próbach klinicznych: Zwolle [139], Stent-PAMI [140] oraz CADILLAC [141].

Zalecenia dotyczące rutynowej implantacji stentu w STEMI Zalecenie klasy I, poziom A

2.3.2. Torowana PCI

Mianem torowanej PCI określa się planową interwencję wieńcową, wykonaną u chorych z dolegliwościami trwającymi do 12 godz., tuż po podaniu leków trombolitycznych. Stanowią one wówczas pomost pomiędzy pierwszym kontaktem z pomocą medyczną a pierwotną PCI. Termin ten, jakkolwiek używany dla określenia różnych pojęć, jest zarezerwowany dla sytuacji, kiedy planowana PCI jest poprzedzona i wykonywana w krótkim czasie po wstępnej fibrynolizie lub podaniu antagonistów GP IIb/IIIa. Z tego też względu wszyscy pacjenci, zarówno z grup z leczeniem wstępnym, jak i bez niego, włączeni do randomizowanych badań klinicznych nad zastosowaniem torowanej PCI, muszą zostać poddani pierwotnej PCI.

2.3.2.1. Pierwotna PCI torowana fibrynolizą

Korzyści płynące z torowanej PCI analizowano na podstawie wyników obejmujących małe podgrupy pacjentów w badaniach PRAGUE-I [120] oraz SPEED (badanie pilotażowe programu GUSTO-4 [142]). Nowe koncepcje podawania połowy dawki t-PA przed planowaną PCI, wiązały się z lepszym przepływem TIMI-3 przy przybyciu do pracowni hemodynamiki. Nie przełożyło się to jednak na istotne klinicznie korzyści (badanie PACT [143]). W badaniu BRAVE [144] pacjenci przekazywani celem wykonania planowej PCI i implantacji stentu otrzymywali albo połowę dawki reteplazy z abciximabem, albo też sam abciximab. W porównaniu z grupą leczoną abciximabem wczesne podanie reteplazy z abciximabem

nie prowadziło do redukcji rozległości zawału. Zainteresowanie budzi koncepcja *małych dawek leków fibrynolitycznych skojarzonych z klopidogrelem i antagonistami GP IIb/IIIa*, stosowanych krótko przed implantacją stentów; jednakże próby kliniczne nad torowaną PCI sugerują brak korzyści, a nawet szkodliwe efekty wynikające z takiego postępowania [116]. Więcej danych będzie można uzyskać z trwających obecnie badań ASSENT-4 (porównanie pierwotnej PCI torowanej TNK z PCI z użyciem, w razie potrzeby, antagonistów GPIIb/IIIa) oraz FINESSE [146] (porównanie pierwotnej PCI torowanej reteplazy z pierwotną PCI torowaną abciximabem i z pierwotną PCI bez wstępnego leczenia). Aktualnie nie ma dowodów naukowych, pozwalających sformułować zalecenia stosowania pierwotnej PCI torowanej fibrynolizą.

2.3.2.2. Pierwotna PCI torowana antagonistami GP IIb/IIIa

Korzyści płynące z tzw. torowania ujawniła analiza wyników badania ADMIRAL [147]. W wyodrębnionej podgrupie pacjentów, którzy otrzymali abciximab już na oddziale ratunkowym lub w ambulansie, obserwowano lepsze wyniki w porównaniu z grupami, w których leczenie wdrożono później. W prospektywnym badaniu klinicznym ON-TIME [148] chorzy zostali poddani randomizacji do jednej z dwóch grup: w pierwszej z nich wstępną infuzję tirofibanu chorzy otrzymali we wczesnym okresie przedszpitalnym (tzw. grupa wczesna), w drugiej zaś infuzję tego leku rozpoczęto w pracowni hemodynamiki (tzw. grupa późna). Przy wyjściowej koronarografii przepływ TIMI 3 obserwowano u 19% pacjentów z grupy wczesnej i u 15% z grupy późnej (różnica nieistotna statystycznie). Nie zaobserwowano korzystnego wpływu dodatkowego leczenia na rezultat końcowy PCI ani w ocenie angiograficznej, ani klinicznej (poprawa rokowania). Mimo że wyniki badań TIGER-PA [149] (badanie pilotażowe) oraz BRIDGING [150] sugerują, że wczesne podanie tirofibanu lub abciximabu poprawia wyniki angiograficzne u pacjentów poddanych pierwotnej PCI, a także, mimo wyniku metaanalizy 6 randomizowanych badań klinicznych, wskazującej, że wczesne podanie antagonistów GP IIb/IIIa pacjentom ze STEMI powoduje poprawę drożności naczyń i daje pozytywne trendy w rokowaniu. Aktualnie nie ma podstaw naukowych do sformułowania pewnego twierdzenia, że torowana angioplastyka z użyciem antagonistów GP IIb/IIIa korzystnie wpływa na rokowanie kliniczne.

2.3.3. Ratunkowa PCI po nieskutecznej fibrynolizie

Ratunkowa PCI jest przezskórnym zabiegiem wieńcowym, przeprowadzanym po nieskutecznym leczeniu fi-

brynolitycznym. Brak wskaźników reperfuzji, takich jak ustępowanie bólu dławicowego czy cofanie się zmian w EKG po 45-60 min od wdrożenia fibrynolizy, może świadczyć o nieskutecznym leczeniu. Powyższa sytuacja wymaga następnie potwierdzenia w koronarografii (istotna zmiana w naczyniu nasierdziowym wraz z upośledzonym przepływem <TIMI 3). Wartość ratunkowej PCI po nieskutecznym leczeniu fibrynolitycznym była oceniana w badaniu *Cleveland Clinic Study* [152]. Pacjenci włączeni do badania zostali losowo przydzieleni do jednej z dwóch grup: w pierwszej chorzy otrzymali ASA, heparynę i leki rozszerzające tętnice wieńcowe (leczenie zachowawcze), w drugiej zaś grupie, oprócz takiej samej terapii farmakologicznej, pacjentów poddano PCI. U chorych po ratunkowej PCI stwierdzono istotną redukcję częstości występowania głównych punktów końcowych (zgon lub ciężka niewydolność serca) z 17% do 6%. Wyniki metaanalizy danych pochodzących z badań RESCUE I i RESCUE II, a także inne doświadczenia kliniczne sugerują potencjalne korzyści płynące z wykonywania ratunkowej PCI [153]. Z drugiej strony, w badaniu MERLIN [154] ratunkowa PCI nie przyczyniła się do poprawy przeżycia w okresie do 30 dni, ale z kolei zwiększyła odsetek przeżycia wolnego od zdarzeń sercowo-naczyniowych, co wystąpiło prawie całkowicie dzięki zmniejszeniu częstości ponownej rewaskularyzacji. Najpoważniejszym jednak ograniczeniem przytoczonego powyżej badania jest jego istotnie niska moc statystyczna. Wyniki zakończonego niedawno badania REACT [156] (do którego włączono pacjentów, u których nie nastąpiło cofnięcie się >50% zmian w EKG po 90 min od wdrożenia leczenia), wykazały przewagę ratunkowej PCI nad powtórzną fibrynolizą i leczeniem zachowawczym u pacjentów, u których nie udało się osiągnąć reperfuzji po leczeniu fibrynolitycznym. Po 6 mies. częstość jakichkolwiek zdarzeń zmniejszyła się prawie o połowę w grupie ratunkowej PCI w porównaniu z grupą powtórnej fibrynolizy lub leczenia zachowawczego (śmiertelność 9 vs 18%). W porównaniu z badaniem MERLIN omawiana próba kliniczna charakteryzowała się częstszym użyciem antagonistów GP IIb/IIIa oraz stentów, a także krótszym czasem opóźnienia rozpoczęcia zabiegu. Podobnie jak w pierwotnej PCI, implantacja stentów przewyższa samą angioplastykę balonową [157].

Ratunkowa PCI po nieskutecznej fibrynolizie Zalecenie klasy I, poziom B

2.3.4. Ratunkowa PCI we wstrząsie kardiogenym

Wstrząs kardiogeny jest klinicznym stanem hipoperfuzji obwodowej, charakteryzujący się skurczowym ciśnieniem tętniczym krwi <90 mmHg oraz ciśnieniem zaklinowania tętnicy płucnej >20 mmHg, lub wskaźnikiem

sercowym <1,8 l/min m² (Zalecenia ESC w STEMI [95]). Postępowaniem ratującym życie we wstrząsie kardiogenym może być pilna PCI lub rewaskularyzacja chirurgiczna. Z tego też względu ich wykonanie należy rozważyć już na początku leczenia [95]. W przypadku braku szybkiego dostępu do PCI lub CABG, wskazane jest rozpoczęcie leczenia fibrynolitycznego [95]. W omawianej sytuacji klinicznej zaobserwowano wyższą śmiertelność kobiet niż mężczyzn, niezależnie od zastosowanego leczenia.

Wczesną rewaskularyzację (chirurgiczną lub PCI) u pacjentów we wstrząsie w następstwie STEMI powikłanym dysfunkcją lewej komory serca oceniano w dwóch kontrolowanych badaniach klinicznych z randomizacją (SHOCK [158, 159] oraz SMASH [160]). Zasadnicze różnice między PCI we wstrząsie kardiogenym a PCI w niepowikłanym STEMI obejmują szersze okno czasowe – powyżej 12 godz. od wystąpienia dolegliwości [161] – oraz konieczność rozważenia rewaskularyzacji wielonaczyniowej. Wszystkie dotychczasowe próby kliniczne oceniały strategię ograniczającą ostrą rewaskularyzację wyłącznie do naczynia dozawałowego. Jedynie w warunkach wstrząsu kardiogenego u wybranych pacjentów z mnogimi zwężeniami krytycznymi dopuszcza się próbę wielonaczyniowej PCI. We wstrząsie kardiogenym zawsze należy rozważyć użycie kontrapulsacji wewnątrzortralnej (IABP). U pacjentów z chorobą wielonaczyniową niestwarzającą możliwości skutecznej rewaskularyzacji przezskórnej należy rozważyć wykonanie zabiegu chirurgicznego [161]. Według danych *Benchmark Counterpulsation Outcomes Registry* (25 136 pacjentów) najwyższą śmiertelność w trakcie pobytu w szpitalu odnotowano u pacjentów leczonych zachowawczo (32,5%) w porównaniu z chorymi poddanymi rewaskularyzacji przezskórnej (18,8%) i chirurgicznej (19,2%) [162]. Należy pamiętać, że odsetek zgonów w trakcie hospitalizacji pacjentów we wstrząsie, zarówno z NSTEMI, jak i ze STEMI jest podobny [163]. Nawet przy wykonywaniu wczesnej PCI wewnątrzszpitalna śmiertelność pacjentów z ostrym zawałem serca powikłanym wstrząsem kardiogenym jest wysoka [164]. Lepsze niż wcześniej przypuszczano wyniki można osiągnąć u pacjentów w wieku powyżej 75 lat z zawałem powikłanym wstrząsem, których podda się wczesnej rewaskularyzacji. W grupie tej przeżyło i zostało wypisanych ze szpitala 56% chorych; z tej liczby zaś po roku przy życiu pozostawało 75% pacjentów [165]. W ostatnich latach zwiększył się odsetek rewaskularyzacji w zawale serca powikłanym wstrząsem kardiogenym, bowiem coraz więcej pacjentów z tym powikłaniem trafia do ośrodków, gdzie możliwe jest wykonanie procedur inwazyjnych na naczyniach wieńcowych [166].

Ratunkowa PCI u chorych we wstrząsie kardiogenym

Zalecenie klasy I, poziom C**2.3.5. Rutynowa koronarografia po leczeniu fibrynolitycznym**

W badaniu ALKK [167] 300 chorych (początkowo zaplanowano 800) losowo przydzielono do jednej z dwóch grup: w pierwszej pacjenci zostali poddani PCI, w drugiej zaś terapii farmakologicznej. Przed randomizacją leczeniu fibrynolitycznemu poddanych zostało 63% pacjentów z grupy PCI i 57% z grupy leczonej zachowawczo. PCI przeprowadzono średnio po 24 dniach od wystąpienia STEMI. Po roku obserwacji odsetek przeżycia wolnego od zdarzeń sercowo-naczyniowych był wyższy w grupie po PCI (90 vs 82%). Wartości te wynikały głównie z różnego odsetka (re)interwencji (5,4 vs 13,2%, $P < 0,05$). Wielopoziomowa analiza pacjentów w badaniu ASSENT-2 wykazała niższą śmiertelność w krajach, gdzie odsetek PCI wykonywanych po fibrynolizie był najwyższy [168]. Metaanaliza 20 101 pacjentów z czterech badań klinicznych, mianowicie TIMI 4, 9 oraz 10B, a także InTIME-II ujawniła, że wykonanie PCI w trakcie hospitalizacji wiązało się z niższym odsetkiem ponownego zawału serca podczas pobytu w szpitalu (4,5 vs 1,6%, $P < 0,001$) oraz mniejszą 2-letnią śmiertelnością (11,6 vs 5,6%, $P < 0,001$) [169]. Postępowanie inwazyjne w leczeniu zawału serca, wdrażane w krótkim czasie po fibrynolizie, poparte zostało wynikami prospektywnego badania kohortowego, przeprowadzonego w oparciu o dane Szwedzkiego Narodowego Reje-

stru Przyczyn Zgonów [170]. Jak przedstawiono w badaniu GUSTO-I, odsetek zabiegów cewnikowania serca i rewaskularyzacji w trakcie analizowanych hospitalizacji był dwukrotnie większy w Stanach Zjednoczonych niż w Kanadzie [171]. Wyniki tego badania wskazują, że bardziej konserwatywne podejście do wczesnej rewaskularyzacji ma niekorzystny wpływ na przeżycie długoterminowe [171], jako że 5-letnia śmiertelność wynosiła 19,6% u pacjentów amerykańskich oraz 21,4% u chorych z Kanady.

Rutynowe stosowanie koronarografii i – jeśli to konieczne – PCI we wczesnym okresie po fibrynolizie poparte zostało wynikami następujących prób klinicznych: SIAM III [172], GRACIA-1 [173], CAPITAL-AMI [174] oraz *Leipzig Prehospital Lysis Study* (LPLS) [175]. Szczegóły dotyczące wymienionych programów przedstawia Tabela VI.

Podsumowując, rezultaty badań SIAM III, GRACIA-1, CAPITAL-AMI razem z LPLS, a ponadto ALKK, ASSENT-2, metaanalizy badań TIMI 4, 9 i 10B oraz InTIME-II, przyczyniły się do rozwiązania starego, ale wciąż istotnego problemu występowania ponownych zawałów po leczeniu fibrynolitycznym, które z tego względu nie powinno być traktowane jako ostateczne leczenie zawału serca, w myśl koncepcji *fibrynoliza teraz, stent później* [176].

Rutynowa koronarografia i PCI w razie wskazań u pacjentów po skutecznym leczeniu fibrynolitycznym

Tabela VI. Porównanie przebiegu klinicznego i rozległości zawału u pacjentów po fibrynolizie rutynowo przekazywanych w celu przeprowadzenia koronarografii i jeśli to konieczne PCI, z leczeniem wyłącznie trombolitycznym i strategią inwazyjną dyktowaną niedokrwieniem

	SIAM-III	GRACIA-1	CAPITAL-AMI	LPLS
liczba chorych	197	500	170	164
kryteria włączenia	STEMI <12 godz.	STEMI <12 godz.	STEMI <6 godz.	STEMI <4 godz.
fibrynoliza	w szpitalu	w szpitalu	w szpitalu	przed przyjęciem do szpitala
leki fibrynolityczne	reteplaza, pełna dawka	wzrastająca dawka alteplazy	tenekteplaza, pełna dawka	1/2 dawki reteplazy plus abciksimab
czas pomiędzy fibrynolizą i rutynową koronarografią w grupie PCI	<6 godz.	<24 godz. transport	natychmiastowy transport	natychmiastowy
główny punkt końcowy	złożony: zgon, ponowny zawał, epizody niedokrwienne, TLR	obejmuje zgon, ponowny zawał, TLR	obejmuje zgon, ponowny zawał, nawracające niedokrwienie, udar	rozległość zawału szacowana w oparciu o MRI
czas obserwacji	6 mies.	12 mies.	30 dni	6 mies.
główny punkt końcowy (fibrynoliza/fibrynoliza+rutynowa koronarografia±PCI)	50,6/25,6% ^a	21/9% ^a	21,4/9,3% ^a	11,6/6,7% ^a
osiągnięcie głównego punktu końcowego tak		tak	tak	tak

We wszystkich czterech próbach osiągnięto pierwotny punkt końcowy. ^a $P < 0,05$. TLR – rewaskularyzacja zmiany docelowej

Tabela VII. Wskazania do PCI w STE-ACS (STEMI)

Procedura	Wskazania	Klasy zaleceń i stopnie wiarygodności danych	Badania randomizowane o stopniu wiarygodności A lub B
pierwotna PCI	pacjenci z bólem/innymi objawami <12 godz., optymalnie w czasie do 90 min. od pierwszego kontaktu z kwalifikowaną pomocą medyczną; PCI powinno być przeprowadzone przez doświadczony zespół	I A	PAMI GUSTO-IIb C-PORT PRAGUE 1 i 2 DANAMI-2
pierwotna implantacja stentu	rutynowa implantacja stentu podczas pierwotnej PCI	I A	Zwolle, Stent-PAMI, CADILLAC
pierwotna PCI	obecność przeciwwskazań do leczenia fibrynolitycznego	I C	–
pierwotna PCI	przedkładana nad trombolizę u pacjentów z dolegliwościami trwającymi od 3 do 12 godz.	I C	–
ratunkowa PCI	brak wykładników skuteczności leczenia fibrynolitycznego po 45–60 min od rozpoczęcia podawania leku	I B	REACT
pilna wielonaczyniowa PCI	wstrząs kardiogeny, konieczność zastosowania IABP, nawet w czasie od 12 do 36 godz. od początku objawów	I C	–
rutynowa koronarografia i ew. PCI po leczeniu fibrynolitycznym	do 24 godz. po leczeniu fibrynolitycznym, niezależnie od nawrotu dolegliwości i/lub niedokrwienia	I A	SIAM III GRACIA-1 CAPITAL-AMI
PCI warunkowana niedokrwieniem po skutecznym leczeniu fibrynolitycznym	nawrót dolegliwości i/lub niedokrwienia przed wypisem po leczeniu fibrynolitycznym (pierwszego) STEMI	I B	DANAMI-1

Zalecenie klasy I, poziom A**2.3.6. PCI po skutecznym leczeniu fibrynolitycznym w razie nawrotu niedokrwienia**

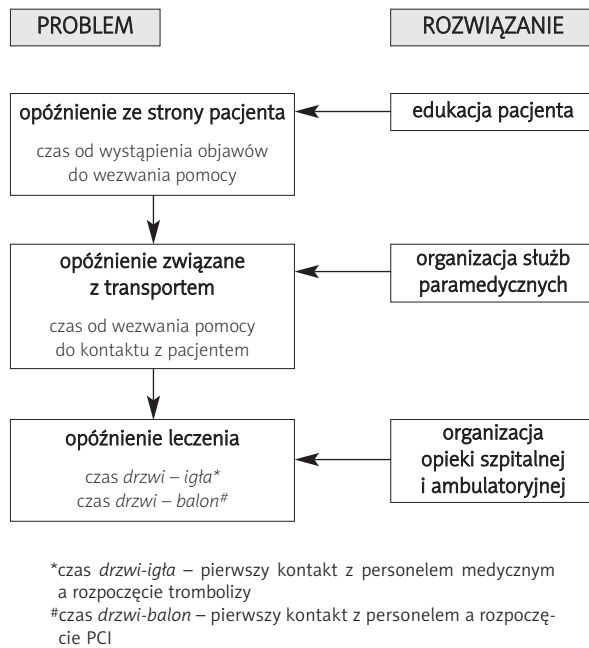
Pierwszym i zarazem jedynym prospektywnym randomizowanym badaniem klinicznym porównującym postępowanie zabiegowe (PCI/CABG) z leczeniem zachowawczym u pacjentów po fibrynolizie z powodu zawału serca z indukowanym niedokrwieniem przed wypisaniem do domu było badanie DANAMI-1 [177]. Częstość głównych punktów końcowych (śmiertelność, ponowny zawał lub ponowne przyjęcie z dławicą niestabilną) była wyraźnie niższa w badanej grupie (leczonej inwazyjnie) po roku (15,4 vs 29,5%), 2 latach (23,5 vs 36,6%) i po 4 latach (31,7 vs 44%). W związku z tym pacjenci po fibrynolizie z indukowanym niedokrwieniem przed wypisaniem ze szpitala, niezależnie od wdrożonego optymalnego leczenia zachowawczego muszą być poddani koronarografii i rewaskularyzacji.

**Rekomendacje dotyczące PCI po skutecznym leczeniu fibrynolitycznym w razie nawrotu niedokrwienia
Zalecenie klasy I, poziom B****2.3.7. PCI u pacjentów, którzy nie otrzymali leczenia reperfuzyjnego w ciągu pierwszych 12 godz.**

Nierzadko pacjenci zgłaszają się do lekarza zbyt

późno i nie zostają poddani leczeniu reperfuzyjnemu, albo też jest ono nieskuteczne. PCI i fibrynolizę wdrożoną po 12. godz. od początku dolegliwości określa się mianem późnej terapii reperfuzyjnej (późną PCI w zawałe powikłanym wstrząsem kardiogenym opisano w podrozdziale 2.3.4.). Późno zastosowane leczenie fibrynolityczne nie zmniejsza obszaru zawału i nie przyczynia się do zachowania funkcji lewej komory. Najprawdopodobniej jest ono bowiem nieskuteczne w przywracaniu drożności naczynia [178].

Uważna interpretacja wyników badań PCAT [132], PRAGUE-2 [121] oraz CAPTIM [130] może sugerować korzystne efekty późnej PCI. Jest to jednak sprzeczne z wynikami badania na mniejszą skalę TOAT [179], w którym wykazano niekorzystny wpływ późnej PCI na przebudowę lewej komory. W badaniu DECOPI [180], obejmującym 212 pacjentów z pierwszym zawałem z załamkiem Q i niedrożnym naczyniem dozawałowym, chorzy poddani randomizacji zostali przydzieleni do jednej z dwóch grup: w pierwszej grupie po 2–15 dniach od wystąpienia objawów wykonywano PCI, druga zaś była leczona zachowawczo. Główne punkty końcowe obejmowały zgony sercowe, niepowikłane zgonem zawału serca lub tachyarytmie komorowe. Mimo że po 6 mies. frakcja wyrzutowa lewej komory była istotnie wyższa w grupie leczonej metodą inwazyjną (5%) oraz istotnie większy był odsetek pacjentów



Rycina 3. Możliwe powody wydłużenia czasu pomiędzy początkiem objawów a wdrożeniem leczenia reperfuzyjnego u pacjentów ze STEMI. Rozwiązania pozwalające na skrócenie tzw. całkowitego czasu niedokrwienia, będącego sumą poszczególnych opóźnień, obejmują poprawę organizacji funkcjonowania pogotowia ratunkowego, specjalistycznych oddziałów szpitalnych oraz placówek prywatnych. Najważniejsza jednak pozostaje edukacja pacjentów w celu jak najszybszego wezwania pomocy medycznej od momentu wystąpienia objawów

z drożnym naczyniem (82,8 vs 34,2%), po 34 mies. obserwacji częstość występowania głównych punktów końcowych była podobna w grupie leczonej za pomocą PCI do tych otrzymanych w grupie leczonej zachowawczo (8,7 i 7,3%). Z uwagi na mniejszą niż planowano liczbę pacjentów objętych badaniem oraz niższy niż przewidywano odsetek zdarzeń, powyższe badanie cechuje się zbyt niską mocą statystyczną. Mimo że hipoteza *późno otwartej tętnicy wieńcowej* [181] wydaje się być obiecująca, z formułowaniem ostatecznych wniosków należy poczekać do chwili ogłoszenia wyników badania OAT. Obecnie bowiem nie ma zgodności co do sposobu leczenia omawianej grupy pacjentów.

2.3.8. Minimalizacja opóźnienia

Wszyscy zgadzają się, że u pacjentów ze STEMI szczególnie ważne jest skrócenie czasu między począt-

kiem dolegliwości a wdrożeniem skutecznego i bezpiecznego leczenia reperfuzyjnego [182, 183] (Tabela VII). Skrócenie czasu niedokrwienia jest bowiem kluczowe zarówno dla leczenia fibrynolitycznego, jak i pierwotnej PCI [184] (Rycina 3).

Przyspieszenie wdrożenia leczenia poprawia rokowanie, natomiast jego opóźnienie jest związane z upośledzoną perfuzją mięśnia sercowego, niezależną od przepływu w tętnicach nasierdżiowych [185]. Działania mające na celu poprawę tej sytuacji obejmują edukację pacjentów, polepszenie organizacji pracy pogotowia ratunkowego oraz optymalizację procedur w obrębie szpitali i praktyki prywatnej (Rycina 3).

Aktualnie wysiłki skoncentrowane są na uzyskaniu średniego czasu opóźnienia od początku udzielenia pomocy medycznej do wdrożenia leczenia inwazyjnego, łącznie z tzw. czasem drzwi – balon do wartości poniżej 90 min. Bezpośrednie skierowanie pacjenta do pracowni hemodynamiki z ominięciem izby przyjęć dodatkowo skraca czas drzwi – balon. Jednak nawet pacjenci z większym opóźnieniem, gdy ból trwa powyżej 3 godz. powinni zostać poddani pierwotnej PCI. Jedynie u chorych ze znacznym opóźnieniem wdrożenia leczenia inwazyjnego po podjęciu decyzji o jego podjęciu (np.: >2–3 godz.), należy rozważyć podanie leków fibrynolitycznych II lub III generacji [186].

Podsumowując, pierwotna PCI powinna być leżeniem z wyboru u pacjentów ze STEMI, przyjeżdżających do szpitala wyposażonego w pracownię hemodynamiczną z doświadczonym personelem. Pacjenci z obecnością przeciwwskazań do leczenia fibrynolitycznego powinni zostać przekazani w trybie pilnym celem wykonania pierwotnej PCI, ponieważ zabieg ten może stworzyć jedyną szansę na szybkie udrożnienie zamkniętego naczynia wieńcowego. We wstrząsie kardiogennym pilne PCI przeprowadzone w celu całkowitej rewaskularyzacji może być postępowaniem ratującym życie. Z tego też względu wykonanie zabiegu należy rozważyć już na początku leczenia. Lepsze wyniki, w porównaniu z fibrynolizą, obserwowano w randomizowanych badaniach klinicznych, w których pacjenta przekazywano do specjalistycznego ośrodka kardiologicznego w celu wykonania pierwotnej PCI, pomimo istotnie większego opóźnienia pomiędzy zakwalifikowaniem chorego do danej grupy a rozpoczęciem leczenia, co wynikało z konieczności transportu chorego. W przedziale czasowym od 3 do 12 godz. od wystąpienia bólu dławicowego lub innych objawów przewaga pierwotnej PCI nad fibrynolizą wydaje się być szczególnie istotna klinicznie, z uwagi na lepszą ochronę mięśnia sercowego. Co więcej, wraz z wydłużaniem czasu od po-

czątku dolegliwości do wdrożenia leczenia wzrasta odsetek niepożądanych groźnych zdarzeń sercowo-naczyniowych związanych z leczeniem fibrynolitycznym, podczas gdy liczba ta pozostaje względnie stała w grupie leczonej PCI. U pacjentów z bólem trwającym do 3 godz. obie metody leczenia reperfuzyjnego (fibrynoliza i pierwotna PCI) wydają się przynosić porównywalne rezultaty w zmniejszeniu rozległości zawału i umieralności. Dlatego też leczenie fibrynolityczne stanowi uznaną alternatywę dla PCI, jeżeli może być wdrożone w czasie do 3 godz. od momentu wystąpienia bólu w klatce piersiowej lub innych objawów. Pierwotna PCI w porównaniu z fibrynolizą wiąże się z istotną redukcją odsetka udarów mózgu. Uznana przewagą pierwotnej PCI nad leczeniem fibrynolitycznym w pierwszych 3 godz. bólu w klatce piersiowej jest prewencja udaru, natomiast w czasie od 3 do 12 godz. lepsza jest ochrona mięśnia sercowego i również prewencja udaru. Aktualnie nie ma udokumentowanych zaleceń dotyczących torowanej angioplastyki. Ratunkową PCI zaleca się w przypadku braku wykładników skuteczności leczenia fibrynolitycznego po 45–60 min od rozpoczęcia podawania leku. W celu poprawy rokowania zaleca się przeprowadzenie rutynowej koronarografii i – jeśli to wskazane – PCI w ciągu 24 godz. po skutecznym leczeniu fibrynolitycznym, nawet u pacjentów asymptomatycznych bez obecności wykładników niedokrwienia. W przypadku, gdy nie można przekazać chorego do ośrodka kardiologii interwencyjnej w ciągu 24 godz. po przeprowadzonym skutecznym leczeniu fibrynolitycznym, pacjentów z objawami spontanicznego lub indukowanego niedokrwienia należy przed zwolnieniem do domu skierować na koronarografię i w zależności od jej wyniku na rewaskularyzację, nie ograniczając się do optymalnego leczenia zachowawczego.

3. Leczenie farmakologiczne uzupełniające PCI

Zaleca się rutynowe stosowanie wstępnego leczenia w postaci jednorazowego wlewu nitrogliceryny (NTG) do naczynia wieńcowego. Pozwala to ujawnić obecność skurczu naczynia, właściwie ocenić jego średnicę, a także zmniejszyć ryzyko reakcji wazospastycznych podczas wykonywanej procedury.

Podanie NTG Zalecenie klasy I, poziom C

Wstrzyknięcie NTG można powtórzyć w trakcie zabiegu oraz na jego końcu, pod kontrolą ciśnienia tętni-

czego. Alternatywnym środkiem stosowanym w rzadkich przypadkach skurczu naczynia opornego na NTG jest werapamil.

W wielu doniesieniach analizowano przydatność dowieńcowego podawania werapamilu oraz adenozyiny w różnych dawkach w przypadku zjawiska braku przepływu/wolnego przepływu w tętnicy wieńcowej (zob. rozdz. 4.5.) [187]. Innym skutecznym i bezpiecznym sposobem leczenia braku lub zmniejszonego przepływu związanego z PCI jest nitroprusydek (NPN), bezpośredni donor tlenu azotu [188, 189]. W omawianej sytuacji dodatkowo pomocna może być IABP. Większą poprawę krążenia wieńcowego w porównaniu z użyciem samej adenozyiny przynosiło stosowanie adenozyiny w połączeniu z nitroprusydkiem [190].

Stosowanie adenozyiny, werapamilu i NPN w przypadku braku/wolnego przepływu związanego z PCI Zalecenie klasy IIa, poziom C

3.1. Kwas acetylosalicylowy

Leki przeciwplatekcyjne stanowią podstawę leczenia uzupełniającego wykorzystywanego w kardiologii interwencyjnej od początku jej istnienia. Ich zastosowanie jest konieczne ze względu na aktywację płytek krwi, wynikającą z uszkodzenia śródbłonna i głębszych warstw ściany naczynia w trakcie PCI. Właściwości farmakologiczne i ogólne zastosowanie leków przeciwplatekcyjnych u chorych z chorobą niedokrwinną serca zostały ostatnio szczegółowo omówione w raporcie grupy ekspertów ESC [191]. Poniższe wytyczne przedstawiają zastosowanie leków przeciwplatekcyjnych w odniesieniu do PCI.

3.1.1. Kwas acetylosalicylowy w stabilnej chorobie wieńcowej

W metaanalizie *Antitrombotic Trialist Collaboration* kwas acetylosalicylowy (ASA) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo o 22% zmniejszył częstość zgonów z przyczyn naczyniowych, zawałów serca lub udarów mózgu u wszystkich chorych obciążonych dużym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych [192]. Jedyne badanie oceniające skuteczność samego kwasu acetylosalicylowego w PCI, które wykazało istotną poprawę rokowania w grupie pacjentów otrzymujących ASA w porównaniu z grupą placebo (30 vs 41%) było badanie M-HEART I [193]. Odnotowano także istotną redukcję zawałów serca z 5,7 do 1,2% w grupie leczonej ASA. Obecnie lek ten nadal odgrywa istotną rolę w redukcji powikłań niedokrwiniowych związanych z PCI. Pacjenci nie przyjmujący przewlekle leku lub chorzy, co do których istnieją wątpliwości odnośnie jego właściwego stosowania, 3 godz. przed PCI powinni otrzymać ASA

w dawce wysycającej 500 mg doustnie lub 300 mg dożylnie tuż przed zabiegiem. Z podania leku należy zrezygnować wyłącznie u pacjentów z potwierdzonym uczuleniem na ASA. Zgodnie z zaleceniami raportu grupy ekspertów ESC nie ma potrzeby stosowania ASA przewlekłe w dawce większej niż 100 mg na dobę [191].

***ASA w PCI w stabilnej chorobie wieńcowej
Zalecenie klasy I, poziom B***

3.1.2. ASA w NSTEMI-ACS

Metaanaliza *Antitrombotic Trialist Collaboration* wykazała zmniejszenie odsetka zgonów z przyczyn naczyniowych, zawałów serca lub udarów mózgu o 46% (z 13,3 do 8,0%) [192]. Mimo że analizowane badania przeprowadzono przed upowszechnieniem się PCI, w oparciu o ich wyniki zalecono stosowanie ASA jako standardowego postępowania w leczeniu NSTEMI-ACS, niezależnie od tego, czy wykonywano PCI, czy też nie.

***ASA w PCI w NSTEMI-ACS
Zalecenie klasy I, poziom C***

3.1.3. ASA w STEMI (STEMI)

Skuteczności ASA w porównaniu z placebo w leczeniu STEMI dowiodły wyniki badania ISIS-2, gdzie lek ten okazał się prawie tak samo skuteczny jak streptokinaza [194]. Oba leki podane łącznie wykazywały efekt addytywny. Mimo ograniczeń i działań niepożądanych związanych z jego stosowaniem, ASA powinien być podawany wszystkim pacjentom ze STEMI (jeśli takie postępowanie jest klinicznie uzasadnione) natychmiast po ustaleniu rozpoznania [95].

***Stosowanie ASA w PCI u chorych ze STEMI
Zalecenie klasy I, poziom B***

Ostatnio pojawił się problem tzw. oporności na aspirynę [195]. Konieczne są jednak dalsze perspektywne badania kliniczne w celu ustalenia, czy zjawisko to rzeczywiście wiąże się z częstszym występowaniem niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

3.2. Tiklopidyna i kłopidogrel

3.2.1. Tienopyridyny (tiklopidyna i kłopidogrel) w stabilnej chorobie wieńcowej

Zarówno tiklopidyna, jak i kłopidogrel są silnymi związkami przeciwplateletowymi. Istnieją niezbita dowody na to, że podwójna terapia przeciwplateletowa obejmująca tienopyridyny i ASA jest skutecznym sposobem redukcji odsetka ostrej i podostrej zakrzepicy w stencie, wiktającej PCI. Skuteczność takiego leczenia jest więk-

sza niż stosowanie samego ASA oraz ASA w połączeniu z doustnym lekiem przeciwzakrzepowym (Milan/Tokio [196], ISAR [197], STARS [198], FANTASTIC [199], MATTIS [200]). Zgodnie z doniesieniami pochodzącymi z trzech randomizowanych badań z grupą kontrolną (CLASSIC [201], TOPPS [202], Bad Krozingen [203]), a także kilku rejestrów i metaanaliz [204–209], kłopidogrel wydaje się być lekiem o przynajmniej takiej samej skuteczności jak tiklopidyna. Jednakże w porównaniu z tiklopidyną, kłopidogrel jest lepiej tolerowany i powoduje mniej działań niepożądanych.

***Stosowanie tiklopidyny lub kłopidogrelu przez 3–4 tyg. po implantacji niepowlekanego stentu, łącznie z ASA
Zalecenie klasy I, poziom A***

Obecnie większość wykonywanych PCI przebiega ostatecznie z implantacją stentu. Z tego też względu u każdego pacjenta, u którego planuje się PCI, należy rozważyć wstępną terapię kłopidogrelem przed zabiegiem, niezależnie od wyjściowych przewidywań co do implantacji stentu [210]. Leczenie nasycające, polegające na podaniu 300 mg kłopidogrelu na 2,5 godz. przed zabiegiem, może okazać się niewystarczające [211]. Pełną aktywność przeciwplateletową uzyskuje się po podaniu kłopidogrelu w łącznej dawce 300 mg przynajmniej 6 godz., a optymalnie 1 dzień przed planowaną PCI (próba CREDO [212] i analiza TARGET [213]). Jeśli takie postępowanie nie jest możliwe, należy podać dawkę wysycającą 600 mg przynajmniej 2 godz. przed zabiegiem; nie opublikowano jednak do tej pory kompletnych wyników randomizowanej oceny takiego sposobu leczenia (badanie ARMYDA-2) [94, 214–216]. Kłopidogrel można odstawić w przypadku ujemnego wyniku koronarografii, odstąpienia od implantacji stentu, bądź gdy zaistnieją wskazania do pilnej operacji kardiochirurgicznej. Pacjenci, którzy nie zostali poddani wstępnemu leczeniu kłopidogrelem, powinni otrzymać dawkę wysycającą (prawdopodobnie wyższą) tego leku natychmiast po zabiegu.

***Podanie kłopidogrelu w dawce 300 mg przynajmniej 6 godz. przed PCI
Zalecenie klasy I, poziom C***

Nie ma podstaw, by u pacjentów ze stabilną dławicą po implantacji stentu stosować leczenie trwające dłużej niż 4 tyg. Wyjątek stanowią chorzy po brachyterapii lub po implantacji stentów uwalniających leki antyproliferacyjne (Tabela VIII, p. też rozdział 5.).

Kłopidogrel po brachyterapii przez 12 mies., po implantacji stentu uwalniającego leki od 6 do 12 mies.

Tabela VIII. Wskazania do stosowania klopidogrelu jako terapii wspomagającej w PCI

Wskazania	Czas terapii	Klasy zaleceń i gradacja dowodów naukowych	Badania z randomizacją stanowiące dowód naukowy klasy A lub B
leczenie wstępne przed planowaną PCI w stabilnej CAD	wysycenie dawką 300 mg minimum 6 godz. przed zabiegiem, optymalnie dzień wcześniej	I C	–
leczenie wstępne przed pierwotną PCI w STEMI lub natychmiastową PCI w NSTEMI-ACS lub <i>ad hoc</i> PCI w stabilnej CAD	wysycenie dawką 600 mg natychmiast przy pierwszym kontakcie z pomocą medyczną, jeśli jest klinicznie uzasadnione	I C	–
po każdej implantacji stentu niepowlekanego	3–4 tyg.	I A	CLASSICSTOPPS Bad Krozingen
po brachyterapii	12 mies.	I C	–
po implantacji stentów uwalniających leki antyproliferacyjne	6–12 mies.	I C	–
po NSTEMI-ACS	kontynuacja przez 9–12 mies.	I B	CURE

Zalecenie klasy I, poziom C**3.2.2. Klopidogrel w NSTEMI-ACS**

Kwestią dyskusyjną jest czas rozpoczęcia podawania klopidogrelu u pacjentów z NSTEMI-ACS. Badanie CURE [217] wykazało znaczną redukcję niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów, którzy otrzymali klopidogrel w czasie pierwszych kilku godzin od momentu włączenia do badania [218]. Z drugiej zaś strony – niepokój budzi potencjalna okołooperacyjna utrata krwi u chorych, u których zaistnieje konieczność przeprowadzenia zabiegu kardiologicznego. Generalnie jednak w badaniu CURE nie obserwowano istotnego wzrostu liczby masywnych krwawień po CABG (1,3 vs 1,1%). Odsetek masywnych krwawień był wyższy u pacjentów, którzy nie zaprzestali pobierania klopidogrelu na 5 dni przed zabiegiem operacyjnym (9,6 vs 6,3%) [217]. Generalnie, u chorych z NSTEMI-ACS korzyści z rozpoczęcia stosowania klopidogrelu przy przyjęciu do szpitala przewyższają ryzyko powikłań, nawet u pacjentów zakwalifikowanych i poddanych CABG już podczas pierwszej hospitalizacji [219]. W niektórych przypadkach zachodzi potrzeba przetoczenia płytek. Wyraźny wzrost krwawień odnotowuje się w przypadku zwiększenia dawki ASA ze 100 do 100–200 mg lub ≥ 200 mg. Dotyczy to zarówno osób leczonych samym ASA (odpowiednio do wymienionych dawek 1,9, 2,8 oraz 3,7% masywnych krwawień), jak i w połączeniu z klopidogrelem (odpowiednio 3,0, 3,4 oraz 4,9%) [220]. W oparciu o aktualne doniesienia uważa się, że u chorych z NSTEMI-ACS optymalne jest stosowanie ASA w dawce 75–100 mg/dobę [220].

W wielu ośrodkach nie podaje się klopidogrelu pacjentom z UA lub NSTEMI, poddawanych koronarografii w ciągu 24–36 godz. od przyjęcia. Jest to postępowanie

zgodne z wytycznymi ACC/AHA odnośnie leczenia pacjentów z NSTEMI [221]. Sugerują one, by nie wdrażać terapii klopidogrelem dopóki nie ma pewności, że w ciągu najbliższych kilku dni nie zajdzie potrzeba przeprowadzenia rewaskularyzacji chirurgicznej. Aktualna tendencja do wdrażania wczesnej strategii inwazyjnej w połączeniu z implantacją stentów i stosowaniem antagonistów GP IIb/IIIa zmniejsza prawdopodobieństwo konieczności pilnej rewaskularyzacji chirurgicznej u większości pacjentów wysokiego ryzyka. W oparciu o wczesne korzyści ze stosowania klopidogrelu [218], jeśli jest to klinicznie uzasadnione, zaleca się włączenie tego leku tak wcześnie, jak to tylko możliwe.

**Natychmiastowe podawanie klopidogrelu w NSTEMI-ACS
Zalecenie klasy I, poziom B**

Po opanowaniu ostrego incydentu NSTEMI-ACS stosowanie ASA i klopidogrelu przez 9–12 mies. przynosi korzyści kliniczne (CURE [217] PCI-CURE [222]).

**Przewlekłe stosowanie klopidogrelu przez 9–12 mies. po NSTEMI-ACS
Zalecenie klasy I, poziom B****3.2.3. Klopidogrel w STEMI (STEMI)**

W dwóch badaniach, jakkolwiek niedotyczących PCI, mianowicie CLARITY (z dawką nasycającą klopidogrelu 300 mg) i COMMIT/CCS-2 (bez dawki nasycającej) wykazano przewagę stosowania ASA w połączeniu z klopidogrelem w porównaniu do samego ASA u chorych ze STEMI. U pacjentów ze STEMI, poddawanych pierwotnej PCI z implantacją stentu preferuje się klopi-

dogrel w dawce nasycającej 600 mg. Wydaje się, że czas stosowania klopidoogrelu u chorych ze STE-ACS może być taki sam, jak u chorych z NSTEMI-ACS; wymaga to jednak potwierdzenia w badaniach naukowych.

Istnieją pewne wstępne obserwacje laboratoryjne, ostrzegające przed możliwością niekorzystnego działania klopidoogrelu stosowanego łącznie ze statynami metabolizowanymi w wątrobie, dotyczące głównie atorwastatyny [223]. Problem ten nie wydaje się jednakże mieć istotnego znaczenia klinicznego [224]. Z kolei dalszych badań wymaga pojawiająca się ostatnio sugestia istnienia zjawiska oporności na klopidoogrel [225, 226].

Podsumowując, standardem we wstępnym leczeniu chorych ze stabilną chorobą wieńcową poddawanych PCI, niezależnie od tego, czy planuje się implantację stentu czy też nie, jest podwójna terapia przeciwplatekowa, obejmująca ASA i klopidoogrel. Po implantacji stentu klopidoogrel powinien być stosowany przez 3–4 tyg., natomiast ASA dożywno. W leczeniu chorych z NSTEMI-ACS standard postępowania obejmuje natychmiastowe podanie ASA oraz – o ile jest to klinicznie uzasadnione – klopidoogrelu. Po opanowaniu ostrego incydentu korzystne jest kontynuowanie terapii ASA w dawce 100 mg/dobę oraz klopidoogrelem 75 mg/dobę przez 9–12 mies. Pacjenci ze STEMI natychmiast po ustaleniu rozpoznania powinni otrzymać dożywno ASA, a przed planowanym leczeniem inwazyjnym dodatkowo klopidoogrel. Po brachyterapii zaleca się stosowanie oprócz ASA przez 12 mies. także klopidoogrelu. W przypadku stentów uwalniających leki antyproliferacyjne klopidoogrel stosuje się przez 6–12 mies., zapobiegając w ten sposób późnej zakrzepicy rewaskularyzowanego naczynia.

3.3. Heparyna niefrakcjonowana (UFH)

3.3.1. Heparyna niefrakcjonowana w PCI u chorych ze stabilną chorobą wieńcową

Heparynę niefrakcjonowaną (UFH) stosuje się w trakcie PCI w celu zapobiegania powstawaniu zakrzepicy na instrumentarium i ograniczenia tworzenia się skrzepliny w miejscu jatrogennego uszkodzenia ściany naczynia/pęknięcia blaszki. Jest oczywiste, że nie przeprowadzono badań porównujących UFH z placebo w PCI, gdyż odstąpienie od antykoagulacji w warunkach postępowania inwazyjnego na tętnicach wieńcowych byłoby błędem w sztuce. Heparynę niefrakcjonowaną podaje się dożywno w postaci jednorazowego wstrzyknięcia pod kontrolą czasu krzepnięcia po aktywacji (*activated clotting time*, ACT); docelowe wartości 250–350 s lub

200–250 s, jeżeli dodatkowo zastosowano inhibitor GP IIb/IIIa), albo też oblicza się dawkę w zależności od masy ciała (zwykle 100 IU/kg, lub 50–60 IU/kg, jeżeli zastosowano inhibitor GP IIb/IIIa). Z uwagi na znaczne różnice w biodostępności preparatów UFH zaleca się dawkozowanie oparte na monitorowaniu ACT. Dotyczy to zwłaszcza przedłużających się zabiegów, kiedy zachodzi potrzeba podania kolejnej/kolejnych dawek. Ogólnie rzecz biorąc, niełatwo przewidzieć odpowiedź terapeutyczną na UFH. Na podstawie dowodów naukowych można powiedzieć, że korzyści zależne są od użytej dawki efektywnej; niemniej jednak w przypadku procedur standardowych stosuje się małe dawki (5 000 IU lub mniej) [227]. Nie zaleca się kontynuowania heparynizacji po zakończeniu zabiegu zarówno przed, jak i po usunięciu koszulki naczyniowej.

3.3.2. UFH w PCI w NSTEMI-ACS

Standardowe podawanie UFH jest zalecanym postępowaniem u chorych z NSTEMI-ACS. Dowiodły tego wyniki metaanalizy obejmującej 7 mniejszych badań klinicznych, która wykazała zmniejszenie odsetka zgonów/zawałów serca u pacjentów z niestabilną dławicą z 10,3% w grupie leczonej samym ASA do 7,9% u chorych otrzymujących ASA w połączeniu z UFH [228]. Konsekwencją przerwania wlewu UFH u pacjentów z niestabilną dławicą jest zagrożenie efektem z odbicia [229].

3.3.3. UFH w PCI w STEMI (STEMI)

UFH wchodzi w skład standardowego leczenia chorych ze STEMI, zwłaszcza tych, którzy zostają poddani pierwotnej PCI. W badaniach oceniających skuteczność heparyn drobnocząsteczkowych lub biwalirudyny, UFH jest podawana chorym z grupy kontrolnej (patrz także rozdział 3.4.3.).

UFH we wszystkich rodzajach PCI Zalecenie klasy I, poziom C

3.4. Heparyny drobnocząsteczkowe

Zarówno UFH, jak i heparyny drobnocząsteczkowe (LMWH) działają poprzez wiązanie się z antytrombiną III (AT III), przyspieszając inaktywację trombiny. Heparyna niefrakcjonowana ma kilka wad: z powodu silnego wiązania się z białkami jej aktywność przeciwzakrzepowa jest zmienna i zależy od stężenia wolnej frakcji leku. UFH w takim samym stopniu hamuje aktywność czynnika Xa jak trombiny, LMWH natomiast w większym stopniu inaktywuje czynnik Xa. Ze względu na bardziej stabilny poziom LMWH w osoczu, pochodne drobnocząsteczkowe uważa się za leki bardziej przewidywalne i niewymagające monitorowania laborato-

ryjnego.

3.4.1. Heparyny drobnocząsteczkowe w PCI w stabilnej chorobie wieńcowej

Doniesienia na temat stosowania LMWH jako jedynego leczenia przeciwzakrzepowego u chorych ze stabilną chorobą wieńcową poddawanych PCI są ograniczone. U pacjentów otrzymujących wcześniej LMWH sugeruje się zastosowanie dla pewności dodatkowo UFH, zależnie od czasu podania ostatniej dawki LMWH.

3.4.2. Heparyny drobnocząsteczkowe w PCI w NSTEMI-ACS

Rezultaty stosowania LMWH i UFH porównywano w 4 dużych randomizowanych badaniach klinicznych, obejmujących łącznie 12 048 pacjentów z NSTEMI-ACS. Wyniki tych badań poddano gruntownej analizie w zaleceniach ESC dotyczących NSTEMI-ACS [60] oraz innych artykułach przeglądowych [230]. Należy zaznaczyć, że cytowane badania nie odnoszą się do PCI; bowiem procedura ta stanowiła albo wykluczenie (dalteparyna, FRIC [231]), jej wykonanie w pierwszych 24 godz. nie było zalecane (enoksaparyna, TIMI-11B [232, 233]), bądź decyzja o leczeniu inwazyjnym była podejmowana wg uznania lekarza prowadzącego (enoksaparyna, ESSENCE [233, 234] i nadroparyna, FRAXIS [235]).

W badaniu FRISC-II [236] wykazano przewagę dalteparyny nad UFH u pacjentów z niestabilną chorobą wieńcową w grupie poddanej leczeniu farmakologicznemu. Podobnych korzyści nie wykazano w grupie chorych zakwalifikowanych do wczesnego leczenia inwazyjnego [90]. Analiza wyników prób klinicznych ESSENCE [234] i TIMI 11B [232] wykazała przewagę enoksaparyny nad UFH u pacjentów wysokiego ryzyka z NSTEMI-ACS, leczonych w przeważającej części zachowawczo, jakkolwiek odbyło się to kosztem istotnego wzrostu liczby drobnych krwawień [64]. Badanie SYNERGY [237] objęło 9 978 chorych z NSTEMI-ACS, losowo przydzielonych do grupy otrzymującej albo UFH, albo enoksaparynę (oraz ASA) i poddanych jednocześnie wczesnej strategii inwazyjnej. Kryteria włączenia (wysokiego ryzyka) zakładały wystąpienie objawów niedokrwienia trwających minimum 10 min w ciągu 24 godz. przed włączeniem do badania oraz spełnienie co najmniej dwóch z następujących kryteriów: wiek >60 lat, podwyższone stężenie troponiny lub kinazy kreatynowej powyżej górnej granicy normy, lub zmiany odcinka ST w EKG. Po 30 dniach obserwacji częstość występowania złożonego punktu końcowego, obejmującego zgon i zawały serca wyniosła 14,5% w grupie leczonej UFH i 14,0% w grupie leczonej enoksaparyną. W grupie enoksaparyny zaobserwowano istotny (7,6 vs 9,1%) wzrost częstości masywnych krwawień (wg kryteriów TIMI). Powyższe wy-

niki zgodne są z doniesieniami z badania A do Z [238], w którym nie wykazano przewagi enoksaparyny nad UFH u pacjentów z NSTEMI-ACS poddanych wczesnej strategii inwazyjnej i otrzymujących ASA i tirofiban. U chorych leczonych z użyciem LMWH odnotowano istotnie częstsze krwawienia (4,4 vs 2,8%).

W trakcie leczenia należy zasadniczo unikać nagłej zamiany UFH na LMWH i odwrotnie [239]. Jeżeli przed wykonaniem PCI podano LMWH, włączenie dodatkowego leczenia przeciwzakrzepowego powinno zależeć od czasu podania ostatniej dawki tego leku [240].

Na podstawie łącznej analizy wyników badań ESSENCE, TIMI 11B, SYNERGY oraz A do Z, UFH preferuje się u chorych z NSTEMI-ACS wysokiego ryzyka, u których planuje się leczenie inwazyjne (Rycina 1). Co więcej, mimo że enoksaparyna może być podana pacjentom z NSTEMI-ACS przed zabiegiem PCI [241] członkowie grupy roboczej zalecają w takiej sytuacji stosowanie UFH, z uwagi na łatwiejszą odwracalność jej działania za pomocą protaminy. Aktualnie nie ma pewnych dowodów naukowych na to, że enoksaparyna jest lekiem bezpiecznym w warunkach pracowni hemodynamiki. Zagadnienie to stanowi jednak obecnie przedmiot badań.

W przypadku niemożności zastosowania leczenia inwazyjnego u chorego z NSTEMI-ACS z grupy wysokiego ryzyka enoksaparyna może być lekiem z wyboru w celu redukcji powikłań niedokrwiennych [242].

***Heparyny drobnocząsteczkowe zamiast heparyny niefrakcjonowanej u pacjentów z NSTEMI-ACS wysokiego ryzyka niekwalifikowanych do leczenia inwazyjnego
Zalecenie klasy I, poziom C***

3.4.3. Heparyny drobnocząsteczkowe w PCI w STEMI (STEMI)

Skuteczność LMWH u chorych ze STEMI analizowano w kilku badaniach klinicznych z zastosowaniem procedur inwazyjnych. Badanie HART II [243] wykazało wyższą skuteczność przywracania drożności tętnicy docelowej (przepływ TIMI-2 i TIMI-3) po 90 min od rozpoczęcia leczenia w wyniku natychmiastowego podania enoksaparyny razem z tkankowym aktywatorem plazminogenu (*tissue plasminogen activator*, t-PA) niż po podaniu heparyny niefrakcjonowanej z t-PA. U chorych leczonych z użyciem enoksaparyny stwierdzono istotnie niższy odsetek reokluzji po 5–7 dniach bez zwiększonej częstości poważnych krwawień. Zastosowanie enoksaparyny u pacjentów otrzymujących pełną dawkę tenekteplazy lub połowę dawki tego leku, ale w połączeniu z abciksamabem, wiązało się z takim samym odsetkiem występowania przepływu TIMI 3, jak u pacjentów otrzymujących UFH (badanie ENTIRE-TIMI

23 [244]). Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania preparatu fondaparinux u pacjentów z rozwijającym się STEMI oceniano w badaniu PENTALYSE [245]. U chorych objętych analizą koronarografię wykonywano po 90 min oraz w 5.–7. dobie; odsetek tętnic z przepływem TIMI 3 po 90 min był podobny. Do czasu uzyskania wyników pochodzących z kluczowych badań nie dysponujemy dowodami na przewagę LMWH nad UFH w leczeniu wspomagającym PCI u pacjentów ze STEMI.

Podsumowując, UFH podaje się dożylnie w postaci jednorazowego wstrzyknięcia pod kontrolą ACT. Natomiast LMWH uważa się za leki przeciwzakrzepowe o bardziej przewidywalnym działaniu, niewymagające monitorowania laboratoryjnego. Doniesienia na temat leczenia chorych ze stabilną chorobą wieńcową przy użyciu samych LMWH są jednak niepełne. Stosowanie UFH preferuje się u chorych z NSTEMI-ACS wysokiego ryzyka, u których planuje się leczenie inwazyjne oraz u pacjentów niskiego ryzyka leczonych zachowawczo. W przypadku niemożności zastosowania leczenia inwazyjnego u chorego z NSTEMI-ACS z grupy wysokiego ryzyka, enoksaparyna może być lekiem z wyboru. Jednak trzeba pamiętać o większym ryzyku niewielkich krwawień. Chorzy ze STEMI poddawani PCI standardowo otrzymują UFH.

3.5. Antagoniści GP IIb/IIIa

Antagoniści GP IIb/IIIa są najsilniejszymi lekami przeciwplatekowymi, działającymi poprzez blokowanie receptora dla fibrynogenu.

3.5.1. Antagoniści GP IIb/IIIa w stabilnej chorobie wieńcowej

W badaniu ISAR-REACT [215] pacjenci ze stabilną chorobą wieńcową z grupy niskiego ryzyka zostali losowo przydzieleni do leczenia z użyciem abciximabu lub placebo. Kryteria wyłączenia obejmowały ostry zespół wieńcowy, cukrzycę typu I lub obecność widocznej skrzepliny (Tabela X). W grupie otrzymującej abciximab u pacjentów poddawanych planowemu wszczępieniu stentu nie osiągnięto głównego punktu końcowego.

Retrospektywna analiza podgrupy chorych z cukrzycą oraz stabilną lub niestabilną chorobą wieńcową objętych badaniem EPISTENT [246], wykazała korzyści płynące z zastosowania abciximabu u pacjentów poddanych angioplastyce z implantacją stentu (Tabela X). Nie potwierdzają tego jednak wyniki prospektywnego badania ISAR-SWEET, w którym wzięli udział chorzy ze stabilną chorobą wieńcową bez ostrego zespołu wieńcowego oraz/lub widocznej skrzepliny [247]. Biorąc pod uwagę niskie całkowite ryzyko powikłań po PCI w sta-

bilnej CAD, wysoki koszt preparatu oraz możliwość wystąpienia krwawień, stosowanie antagonistów GP IIb/IIIa nie jest postępowaniem standardowym w tej grupie pacjentów. Mimo wyników skumulowanej metaanalizy obejmującej 20 186 pacjentów, sugerujących rutynowe stosowanie antagonistów GP IIb/IIIa w PCI [248], a także doniesień pochodzących z metaanalizy 8 004 pacjentów, wykazujących spadek śmiertelności w grupie chorych ze stabilną chorobą wieńcową poddawanych angioplastyce z implantacją stentu, leczonych antagonistami GP IIb/IIIa, uważa się, że stosowanie tych leków u chorych ze stabilną CAD poddawanych angioplastyce należy rozważać indywidualnie. Użycie antagonistów GP IIb/IIIa jest korzystne u pacjentów ze stabilną CAD, o ile tylko ryzyko wystąpienia powikłań sercowych jest większe niż średnie. Dzieje się tak w przypadku zmian niestabilnych, zagrażającego/toczącego się zamknięcia naczynia, obecności widocznej skrzepliny lub też zjawiska zwolnionego przepływu lub jego braku. Stosowanie tych leków jest również korzystne podczas skomplikowanych zabiegów [249].

***Stosowanie antagonistów GP IIb/IIIa u chorych ze stabilną CAD poddawanych PCI należy ze złożonymi zmianami, zagrażającym/toczącym się zamknięcie naczynia, widoczną skrzepliną, zwolnionym przepływem/brakiem przepływu
Zalecenie klasy IIa, poziom C***

3.5.2. Antagoniści GP IIb/IIIa w PCI w NSTEMI-ACS

Poszczególne badania oceniające skuteczność antagonistów IIb/IIIa w leczeniu NSTEMI-ACS zostały szczegółowo omówione w zaleceniach ESC, dotyczących postępowania w NSTEMI-ACS [60].

W odniesieniu do PCI, próby kliniczne oceniające omawianą grupę leków w terapii NSTEMI-ACS różnicuje się w zależności od tego, czy postępowanie inwazyjne było planowane, czy też nie. I tak nie planowano lub nawet odradzano PCI w protokole badania GUSTO-IV-ACS z abciximabem [250] PRISM [251] i PRISM-PLUS [252] z tirofibanem oraz PARAGON-A [253] z lamifibanem. Decyzję o wykonaniu PCI pozostawiono lekarzom w badaniu PURSUIT [254] z eptifibatidem i PARAGON-B [255] z lamifibanem. Wobec powyższego odsetek PCI w omawianych próbach klinicznych był niski i wahał się od 1,6 do 30,5% (Tabela IX).

Listę badań oceniających skuteczność antagonistów GP IIb/IIIa w przypadku planowanej PCI przedstawiono w Tabeli X. Ogólnie rzecz biorąc, stosowanie któregośkolwiek z trzech antagonistów IIb/IIIa zaleca się u pacjentów z wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowych, poddawanych PCI w przebiegu NSTEMI-ACS [60]

Tabela IX. Porównanie prospektywnych randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność antagonistów GP IIb/IIIa u pacjentów z NSTEMI-ACS, gdzie nie u wszystkich pacjentów planowano PCI

	GUSTO-IV ACS	PRISM	PRISM-PLUS	PURSUIT	PARAGON-A	PARAGON-B
badany lek	abciximab	tirofiban	tirofiban	eptifibatid	lamifiban	Lamifiban
czas rekrutacji	1998–2000	1994–1996	1994–1996	1995–1997	1995–1996	1998–1999
liczba chorych	7 800	3 232	1 915	10 948	2 282	5 225
charakterystyka chorych	ostry zespół wieńcowy bez przetrwałego uniesienia ST	dławica niestabilna	dławica niestabilna i zawał serca non-Q	ostry zespół wieńcowy bez przetrwałego uniesienia ST	dławica niestabilna i zawał serca non-Q	Ostry Zespół Wieńcowy bez przetrwałego (<30 min) uniesienia ST
podanie leku w odniesieniu do PCI	nie planowano	nie dotyczy	przynajmniej 48 godz. przed PCI	<72 godz. przed PCI	przynajmniej 3–5 dni u pacjentów stabilnych	średnio 3 dni przed PCI
heparyna dodatkowo	tak (UFH lub LMWH)	nie	nie/tak	tak	nie/tak (w małych i dużych dawkach)	tak (UFH lub LMWH)
PCI	nie zalecana, wykonana u 1,6% w ciągu 48 godz., u 19% w ciągu 30 dni	nie planowane (wykonane tylko u 1,9% pacjentów)	podyktowane nawracającym niedokrwieniem lub kolejnym zawałem, zalecano odroczenie na 48 godz., wykonana u 30,5% pacjentów	pozostawione do decyzji lekarza prowadzącego, wykonana u 11,2% pacjentów w ciągu 72 godz.	w założeniu nie wykonywana w ciągu pierwszych 48 godz. z wyjątkiem sytuacji klinicznie uwarunkowanych, wykonana elektywnie u 10–15% i w trybie pilnym u 1,5–2,4%	Wykonana u 28%
użycie stentów (w tym planowe)	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	około 50%	nie dotyczy	76%
główny punkt końcowy	zgon/zawał serca	zgon/zawał serca/ponowna interwencja	zgon/zawał serca/ponowna interwencja	zgon/zawał serca	zgon (jakakolwiek przyczyna)/zawał serca	zgon/zawał serca/ciężkie nawracające niedokrwienie
czas obserwacji	30 dni	48 godz.	7 dni	30 dni	30 dni	30 dni
wystąpienie głównego punktu końcowego (placebo/lek, %)	(placebo/lek przez 24 godz./lek przez 48 godz.) 8,0/8,2/9,1	5,6/3,8 ^a	heparyna/tirofiban/heparyna+tirofiban 16,9 (17,9)/17,1/11,6 (12,9) ^a	15,7/14,2 ^a	placebo/małe dawki ±heparyna/wysokie dawki ±heparyna: 11,7/10,3/10,8/12,3/11,6	12,8/11,8
osiągnięcie pierwotnego punktu końcowego	nie nie	tak (sam tirofiban) [#]	tak (tirofiban plus heparyna)	tak	nie	nie

PCI nie była zalecana, nie była planowana lub decyzję o wykonaniu pozostawiono lekarzowi prowadzącemu
^ap <0,05

(Rycina 1). Podanie abciximabu chorym poddawanym PCI bezpośrednio przed zabiegiem zmniejsza (w porównaniu z placebo) częstość występowania ostrych powikłań niedokrwienych (CAPTURE [256], EPIC [257], EPILOG [258], EPISTENT [259]). Należy jednak pamiętać, że w badaniach tych, mimo że dotyczyły one przezskórnych interwencji wieńcowych, planowa implantacja stentu była bądź kryterium wykluczenia (EPILOG), bądź częstość zabiegów tego typu była raczej niewielka, tzn.

7,6% w badaniu CAPTURE i poniżej 2% w EPIC, w którym na dodatek nie zalecano wszczepiania stentów (Tabela X). Z kolei w badaniu EPISTENT 43% stanowili pacjenci ze stabilną dławicą piersiową, zaś obecność widocznej skrzepliny w tętnicy wieńcowej stanowiła kryterium wyłączenia w badaniu przebiegającym z planowaną implantacją stentu ERASER [260] (Tabela X).

Podobne wnioski płyną z retrospektywnej analizy prób klinicznych oceniających terapię eptifibatidem ESPRIT

Tabela X. Porównanie prospektywnych randomizowanych badań oceniających skuteczność inhibitorów GP IIb/IIIa u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową I/lub NSTEMI-ACS

	CAPTURE	EPIC	EPLOG	EPISTENT	ERASER	ISAR-REACT	ESPRIT	IMPACT-II	RESTORE
badany lek	abcixisimab	abcixisimab	abcixisimab	abcixisimab	abcixisimab	abcixisimab	eptifibatid	eptifibatid	tirofiban
czas rekrutacji	1993–1995	przed 1994	1995	1996–1997	1996–1997	2002–2003	1999–2000	1993–1994	1995
liczba chorych	1 265	2 099	2 792	2 399	225	2 159	2 064	4 010	2 212
charakterystyka pacjentów	nawracająca niestabilna dławica, rozwijający się zawrót lub w ciągu 24 godz. od koronarografii	ciężka niestabilna dławica, rozwijający się zawrót lub niepokojący obraz koronarograficzny	pełna lub elektryczna PCI, wykluczone STEMI i NSTEMI	43% dławica stabilna, 57% dławica niestabilna lub świeży zawrót – wykluczone	populacja niższego ryzyka; zawrót i uwidoczniona skrzeplina uwidoczniona	niskie ryzyko (ACS, zawrót do 14 doby, cukrzyca insulinozależna, – wykluczone)	dławica stabilna: 49%; dławica niestabilna/zawrót serca non-Q: 46%; STEMI: 5%	elektryczna, pełna natychmiastowa PCI	dławica niestabilna lub świeży zawrót serca, (68% UA, pierwotna PCI w zawale w 6%)
podaż leku w odniesieniu do PCI	18–24 godz. przed PCI	przynajmniej 10 min przed PCI	10–60 min przed PCI	do 60 min przed PCI	tuż przed PCI	tuż przed PCI	tuż przed PCI	10–60 min przed PCI#	na początku PCI
użycie stentów	7,4/7,8	0,6–1,7 (stentowanie odradzone)	nie dotyczy (planowe stentowanie było kryterium wyłączenia)	stentowanie w 67% (stentowanie było randomizowane do grupy leczonej placebo lub lekami badanym, we wszystkich angioplastykach balonowych stosowano lek badany (33%))	planowane u wszystkich	91%	planowane u wszystkich	3,6/4,5 (stentowanie było dozwolone w przypadku ostrego zamknięcia naczynia)	nie dotyczy (stentowanie odradzone)
główny punkt końcowy	zgon (jakakolwiek przyczyna)/zawrót serca/ponowna interwencja	zgon (jakakolwiek przyczyna)/zawrót serca/interwencja/implantacja stentu/IABP	zgon (jakakolwiek przyczyna)/zawrót serca/ponowna interwencja/implantacja stentu/IABP	zgon/zawrót serca/pełna nieplanowana rewaskularyzacja	procentowe zwiększenie światła w stencie (NUS)	zgon/zawrót serca/pełna TVR	zgon/zawrót serca/pełna nieplanowana rewaskularyzacja/ratunkowo GP IIb/IIIa	zgon/zawrót/pełna nieplanowana rewaskularyzacja/ratunkowe stentowanie	zgon (jakakolwiek przyczyna)/zawrót serca/ponowna interwencja/ratunkowe stentowanie
czas obserwacji	30 dni	30 dni	30 dni	30 dni	6 miesięcy	30 dni	48 godzin	30 dni	30 dni
główny punkt końcowy-wyniki	15,9/11,3 ^a	placebo/bolus/dawki heparyny/lek-standardowe 11,7/5,2 ^a /5,4 ^a	placebo/lek+małe dawki heparyny/lek-standardowe 10,8/5,3 ^a /6,9 ^a	stent+placebo/stent+lek/angioplastyka balonowa+lek: 12 godzinny wiew/24 godzinny wiew	placebo/12 godzinny wiew/24 godzinny wiew	4,0/4,2	10,5/6,6 ^a	placebo/bolus+małe dawki wiewu/bolus +wyższe dawki we wiewie 11,4/9,2/9,9	12,2/10,3
osiągnięcie głównego punktu końcowego	tak	tak	tak	tak	nie	nie	tak	nie	nie

Badania te nie odpowiadają współczesnej PCI, mimo że była ona planowana u wszystkich pacjentów $p < 0,05$

[261] i IMPACT-II [262]; stabilniej natomiast udowodniona jest skuteczność tirofibanu (badanie RESTORE [263]). Eptifibatid jest lekiem zapewniającym u chorych z NSTEMI silniejszy efekt przeciwplatekcyjny niż ASA z kłopidogrelem (badanie PEACE) [264]. Rutynowe wczesne stosowanie eptifibatidu już na etapie izby przyjęć w ośrodkach z niewielkim doświadczeniem w zakresie kardiologii interwencyjnej nie wpływa istotnie na rozległość zawału serca w ocenie biochemicznej (badanie EARLY) [265].

W badaniu TARGET [266, 267] porównywano efekty stosowania dwóch antagonistów GP IIb/IIIa – abciximabu i tirofibanu u pacjentów poddawanych PCI. Ujawniło ono mniejszą skuteczność tirofibanu u w grupie chorych wysokiego ryzyka. Podczas 30-dniowej obserwacji odnotowano istotnie częstsze występowanie zdarzeń składających się na główny punkt końcowy analizy, a więc zgonów, zawałów serca niezakończonych zgonem oraz pilnych ponownych rewaskularyzacji naczyń docelowego w grupie leczonej tirofibanem (7,6 vs 6,0%) w porównaniu z chorymi, którzy otrzymali abciximab. Jednak po 6 mies. różnice między grupami nie były już statystycznie istotne. Zaproponowano, że początkowa przewaga abciximabu wynika być może ze zbyt małej dawki tirofibanu, i postanowiono ją zwiększyć 2–2,5-krotnie [268–270]. W kolejnym badaniu porównującym tirofiban z abciximabem (TENACITY) zastosowana zostanie większa dawka tirofibanu, podawana w postaci jednorazowego wstrzyknięcia. Ocena skuteczności antagonistów GP IIb/IIIa w PCI w zależności od momentu podania wymagałaby przeprowadzenia próby klinicznej, obejmującej wyłącznie pacjentów wysokiego ryzyka z NSTEMI-ACS, przy czym u wszystkich należałoby wykonać PCI z implantacją stentu. Analiza dotyczyłaby porównania podawania leków albo przed koronarografią, przy przyjęciu do szpitala, albo też przed samą PCI (już w pracowni hemodynamicznej). Wśród dotychczas przeprowadzonych badań, żadne nie spełnia wyżej wymienionych kryteriów (Tabela IX i X). Dlatego też poniższe zalecenia sformułowano w oparciu o wcześniejsze doniesienia, które wykazały bezsporne korzyści z wczesnego (przy przyjęciu do szpitala, przed cewnikowaniem diagnostycznym) rozpoczęcia leczenia tirofibanem lub eptifibatidem [271, 272]. Udowodniono też skuteczność abciximabu, podawanego w okresie 24 godz. między koronarografią a planową PCI, w przeważającej większości ograniczonej jednak do angioplastyki bez implantacji stentu [256]. Nie odnotowano natomiast korzyści z zastosowania abciximabu w niewyselekcjonowanej populacji pacjentów z UA/NSTEMI, u których nie planowano PCI [250]. Wobec powyższych danych terapia abciximabem nie jest zatem konieczna u pacjentów leczonych zachowawczo [221, 273]. U chorych wysokiego ryzyka z NSTEMI-ACS, u których wykonanie koronarografii w czasie maksymal-

nie 2,5 godz. jest niemożliwe, należy rozpocząć leczenie tirofibanem lub eptifibatidem (*drip and ship* – podanie leku i transport) [274–276] (Rycina 1). W sytuacji, gdy możliwe jest przeprowadzenie badania inwazyjnego w ciągu 2,5 godz., podanie abciximabu lub eptifibatidu można odroczyć i wdrożyć je dopiero w pracowni hemodynamiki [274, 275, 277] (Rycina 1). Abciximab zwykle stosuje się przez 12 godz., natomiast eptifibatid przez 16 godz. po PCI [278].

Antagoniści GP IIb/IIIa u pacjentów wysokiego ryzyka z NSTEMI-ACS z planowaną lub wykonaną PCI ***Zalecenie klasy I, poziom C***

3.5.3. Antagoniści GP IIb/IIIa w PCI w STEMI-ACS (STEMI)

W porównaniu z NSTEMI-ACS mniej wiadomo o skuteczności antagonistów GP IIb/IIIa, takich jak tirofiban i eptifibatid u chorych ze STEMI. Skuteczność abciximabu w pierwotnej PCI oceniano w pięciu randomizowanych badaniach klinicznych z grupą kontrolną (RAPPORT [279], ISAR-2 [280], CADILLAC [141], ADMIRAL [147] i ACE [281] – Tabela XI). Wyniki przeprowadzonej niedawno metaanalizy [282], obejmującej także małe badanie dotyczące angioplastyki ratunkowej [283] wykazały, że abciximab użyty jako leczenie wspomagające PCI zmniejsza częstość zgonów, TVR i niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w 6 mies. po STEMI. Ocena rokowania odległego u pacjentów ze STEMI leczonych abciximabem podczas PCI z implantacją stentu wymaga przeprowadzenia dalszych badań [284].

Abciximab w pierwotnej PCI ***Zalecenie klasy IIa, poziom A***

3.6. Bezpośrednie inhibitory trombiny

3.6.1. Bezpośrednie inhibitory trombiny w stabilnej CAD

W przeciwieństwie do analogów hirudyny (desirudyna i lepirudyna), hamowanie trombiny przez biwalirudynę polipeptydową jest odwracalne i trwa ok. 25 min. Mimo że badania nad efektami działania hirudyny wielokrotnie wykazały podwyższenie ryzyka krwawienia, wyniki stosowania biwalirudyny w PCI są zachęcające [287]. Badanie CACHET [288] było pierwszą randomizowaną próbą kliniczną, która wykazała, że u pacjentów poddawanych PCI skuteczność abciximabu w połączeniu z biwalirudyną jako lekiem przeciwtrombinowym, jest prawdopodobnie co najmniej taka sama, jak abciximabu z heparyną. Obecnie sugeruje się zastąpienie UFH [289] biwalirudyną ze względu na istotnie mniejszy odsetek krwawień (badanie BAT [290]).

W podgrupie biwalirudyny w badaniu REPLACE-2 do-

Tabela XI. Prospektywne randomizowane badania oceniające skuteczność abciksimabu u pacjentów ze STEMI zakwalifikowanych do PCI

	RAPPORT	ISAR-2	CADILLAC	ADMIRAL	ACE	analiza łączna
czas rekrutacji	1995–1997	1997–1998	1997–1999	1997–1998	2001–2002	
liczba chorych	483	401	2082	300	400	
charakterystyka pacjentów	STEMI <12 godz.	STEMI <48 godz. (także chorzy we wstrząsie kardiogenym)	STEMI <12 godz.	STEMI <12 godz. (także chorzy we wstrząsie kardiogenym)	chorzy przyjęci w czasie <6 godz. od początku objawów, albo w czasie >6 i <24 godz. z utrzymującym się niedokrwieniem (także chorzy we wstrząsie kardiogenym)	
wykorzystanie stentów	odradzane (wykonano implantacje w 14,5% przypadków)	planowane u wszystkich pacjentów	planowane u 50% 18,1/14,0 w grupie poddanej pierwotnej angioplastyce balonowej 98,0/97,7 w grupie z implantacją stentu	planowane u wszystkich pacjentów	planowane u wszystkich pacjentów	
główny punkt końcowy	zgon (jakakolwiek przyczyna), ponowny zawał, każda TVR	późna utrata światła naczyń [#]	zgon (jakakolwiek przyczyna)/ponowny zawał, TVR wywołana niedokrwieniem, udar prowadzący do inwalidztwa	zgon, zawał serca, pilna TVR	zgon (jakakolwiek przyczyna) ponowny zawał, TVR, udar	
czas obserwacji	6 mies.	6 mies.	6 mies.	30 dni	30 dni	
główny punkt końcowy-wyniki (placebo/lek/%)	28,1/28,2	1,21 mm/1,26 mm	angioplastyka balonowa/ angioplastyka balonowa +lek/stent/stent+lek 20,0/16,5a/11,5a/10,2	14,6/6,0 ^a	10,5/4,5 ^a	
osiągnięcie głównego punktu końcowego	nie	nie	tak (tylko w grupie po angioplastyce), nie (grupa po implantacji stentu)	tak	tak	
zgon, ponowny zawał, TVR (%) (grupa kontrolna/abciksimab)	11,3/5,8 ^a	10,5/5,0 ^a	6,8/4,5 ^a	14,6/6,0 ^a	10,5/4,5 ^a	8,8/4,8 ^a
zgon, ponowny zawał (%) (grupa kontrolna/abciksimab)	5,8/4,6	6,0/2,6	3,2/2,7	7,9/4,7	8,55/4,0	4,8/3,2 ^a
zgon (%) (grupa kontrolna/abciksimab)	2,1/2,5	4,5/2,0	2,35/1,9	6,6/3,4	4,0/3,5	3,1/2,3

Łączna analiza wyników po 30 dniowej obserwacji. [285, 286]

^aP<0,05

TVR = rewaskularyzacja docelowego naczynia

konano pośredniego, lecz prospektywnego porównania jej skuteczności z heparyną stosowaną jako lek kontrolny [291]: iloraz szans w odniesieniu do samej heparyny wyniósł 0,62, spełniając kryterium istotności statystycznej i dowodząc przewagi bivalirudyny nad samą heparyną [291]. U pacjentów leczonych bivalirudyną czas nor-

malizacji ACT był krótszy, pomimo osiągniętych istotnie wyższych średnich wartości ACT oraz znacząco niższego odsetka subterapeutycznych wartości ACT [292].

Zastąpienie UFH bivalirudyną w celu redukcji powikłań krwotocznych

Tabela XII. Randomizowane badania kliniczne nad bezpośrednimi inhibitorami trombiny u pacjentów głównie z NSTEMI-ACS

	HELVETICA	BAT – analiza według protokołu	BAT – analiza wg intencji leczenia
lek	hirudyna (<i>i.v./i.v + s.c.</i>)	biwalirudyna	biwalirudyna
czas podania leku w stosunku do PCI	przed PCI	bezpośrednio tuż przed PCI	bezpośrednio tuż przed PCI
antykoagulacja w grupie kontrolnej	heparyna: bolus 10000 U; 24 godzinny wlew 15 U/kg/godz.	heparyna: bolus 175 U/kg; 18–24 godzinny wlew 15 U/kg/godz.	heparyna: bolus 175 U/kg; 18–24 godzinny wlew 15 U/kg/godz.
charakterystyka pacjentów	UA	UA/dławica pozawałowa	UA/dławica pozawałowa
czas rekrutacji	1992–1993	1993–1994	1993–1994
liczba pacjentów	1 141	4 098	4 312
PCI	planowane u wszystkich pacjentów	planowane u wszystkich pacjentów	planowane u wszystkich pacjentów
zastosowanie stentu	planowa implantacja stentu była kryterium wykluczenia	planowa implantacja stentu niezalecana	planowa implantacja stentu niezalecana
większe krwawienia (grupa kontrolna/grupa badana, %)	6,2/5,5/7,7	9,8/3,8 ^a	po 7 dniach: 9,3/3,5 ^a ; po 90 dniach: 9,3/3,7 ^a ; po 180 dniach: 9,3/3,7 ^a
główny punkt końcowy	przeżycie wolne od zdarzeń sercowo-naczyniowych	zgon/zawał serca/nagłe zamknięcie naczynia/nagłe pogorszenie stanu klinicznego z przyczyn sercowych	zgon/zawał serca/rewaskularyzacja
okres obserwacji	7 miesięcy	w czasie hospitalizacji	7, 90, 180 dni
częstość wystąpienia głównego punktu końcowego (grupa kontrolna/grupa badana, %)	67,3/63,5/68,0	12,2/11,4	po 7 dniach: 7,9/6,2 ^a ; po 90 dniach: 18,5/15,7 ^a ; po 180 dniach: 24,7/23,0
główny punkt końcowy osiągnięty	nie	nie	tak (po 7 i 90 dniach)

^a*P*<0,05**Zalecenie klasy IIa, poziom C**

Obecnie panuje zgoda co do tego, że u pacjentów z trombotopenią indukowaną heparyną (HIT) UFH (i LMWH) należy zastępować biwalirudyną. W badaniu ATBAT nie odnotowano istotnej trombotopenii (<150 000/100 mL) u żadnego z 52 pacjentów z HIT poddanych PCI, u których zastosowano biwalirudynę. U takich chorych biwalirudyna jest lekiem bezpiecznym, zapewniającym skuteczną antykoagulację podczas PCI [293].

**Zastąpienie UFH lub LMWH biwalirudyną u pacjentów z HIT
Zalecenie klasy I, poziom C****3.6.2. Bezpośrednie inhibitory trombiny w PCI w NSTEMI-ACS**

Skuteczność bezpośrednich inhibitorów trombiny w porównaniu z heparyną tylko u chorych poddawanych PCI analizowano w dwóch randomizowanych próbach klinicznych (Tabela XII). W badaniu HELVETICA w grupie le-

czonej hirudyną nie został osiągnięty główny punkt końcowy oceny (redukcja przeżycia wolnego od zdarzeń w 7-miesięcznej obserwacji) w porównaniu z UFH [294]. Wyniki *bivalirudin angioplasty trial* (BAT [290]) opublikowano początkowo jako analizę zgodną z wyjściowym protokołem badania. Jak z niej wynika, nie udało się osiągnąć głównego punktu końcowego (zgony wewnątrzszpitalne, zawały serca, ostre/nagłe zamknięcie naczynia, nagłe pogorszenie stanu klinicznego z przyczyn sercowych). W grupie biwalirudyny odnotowano istotną redukcję powikłań krwotocznych: z 9,8 do 3,8%. Ostateczny raport został opublikowany jako analiza wszystkich danych zgodna z intencją leczenia (*intention-to-treat analysis*), uwzględniająca decydujące punkty końcowe [295]. Złożony punkt końcowy, obejmujący zgony, zawały serca oraz powtórne rewaskularyzacje (ocenił po 7., 90. i 180. dniu obserwacji) został osiągnięty po 7. i 90. dniu. Na podstawie powyższych wyników w ostatecznym raporcie stwierdzono, że biwalirudyna w stosunku do UFH w wysokich dawkach zmniejsza częstość powikłań niedo-

Tabela XIII. Wskazania do stosowania antagonistów GP IIb/IIIa i bivalirudyny jako terapii uzupełniającej PCI

Lek	Wskazania	Klasy zaleceń i gradacja dowodów naukowych	Badania randomizowane stanowiące dowód naukowy klasy A lub B
abciximab, eptifibatid, tirofiban w stabilnej CAD	złożone zmiany, zagrażające/toczące się zamknięcie naczyń, widoczna skrzeplina, zwolniony przepływ/brak przepływu	Ila C	–
abciximab, eptifibatid w NSTEMI-ACS	natychmiast przed PCI u pacjentów wysokiego ryzyka	I C	–
tirofiban, eptifibatid w NSTEMI-ACS	leczenie wstępne przed koronarografią i ewentualną PCI wykonaną w czasie do 48 godz. u pacjentów wysokiego ryzyka	I C	–
abciximab w NSTEMI-ACS	u pacjentów wysokiego ryzyka ze znanymi zmianami naczyniowymi w ciągu 24 godz. przed planowanym leczeniem interwencyjnym	I C	–
abciximab w STEMI	wszystkie pierwotne angioplastyki (głównie u pacjentów wysokiego ryzyka)	Ila A	ADMIRAL, ACE
bivalirudyna	alternatywa do leczenia UFH lub LMWHs z/bez inhibitorów GP IIb/IIIa w celu redukcji krwawień	Ila C	–
bivalirudyna	alternatywa do leczenia UFH u pacjentów z trombocytopenią indukowaną heparyną (HIT)	I C	–

krwiennych i krwawień po PCI (Tabela XIII).

W badaniu REPLACE-1 [296] porównywano skuteczność bivalirudyny i heparyny u pacjentów przydzielonych zgodnie z zasadami randomizacji do planowej lub pilnej rewaskularyzacji. Zdarzenia, składające się na złożony punkt końcowy, a więc zgony, zawały serca, powtórne rewaskularyzacje przed wypisem ze szpitala lub w ciągu 48 godz. po wypisie ze szpitala wystąpiły u 6,9% chorych z grupy heparyny i 5,6% z grupy bivalirudyny (różnica nieistotna statystycznie). W badaniu REPLACE-2 [291] oceniano skuteczność i bezpieczeństwo bivalirudyny w monoterapii w porównaniu z terapią heparyną w połączeniu z antagonistami GP IIb/IIIa, głównie w odniesieniu do redukcji ryzyka okotozabiegowych powikłań niedokrwiennych i krwotocznych towarzyszących PCI. W czasie 30 dni obserwacji wystąpienie głównego złożonego punktu końcowego (zgon, zawał serca, pilna powtórna rewaskularyzacja lub masywne krwawienie w czasie hospitalizacji) odnotowano u 9,2% pacjentów w grupie bivalirudyny i 10,0% w grupie terapii skojarzonej heparyną i antagonistą GP IIb/IIIa (różnica nieistotna statystycznie). Początkowo obserwowano większą częstość zawałów serca (potwierdzonych enzymatycznie) w grupie leczonej bivalirudyną. Jednak po rocznej obserwacji odnotowano trend w kierunku zmniejszonego odsetka śmiertelności w grupie leczonej bivalirudyną (1,89%) w porównaniu z grupą, w której zastosowano heparynę z antagonistą GP IIb/IIIa (2,46%, $P=0,16$) [297]. U pacjentów poddawanych PCI rokowanie odległe jest zatem porównywalne w grupie leczonej bivalirudyną oraz doraźnie abciximabem, jak i w grupie, w której za-

stosowano heparynę w połączeniu z planową terapią inhibitorem GP IIb/IIIa [297]. Z ostatecznym formułowaniem zaleceń co do stosowania bivalirudyny u chorych z NSTEMI-ACS należy poczekać na wyniki trwającego aktualnie badania ACUITY.

3.6.3 Bezpośrednie inhibitory trombiny w STE-ACS (STEMI)

Obecnie nie ma naukowo udokumentowanych zaleceń co do stosowania bezpośrednich inhibitorów trombiny w STEMI, nawet jeżeli uwzględnimy podgrupę chorych leczonych PCI [298, 299].

Podsumowując, wzięwszy pod uwagę niskie całkowite ryzyko wystąpienia powikłań po PCI w stabilnej CAD, wysoki koszt leków oraz możliwość wystąpienia krwawień, stosowanie antagonistów receptorów GP IIb/IIIa nie jest postępowaniem standardowym w tej grupie pacjentów. Decyzję o zastosowaniu antagonistów GP IIb/IIIa podejmować należy w oparciu o osobne wskazania. Użycie tych leków korzystne jest u pacjentów ze stabilną CAD z większym niż średnie prawdopodobieństwem wystąpienia ostrej zakrzepicy naczyń, przy obecności następujących czynników ryzyka: złożony zabieg, zmiana niestabilna, zagrażające/toczące się zamknięcie naczyń, widoczna skrzeplina, zwolniony przepływ/brak przepływu.

W przypadku NSTEMI-ACS, leki blokujące GP IIb/IIIa powinny być elementem uzupełniającym leczenie tylko u chorych z grupy wysokiego ryzy-

ka, u których planuje się postępowanie inwazyjne. W przypadku chorych, u których zabieg PCI nie jest planowany lub możliwy w ciągu 2,5 godz., korzystne jest zastosowanie tirofibanu lub eptifibatidu jako leczenia wstępnego. Wdrożenie leczenia tymi antagonistami IIb/IIIa można odłożyć do czasu zabiegu, jeśli rozpocznie się on w ciągu 2,5 godz. Jeśli z jakichkolwiek powodów opóźnienie między koronarografią a planowaną PCI zostanie wydłużone do 24 godz., opcję terapeutyczną stanowi też podanie abciximabu.

Mniej wiadomo o skuteczności antagonistów GP IIb/IIIa, takich jak tirofiban i eptifibatid w grupie chorych ze STEMI. Metodą leczenia reperfuzyjnego o bardziej ugruntowanej pozycji w STEMI jest stosowanie abciximabu w czasie implantacji stentu.

Biwalirudyna jest obecnie traktowana jako lek alternatywny dla UFH (lub LMWH) ze względu na znacznie mniejszą liczbę powikłań krwotocznych w porównaniu z terapią samą UFH lub UFH w połączeniu z antagonistami GP IIb/IIIa. U chorych z trombocytopenią indukowaną heparyną (HIT) jest to wg zaleceń lek z wyboru uzupełniający PCI, zastępujący UFH (i LMWH).

4. Techniki stosowane w uzupełnieniu PCI

4.1. Wewnątrzwieńcowa brachyterapia w leczeniu restenozy w stencie

Restenoza w stencie spowodowana jest rozrostem błony wewnętrznej w obrębie implantu, zwykle obejmującym jego krawędzie. Angioplastyka balonowa jest bezpieczną metodą leczenia takiej restenozy, jednakże wiąże się ona z wysokim, sięgającym 80% odsetkiem nawrotów [300, 301]. Czynniki ryzyka restenozy w stencie są dobrze znane i obejmują przede wszystkim znaczną długość zmian poddanych stentowaniu (>30 mm), zastosowanie dłuższego stentu, mniejszą średnicę naczynia (<2,5 mm), mniejszą średnicę światła naczynia po leczeniu, rekanalizację przewlekłej niedroż-

ności, lokalizację ostialną lub na rozdwojeniu, a także obecność cukrzycy [302–304].

W kilku randomizowanych badaniach klinicznych z kontrolą placebo brachyterapia wewnątrzwieńcowa wiązała się z istotną poprawą wyników angiograficznych i klinicznych po zabiegach na natywnych tętnicach wieńcowych (GAMMA-1 [305], WRIST [306], LONG-WRIST [307], START [308], INHIBIT [309]) oraz pomostach żylnych (SVG-WRIST [310]). Wyniki przytoczonych badań w pełni odzwierciedlają rzeczywistość kliniczną, co potwierdzają również dane pochodzące z europejskiego rejestru RENO [311]. Restenoza na krawędziach stentu była głównym problemem na początku ery brachyterapii. Zmniejszenie ryzyka jej wystąpienia można osiągnąć, stosując długie źródła promieniowania (lub naświetlanie sekwencyjne, tzn. technikę wycofywania), pozwalające na efektywne skupienie energii jonizującej w obrębie całego zmienionego segmentu naczynia. Odległe wyniki w postaci istotnej redukcji częstości poważnych zdarzeń sercowych były podobne zarówno w przypadku zastosowania źródła promieniowania β (badanie START 312) jak i γ (badania SCRIPPS-I [313], GAMMA-1 [314] oraz WRIST [315]; Tabela XIV).

Istnieją doniesienia o korzystnych odległych wynikach brachyterapii z zastosowaniem promieniowania γ ; dotyczą one obserwacji 3- i 5-letnich [316, 317]. Powszechnie akceptowane jest zalecenie nakazujące stosowanie kłopidogrelu przez rok po radioterapii w celu zapobiegania wystąpienia niedrożności naczynia [318, 319].

Stosowanie brachyterapii w leczeniu restenozy w stencie po PCI na natywnych tętniczych wieńcowych
Zalecenie klasy I, poziom A

Stosowanie brachyterapii w leczeniu restenozy w stencie w żylnych pomostach naczyniowych
Zalecenie klasy I, poziom B

4.2. Balon tnący

Balon tnący (*cutting balloon*, CB) jest narzędziem

Tabela XIV. Odsetek niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE) po 2 latach obserwacji w randomizowanych kontrolowanych badaniach klinicznych nad zastosowaniem brachyterapii w leczeniu restenozy w stencie

Badanie	Rodzaj promieniowania	Odsetek MACE (%) grupa kontrolna	Odsetek MACE (%) grupa badana
SCRIPPS – I	Gamma	72,4	38,5 ^a
GAMMA – 1	Gamma	72,0	48,0 ^a
WRIST	Gamma	52,0	41,0 ^a
START	Beta	40,1	31,3 ^a

^a $P < 0,05$

zaopatrzonym w 3 lub 4 metalowe ostrza, rozmieszczone na całej jego długości, nacinające podłużnie blaszkę miażdżycową w trakcie rozszerzania naczynia. Teoretycznie umożliwia to korzystniejszą redystrybucję materiału tworzącego zmianę oraz zastosowanie mniejszych ciśnień wypełnienia balonu w porównaniu z konwencjonalną angioplastyką.

Koncepcja *kontrolowanej dylatacji* analizowana była w międzynarodowym, randomizowanym badaniu klinicznym nad zastosowaniem balonu tnącego, obejmującym 1 238 pacjentów ze zmianą *de novo* [320]. Głównym punktem końcowym tego badania było wystąpienie restenozy stwierdzonej w koronarografii binarnej. Po 6-miesięcznej obserwacji restenozę rozpoznano u 31,4% chorych w grupie CB oraz u 30,4% chorych poddanych klasycznej angioplastyce balonowej. Tak więc proponowany mechanizm *kontrolowanej dylatacji* nie wiązał się z redukcją odsetka restenoz po leczeniu z użyciem CB w porównaniu z konwencjonalną angioplastyką balonową. W oparciu o wyniki kilku badań retrospektywnych oraz mniejszych randomizowanych prób klinicznych, sugerowano możliwość zastosowania CB w leczeniu restenozy w stencie. Koncepcja ta nie znalazła potwierdzenia w wynikach randomizowanego badania klinicznego RESCUT [321], chociaż wykazano w nim jednak pewne korzyści ze stosowania CB w leczeniu restenozy w stencie, polegające na zmniejszeniu ryzyka ześlizgnięcia, a co za tym idzie, uszkodzenia ściany naczynia. W powiązaniu z brachyterapią CB jest narzędziem, którego wybór w celu redukcji ryzyka przedmieszczenia się balonu i wystąpienia efektu tzw. *geographical miss* jest logicznie uzasadniony.

**Wykorzystanie balonu tnącego
w celu uniknięcia uszkodzenia naczynia
na skutek ześlizgnięcia się balonu podczas PCI
na tętnicy z restenozą w stencie
Zalecenie klasy IIa, poziom C**

4.3. Rotablacja

Istotą tej techniki (ROTA, PTCR, PRCA) jest rozdrobnienie blaszki miażdżycowej za pomocą diamentowego wiertła, obracającego się z dużą prędkością (140 000–180 000 obr./min). Przy stosowaniu rotablacji wymagana jest umiejętność leczenia związanych z nią powikłań, obejmujących skurcz naczynia i zjawisko zwolnionego przepływu/braku przepływu (badanie CARAFE [322]). Badanie COBRA [323] zaprojektowano w celu wykazania skuteczności rotablacji w przypadku złożonych zmian *de novo* w porównaniu z angioplastyką balonową, jednakże wyniki nie wykazały żadnych odległych korzyści z zastosowania omawianej techniki. Podobnie w badaniu STRATAS [324] nie stwierdzono korzystnych efektów zastosowania

bardziej intensywnie prowadzonej rotablacji, zaś próba kliniczna CARAT [325] ujawniła, że intensywne pomniejszanie złożeń za pomocą wiertel o większej średnicy wiąże się z wyższym odsetkiem powikłań i gorszymi wynikami w porównaniu z użyciem narzędzi o mniejszych rozmiarach. Sugeruje się także zastosowanie rotablacji w leczeniu restenozy w stencie. W porównaniu bowiem z prostą angioplastyką balonową, rozdrabnianie materiału tkankowego na drodze rotablacji jest potencjalnie bardziej skuteczne niż kompresja i rozgniatanie. Postępowanie takie wciąż budzi jednak kontrowersje. O wiele gorsze wyniki w porównaniu z angioplastyką odnotowano u pacjentów po rotablacji w badaniu ARTIST [326]. Z kolei w próbie klinicznej ROSTER [327] u chorych poddanych rotablacji po rocznej obserwacji stwierdzono istotnie niższy odsetek poważnych incydentów sercowych. W cytowanym badaniu przeprowadzono obligatoryjnie wewnątrznaczyniowe badania ultrasonograficzne, w celu wykluczenia pacjentów z niepełnym rozprężeniem stentów. Podsumowując, zasadniczo nie zalecamy stosowania rotablacji w leczeniu restenozy w stencie.

Przewiduje się ponowny wzrost zainteresowania rotablacją w związku z coraz częstszym stosowaniem stentów uwalniających leki antyproliferacyjne. Jest to podyktowane koniecznością równomiernego uwalniania preparatu, a zatem precyzyjnego umieszczenia przęseł stentu w zwapniałych odcinkach naczyń. Z praktyki klinicznej wiadomo, że rotablacja może być w niektórych przypadkach korzystniejszym sposobem udrażniania zmian, które udało się pokonać prowadnikiem, a których nie można sforsować balonem angioplastycznym, lub które nie poddają się rozszerzaniu nawet balonem wysokociśnieniowym [328].

**Rotablacja zwłókniatych lub znacznie uwąpnionych
zmian uznanych za trudne do sforsowania balonem
lub niedostatecznie poszerzone
przed planowaną implantacją stentu
Zalecenie klasy I, poziom C**

4.4. Aterektomia kierunkowa

Aterektomia kierunkowa (*direct coronary atherectomy*, DCA) opiera się na atrakcyjnym założeniu uzyskania maksymalnie dużego światła naczynia (większego w porównaniu z angioplastyką balonową lub implantacją stentu) poprzez usunięcie blaszki miażdżycowej. Jednakże wyniki badania CAVEAT-I [329] ujawniły wyższy odsetek powikłań, większe koszty, przy braku korzyści klinicznych ze stosowania tej techniki. Z kolei badanie CAVEAT-II [330], porównujące skuteczność DCA z angioplastyką balonową pomostów żylnych wykazało brak różnic w częstości restenoz po 6-miesięcznej obserwacji. Brak wpływu na ostateczny rezultat kliniczny

po leczeniu z zastosowaniem DCA w 18-miesięcznej obserwacji ujawniły wyniki badania BOAT [331], CCAT [332] oraz OARS [333]. Negatywne wyniki przyniosła też analiza wyników badania AMIGO [334]. U podłoża części z nich leżą być może istotne różnice pomiędzy ośrodkami biorącymi w nim udział. W celach badawczych aterektomia kierunkowa jest jedyną przezskórną techniką, pozwalającą uzyskać materiał tkankowy z blaszek miażdżycowych do badania histologicznego.

**Stosowanie aterektomii kierunkowej
w zmianach de novo o lokalizacji ostialnej
lub na rozwidleniu przy wymaganym
doświadczeniu kardiologa interwencyjnego
Zalecenie klasy IIb, poziom C**

4.5. Systemy protekcji przeciwzatorowej

Większość pacjentów poddawanych PCI jest potencjalnie narażona na obwodową embolizację naczyń wieńcowych [335], zwłaszcza w przypadku interwencji w obrębie żylnych pomostów aortalno-wieńcowych (*saphenous vein graft*, SVG) [336]. Przezskórną interwencję na SVG w przypadku jego zwężenia *de novo* należy traktować jako zabieg wysokiego ryzyka [337, 338]. Łączna analiza 5 randomizowanych badań klinicznych ujawniła, że stosowanie antagonistów GP IIb/IIIa nie poprawia wyników po PCI pomostów naczyniowych [339]. Użycie stentów pokrywanych membraną (PTFE) nie zredukowało odsetka zdarzeń wywołanych zatorami obwodowymi (badania STING [340], RECOVERS [341] oraz SYMBIOT-III).

Zjawisko *zwolnionego przepływu/braku przepływu* polega na niedostatecznym przepływie krwi na poziomie tkankowym, mimo pełnego poszerzenia/otwarcia nasierdziejowej tętnicy wieńcowej. Przyczyną powyższej sytuacji może być uszkodzenie naczyń mikrokrążenia, dysfunkcja śródbłonna, obrzęk mięśnia sercowego lub zatorowość materiałem pochodzącym ze skrzepliny lub blaszki miażdżycowej. Jako że opisywane zjawisko może doprowadzić do poważnych zaburzeń hemodynamicznych [342], testowano różne sposoby, mające zabezpieczać przed zatorami obwodowymi w krążeniu wieńcowym. Obecnie trwają randomizowane próby kliniczne, oceniające przydatność kilku urządzeń służących do filtrowania [343] bądź aspiracji [344] cząstek stanowiących potencjalny materiał zatorowy.

4.5.1. Systemy protekcji dystalnej (filtrujące, blokujące)

Dużą poprawę stopnia perfuzji mięśnia sercowego po PCI w obrębie SVG uzyskuje się, stosując system protekcji złożony z balonu okluzyjnego, umieszczonego dystalnie w stosunku do poszerzanej zmiany oraz cewni-

ka aspiracyjnego (GuardWire) [345]. Dowodzą tego wyniki badania SAFER, w którym uczestniczyli chorzy z PCI pomostów żylnych [346]. Wykazano w nim istotne zmniejszenie częstości głównych klinicznych punktów końcowych [zgon, zawał serca, pilna rewaskularyzacja chirurgiczna lub rewaskularyzacja docelowej zmiany (TLR) w ciągu 30 dni] z 16,5 do 9,6%. Na powyższą 42% redukcję ryzyka względnego wystąpienia MACE składa się przede wszystkim zmniejszenie występowania zawałów (14,7 vs 8,6%) oraz zjawiska *no reflow* (9 vs 3%) [334]. W przeciwieństwie do omówionego systemu okluzyjnego, protekcja dystalna za pomocą filtrów umieszczonych na końcu cewnika umożliwia dodatkowo zachowanie perfuzji obwodowej w trakcie zabiegu. Porównanie skuteczności tych dwóch odmiennych systemów w leczeniu zmian zlokalizowanych w SVG było przedmiotem FIRE, randomizowanego badania klinicznego z wzajemną kontrolą podgrup [347], z założenia testującego hipotezę o równorzędności badanych metod. Łączny odsetek zgonów, zawałów serca lub TVR po 30 dniach obserwacji wyniósł 9,9% w grupie chorych, u których zastosowano urządzenie FilterWire Ex oraz 11,6% u pacjentów leczonych z użyciem systemu GuardWire. Jak wynika z badania CAPTIVE, zastosowanie urządzenia CardioShield nie przyniosło równoważnych korzyści w postaci redukcji ryzyka zatorów podczas PCI pomostów żylnych w porównaniu z systemem GuardWire. Jeszcze innym urządzeniem protekcji dystalnej jest system TriActive, który składa się z zabezpieczającego balonu okluzyjnego, systemu płuczącego i urządzenia do ekstrakcji z mechanizmem ssącym. Jak wykazały wyniki badania PRIDE, nie ustępuje on urządzeniom GuardWire oraz FilterWire. Jednakże u znacznego odsetka pacjentów kierowanych do PCI z powodu zwężeń w pomostach żylnych istnieją przeszkody anatomiczne, uniemożliwiające zastosowanie obecnie dostępnych systemów protekcji dystalnej [348]. Jest tu zatem jeszcze wiele miejsca na nowe rozwiązania

**Stosowanie systemów protekcji dystalnej
w PCI pomostów żylnych
Zalecenie klasy I, poziom A**

Korzyści ze stosowania systemów protekcji dystalnej wykazanych w przypadku SVG nie udało się przenieść na pierwotną PCI natywnych naczyń wieńcowych w STEMI. Jak wykazało badanie EMERALD, rozległość zawału w grupie leczonej z wykorzystaniem urządzeń ochronnych zmniejszyła się o 17%, a w kontrolnej grupie PCI o 16% [349].

4.5.2. Sposoby protekcji proksymalnej (aspiracja, trombektomia)

Czynnikiem ograniczającym zastosowanie dystalnych balonów okluzyjnych i filtrów jest konieczność wprowadzenia ich poza zmianę bez jej uszkodzenia oraz konieczność znalezienia dla nich odpowiedniej strefy docelowej. W takich warunkach bardziej dogodne wydaje się zastosowanie urządzeń do ciągłej aspiracji i/lub proksymalnych balonów okluzyjnych. Najprostszą techniką byłoby użycie samego cewnika prowadzącego jako narzędzia ssącego. Przydatność urządzenia do aspiracji materiału zatorowego AngioJet w porównaniu z wlewem urokinazy analizowano w randomizowanym badaniu klinicznym, obejmującym pacjentów z potwierdzoną koronarograficznie skrzepliną w SVG (Vegas-2 [350]). Nie stwierdzono różnic w częstości występowania złożonych głównych punktów końcowych pod postacią MACE. System AngioJet okazał się także nieskuteczny w redukcji rozległości obszaru objętego zawałem w przypadku STEMI (AiMI). Innym urządzeniem ssącym, które może być pomocne u pacjentów z MI, jest przyrząd o nazwie X-SIZER [351, 352]. W prospektywnym randomizowanym badaniu klinicznym X-TRACT pacjenci ze zmianami w SVG lub ze skrzepliną w natywnej tętnicy wieńcowej przed implantacją stentu zostali poddani (lub nie) wcześniejszej trombektomii za pomocą ocenianego urządzenia [353]. Po 30 dniach obserwacji odsetek okotożabiegowych zawałów serca w grupie chorych leczonych z użyciem opisywanego urządzenia wynosił 15,8%, w grupie kontrolnej zaś

16,6% (różnica nieistotna statystycznie). Analiza podgrup wykazała, że trombektomia wykonywana za pomocą narzędzia X-SIZER wiąże się ze zmniejszeniem rozległości martwicy mięśnia sercowego, ale nie z rzadszym jej występowaniem. Niemniej jednak rutynowa trombektomia z wykorzystaniem urządzenia X-SIZER nie zwiększyła odsetka wczesnego oraz odległego przeżycia wolnego od zdarzeń sercowo-naczyniowych. W przypadku zmian obciążonym wysokim ryzykiem zatorowości użyteczne mogą być systemy protekcji dystalnej, działające na zasadzie filtra [354].

Stosowanie systemów dystalnej i proksymalnej protekcji przeciwzatorowej w zmianach o dużym ładunku materiału zatorowego
Zalecenie klasy IIb, poziom C

Na podstawie opinii ekspertów stenty pokrywane PTFE (stentgrafty) zalecane są w ratunkowym zaopatrywaniu perforacji tętnicy wieńcowej ([355] Tabela XV).

Zalecenie klasy I, poziom C

Podsumowując, brachyterapia jest jedyną niechirurgiczną metodą leczenia restenozy w stencie znajdującej oparcie w wynikach badań naukowych. W celu uniknięcia późnej zakrzepicy

Tabela XV. Wskazania do stosowania technik uzupełniających PCI – klasy zaleceń

Technika	Wskazania	Klasy zaleceń i gradacja dowodów naukowych	Badania randomizowane stanowiące dowód naukowy klasy A lub B
brachyterapia	restenoza w stencie w tętnicy wieńcowej	I A	SCRIPPS-1, GAMMA-1, WRIST, LONG-WRIST, START, INHIBIT
brachyterapia	restenoza w stencie w pomostach żylnych	I B	SVG-WRIST
balon tnący	restenoza w stencie w połączeniu z brachyterapią w celu uniknięcia zjawiska niezgodności geograficznej, zeslizgnięcia balonu z zagrożeniem uszkodzenia przylegających segmentów	IIa C	–
rotablacja	zwłókniałe lub znacznie zwapniałe zmiany, których nie można sforsować cewnikiem lub dostatecznie poszerzyć przed planowaną implantacją stentu	I C	–
aterekтомia kierunkowa	nowa zmiana ostialna lub na rozwidleniu; wymagane doświadczenie kardiologa interwencyjnego	IIb C	–
protekcja dystalna	pomosty żyłne	I A	SAFER, FIRE
protekcja proksymalna i dystalna	ostry zespół wieńcowy z obecną dużą skrzepliną w naczyniu wieńcowym	IIb C	–
stentgrafty (stenty pokryte PTFE)	perforacja naczynia – metoda ratunkowa	I C	–

w stencie zaleca się przyjmowanie kłopidogrelu przez rok po radioterapii.

Rotablację zaleca się w przypadkach zwłókniałych lub zwapniałych zmian miażdżycowych, których nie można sforsować balonem lub dostatecznie rozszerzyć przed planowanym rozprężeniem stentu. Metoda ta wymaga znajomości postępowania w przypadku powikłań związanych z jej zastosowaniem.

PCI pomostów żylnych lub pierwotna PCI w ostrym zespole wieńcowym, gdzie w naczyniu występują duże zmiany zakrzepowe, wiąże się ze znacznym ryzykiem powstania zatoru tętnicy wieńcowej. Wykazano, że stosowanie podczas zabiegów przezskórnych na żylnych pomostach aortalno-wieńcowych dwóch typów urządzeń do protekcji dystalnej (GuardWire i FilterWire Ex) jest bezpieczne i skuteczne.

Określenie wskazań do stosowania urządzeń działających na zasadzie okluzji balonem i aspiracji materiału zatorowego oraz zaprojektowanych w postaci filtrów w innych sytuacjach klinicznych, np. w czasie pierwotnej PCI w STEMI, wymaga przeprowadzenia dalszych randomizowanych badań z głównym klinicznym punktem końcowym oceny. Aktualnie nie jest możliwe sformułowanie jednoznacznych zaleceń postępowania dotyczących stosowania mechanicznej protekcji w leczeniu STEMI.

4.6. Dodatkowe metody diagnostyczne

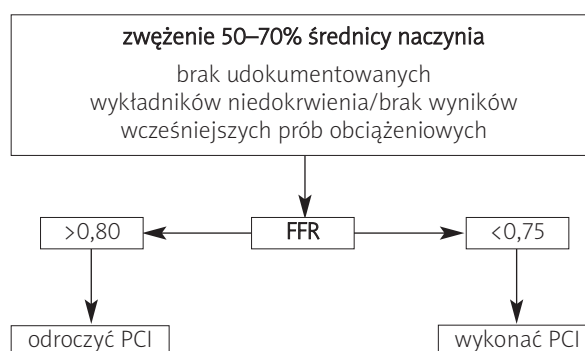
4.6.1. Ultrasonografia wewnątrznaczyniowa

Podczas gdy angiografia opisuje tylko dwuwymiarowy zarys światła naczynia, wewnątrznaczyniowa głowica ultrasonograficzna (*intravascular ultrasound, IVUS*) umożliwia tomograficzną ocenę takich parametrów zmiany, jak powierzchnia przekroju, rozmiar blaszki, jej rozmieszczenie i struktura. IVUS jest wartościowym uzupełnieniem koronarografii, wnoszącym nowe, istotne szczegóły diagnostyczne oraz poprawiającym efekt leczenia, w tym implantacji stentu w CAD [356–359]. Choć IVUS wniósł do kardiologii interwencyjnej wiele nowych informacji, trudno jest udokumentować praktyczne ich znaczenie przez wykazanie zmniejszenia częstości niekorzystnych głównych punktów końcowych w obserwacji klinicznej. Rutynowe wykonywanie IVUS podczas implantacji stentów nie poprawiało wyników klinicznych ocenianych po 9 mies. od zabiegu [360].

4.6.2. Częstkowa rezerwa wieńcowa

Nieinwazyjne obrazowe próby obciążeniowe powinny być złotym standardem diagnostycznym przed cewnikowaniem serca; ich czułość wynosi 76–88%, a swoistość 80–88%. Mimo to w codziennej praktyce wielu pacjentów trafia do pracowni naczyniowej bez uprzednich badań czynnościowych. Zawsze gdy jest to możliwe, należy jednak poddawać takim badaniom pacjentów kierowanych na koronarografię. Pomiar cząstkowej rezerwy przepływu (*fractional flow reserve, FFR*) jest pomocnym narzędziem w sytuacjach, gdy istnieją przeciwwskazania do wykonania prób nieinwazyjnych, lub gdy nie można wykluczyć indukowanego wysiłkiem niedokrwienia w obszarze unaczynienia przez tętnicę wieńcową z granicznym zwężeniem. Co więcej, kardiolodzy interwencyjni zwykle odstępują od zaopatrywania zwężeń, które wydają się hemodynamicznie nieistotne. Niemniej jednak, jak wykazały badania anatomopatologiczne i ultrasonograficzne, rozsiane zmiany w tętnicach wieńcowych, szczególnie po pęknięciu blaszki miażdżycowej, mają charakter złożony i cechują się zniekształconym przekrojem. Z tego też względu ich ocena za pomocą dwuwymiarowego obrazu uzyskiwanego w koronarografii jest trudna. Nawet doświadczeni kardiolodzy interwencyjni nie potrafią dokładnie oszacować istotności większości zwężeń granicznych, opierając się na ocenie wizualnej lub ilościowej angiografii wieńcowej (QCA).

Wartość FFR <0,75 cechuje się dużą swoistością i zawsze świadczy o niedokrwieniu indukowanym obciążeniem (Rycina 4.). FFR >0,80 wyklucza niedokrwie-



Rycina 4. Algorytm postępowania w przypadku stwierdzonych angiograficznie zmian o charakterze granicznym, bez udokumentowanych wykładników niedokrwienia (nieobecność wskazówek sugerujących lokalizację: brak zmian w spoczynkowym EKG, świeżych zaburzeń kurczliwości, wyników wcześniejszych prób obciążeniowych). Wartości FFR pomiędzy 0,75 a 0,80 stanowią tzw. szarą strefę

nie z 90-% pewnością [362]. Między tymi granicznymi wartościami mieszczą się przypadki, wśród których znajdują się wyniki fałszywie dodatnie i fałszywie ujemne. Tak więc wyznaczanie FFR wydaje się być optymalną metodą weryfikowania istotności zwężeń granicznych, jeżeli we wcześniejszych testach nie udokumentowano wykładników niedokrwienia mięśnia sercowego. Według retrospektywnych analiz odroczenie angioplastyki u pacjentów z FFR $>0,75$ jest postępowaniem bezpiecznym i przynosi doskonałe efekty kliniczne [363, 364]. To, jak ważne jest potwierdzenie, że przeznaczone do poszerzenia zwężenie rzeczywiście utrudnia przepływ krwi do zaopatrywanego przez daną tętnicę obszaru mięśnia sercowego, udokumentowano w badaniu DEFER [365]. W przypadku wartości FFR $<0,75$ (grupa odniesienia) PCI wykonywano zgodnie z początkowym planem, natomiast gdy FFR było $\geq 0,75$ albo podejmowano decyzję o przeprowadzeniu zabiegu, albo go odraczano. Odsetek chorych wolnych od zdarzeń sercowo-naczyniowych był podobny w grupie pacjentów niepoddanych PCI i leczonych inwazyjnie (92 vs 89% po 12 mies. oraz 89 vs 83% po 24 mies.). Tak więc pomiar FFR jest wartościowym narzędziem, umożliwiającym identyfikację pacjentów z granicznymi zwężeniami, dla których właściwą metodą leczenia jest PCI, włączając w to osoby z restenozą w stencie, szacowaną na 40–70% [366].

Leczenie wg koncepcji *uszczelniania blaszki miażdżycowej (plaque sealing)*, czyli implantacja stentów zaopatrujących niewielkie, tzw. nieistotne zmiany nie znajduje uzasadnienia, ponieważ częstość poważnych zdarzeń sercowych tuż po zabiegu przewyższa wszelkie hipotetyczne korzyści z takiego postępowania – przynajmniej w przypadku stosowania stentów niepowlekanych [369–371]. Jak wykazały pierwsze wyniki leczenia pacjentów z niewielkimi zmianami *de novo* (zwężenie $<50\%$ światła naczynia) z użyciem stentów uwalniających sirolimus, w wynoszącym średnio 400 dni okresie obserwacji żaden z pacjentów nie wymagał ponownej rewaskularyzacji tej samej zmiany [372].

5. Stenty uwalniające leki antyproliferacyjne (DES)

Sprawa stentów uwalniających leki antyproliferacyjne (*drug-eluting stents*, DES) jest głośna począwszy od września 2001 r., kiedy to po raz pierwszy na Kongresie ESC przedstawiono wyniki badania RAVEL [373]. Do chwili obecnej badaniom poddano szeroką gamę rozmaitych typów stentów, uwalniających różne leki antyproliferacyjne, z nośnikiem polimerowym lub bez niego. W licznych badaniach oceniano skuteczność różnych

związków antyproliferacyjnych i przeciwzapalnych, takich jak sirolimus, paklitaksel, takrolimus, everolimus, ABT-578, biolimus oraz QP2, a także inne leki, w tym deksametazon, 17β -estradiol, batimastat, aktynomycyna D, metotreksat, angiopeptyna, inhibitory kinazy tyrozynowej, winkrystyna, mitomycyna oraz C-myc antisense-Technology (Restem-NG, AVI-4126). Proponowano też użycie takich substancji, jak statyny, karwedilol, abciximab oraz trapidil. Mimo zachęcających rezultatów badań eksperymentalnych i pierwszych prób klinicznych, zarzucono dowieńcowe podawanie wielu z nich. Efekty kliniczne były bowiem albo niekorzystne (QP2 w badaniu STUDY [374, 375], aktynomycyna D w badaniu ACTION [376]), albo zbyt słabe (deksametazon w badaniu STRIDE [377]; stenty zawierające nawet duże dawki tego leku nie zmniejszyły proliferacji neointymy). Wyniki powyższych badań wskazują, że nie można liczyć na występowanie efektu klasy leków antyproliferacyjnych w profilaktyce restenozy.

W randomizowanych badaniach klinicznych nad DES brano pod uwagę albo angiograficzne (np. późna utrata światła naczynia – *late lumen loss*, LLL), albo kliniczne (np. ponowna rewaskularyzacja naczynia docelowego – *target vessel revascularisation*, TVR) główne punkty końcowe. Dla pacjentów ważniejszy jest jednak przebieg kliniczny schorzenia, a nie parametry angiograficzne. Ponieważ moc statystyczna randomizowanego badania klinicznego dotyczy tylko jego głównego punktu końcowego, skupimy się dalej tylko na takich próbach klinicznych z DES, w których analizowano kliniczne punkty końcowe [379]. Jak dotąd opublikowano wyniki tylko czterech kontrolowanych badań z randomizacją i głównymi punktami końcowymi o charakterze klinicznym oraz odpowiednio długim czasem obserwacji (Tabela XVI). Mimo pozytywnych wyników angiograficznych w badaniu DELIVER-I, nie osiągnięto w nim głównego punktu końcowego dla stentu z paklitaksellem bez nośnika polimerowego [380]. W badaniu TAXUS-IV [381] oraz TAXUS-VI [382] wykazano dużą poprawę rokowania klinicznego w wyniku stosowania paklitakselu uwalnianego z nośnika polimerowego (Tabela XVI). Tak więc nie wszystkie stenty uwalniające paklitaksel są równie skuteczne [384, 385]. Kolejny związek, sirolimus, poddany został próbom klinicznym jedynie w postaci uwalnianej z nośnika polimerowego, jak w badaniu SIRIUS ([385], Tabela XVI). Chociaż nie ma szans na całkowite uniknięcie restenoz przy użyciu DES możliwe jest zredukowanie częstości klinicznych i angiograficznych nawrotów zwężenia w okresie 9 mies. do znacznie poniżej 10% (Tabela XVI). Według danych pochodzących z rejestru RESEARCH [387], u typowych pacjentów spotykanych w codziennej praktyce, odsetek ponownych interwencji na naczyniach docelowych, podejmowanych

Tabela XVI. Prospektywne randomizowane badania kliniczne nad zastosowaniem stentów uwalniających leki antyproliferacyjne z parametrem klinicznym jako głównym punktem końcowym i odpowiednio długim czasem trwania (9 mies.)

	DELIVER – I		TAXUS – IV		SIRRUS		TAXUS-VI	
lek	paklitaksel		paklitaksel		sirolimus		paklitaksel	
nośnik polimerowy	nie		tak		tak		tak	
wartości referencyjne średnicy jako kryterium włączenia [mm]	2,5–4,0		2,5–3,75		2,5–3,5		2,5–3,75	
długość zmiany jako kryterium włączenia [mm]	# <25		10–28		15–30		18–40	
randomizowane grupy	kontrolna	DES	kontrolna	DES	kontrolna	DES	kontrolna	DES
liczba pacjentów	519	522	652	662	525	533	227	219
średnica referencyjna [mm]	2,77	2,85	2,75	2,75	2,81	2,78	2,77	2,81
długość zmian [mm]	11,1	11,7	13,4	13,4	14,4	14,4	20,3	20,9
RR (%) w segmencie	22,4	16,7	26,6	7,9a	36,3	8,9 ^a	35,7	12,4 ^a
LLL (mm) w stencie	0,98	0,81 ^a	0,92	0,39 ^a	1,0	0,17 ^a	0,99	0,39 ^a
TLR (%)	11,3	8,1	11,3	3,0a	16,6	4,1 ^a	18,9	6,8 ^a
TVR (%)	–	–	12,0	4,7a	19,2	6,4 ^a	19,4	9,1 ^a
TVF (%)	14,5	11,9	14,4	7,6a	21,0	8,6 ^a	22,0	16,0
zgony (%)	1,0	1,0	1,1	1,4	0,6	0,9	0,9	0,0
zawały serca (%)	1,0	1,2	3,7	3,5	3,2	2,8	1,3	1,4
MACE po 9 mies. (%)	13,3	10,3	15,0	8,5 ^a	18,9	7,1 ^a	22,5	16,4
osiągnięcie głównego punktu końcowego	nie (TVF)		tak (TVR)		tak (TVF)		tak (TVR)	

^aP <0,05 w porównaniu ze stentem niepowlekanym

RR – odsetek restenoz, LLL – późna utrata światła, TLR – rewaskularyzacja zmiany docelowej,

TVR – rewaskularyzacja naczynia docelowego, TVF – niewydolność naczynia docelowego

Tabela XVII. Efekty stosowania stentów uwalniających leki antyproliferacyjnych w zależności od średniej wartości średnicy naczynia referencyjnego

	SIRIUS			TAXUS-IV		
	mała ~2,3 mm	umiarkowana ~2,8 mm	duża ~3,3 mm	mała ~2,2 mm	umiarkowana ~2,7 mm	duża ~3,3 mm
odetek restenoz (RR)						
grupa kontrolna(%)	42,9	36,5	30,2	38,5	26,5	15,7
DES(%)	18,6 ^a	6,3 ^a	1,9 ^a	10,2 ^a	6,5 ^a	7,1
rewaskularyzacja zmiany docelowej (TLR)						
grupa kontrolna(%)	20,6	18,3	12,0	15,6	10,3	7,5
DES(%)	7,3 ^a	3,2 ^a	1,8 ^a	3,3 ^a	3,1 ^a	2,7 ^a

^aP <0,05 w porównaniu ze stentem niepowlekanym

z powodu klinicznie jawnej restenozy po implantacji DES uwalniających sirolimus, wyniósł w rocznej obserwacji 3,7%. Według danych ze szwajcarskiego rejestru, odsetek chorych bez MACE po 6–9 mies. wyniósł 95,6% [388]. W przypadku zmian zlokalizowanych w LAD, od-

setek ponownych rewaskularyzacji u pacjentów leczonych z użyciem stentu uwalniającego sirolimus były porównywalny z historycznymi już wynikami, uzyskiwanymi po chirurgicznej rewaskularyzacji jednego naczynia [389]. Pierwsze wyniki prospektywnego badania klinicz-

Tabela XVIII. Odsetek chorych z cukrzycą i skuteczność DES u pacjentów z cukrzycą w zależności od rodzaju terapii przeciwcukrzycowej

	SIRIUS		TAXUS-IV	
	Kontrola	DES	Kontrola	DES
pacjenci z cukrzycą (%)	28,2	24,6	25,0	23,4
pacjenci na lekach doustnych	19,6	17,9	16,7	15,7
pacjenci insulinozależni (%)	8,4	7,1	8,3	7,7
odsetek restenoz (%)				
wszyscy pacjenci z cukrzycą	50,5	17,6 ^a	34,5	6,4 ^a
pacjenci na lekach doustnych	50,7	12,3 ^a	29,7	5,8 ^a
pacjenci insulinozależni	50,0	35,0	42,9	7,7 ^a
rewaskularyzacja zmiany docelowej (%)				
wszyscy pacjenci z cukrzycą	22,9	7,2 ^a	16,0	5,2 ^a
pacjenci na lekach doustnych	23,8	4,4 ^a	17,4	4,8 ^a
pacjenci insulinozależni	20,8	13,9	13,0	5,9

^a $P < 0,05$ w porównaniu ze stentem niepowlekanym

nego, porównującego stenty Cypher i Taxus (TAXI) [390] potwierdzają, że doskonałe wyniki ich stosowania, udokumentowane we wcześniejszych próbach klinicznych o kluczowym znaczeniu, uda się powtórzyć w codziennej praktyce klinicznej. Wspomniane badanie, obejmujące jedynie 202 pacjentów, nie wykazało przewagi jednego rodzaju stentu nad drugim.

5.1. Średnica naczynia, zmiany znacznej długości, cukrzyca

W Tabeli XVII przedstawiono wyniki stosowania stentów Cypher w badaniu SIRIUS oraz Taxus w badaniu TAXUS-IV po analizie podgrup, uwzględniającej podział naczyń na 3 kategorie (tercyle) w zależności od ich średnicy.

Według danych pochodzących z badania TAXUS-VI, istotne zmniejszenie odsetka ponownej rewaskularyzacji docelowej zmiany z 29,7 do 5,0% uzyskano w przypadku naczyń o małej średnicy (<2,5 mm) [382]. Analiza podgrupy obejmującej 112 zmian u 91 pacjentów z rejestru RESEARCH leczonych stentami Cypher o średnicy 2,25 mm (wartość referencyjna średnicy naczynia 1,88±0,34 mm) wykazała, że późna utrata światła naczynia wynosi 0,07±0,48 mm, a odsetek restenoz 10,7% [391].

Innym znanym czynnikiem ryzyka restenozy jest cukrzyca [392]. Zarówno w badaniu SIRIUS, jak i TAXUS-VI, analiza wyników uzyskanych u wszystkich pacjentów z cukrzycą wykazała istotną redukcję odsetka restenoz (RR) oraz rewaskularyzacji docelowej zmiany (TVR, tabela XVIII).

Pomimo obiecujących wyników analizy podgrup w badaniu SIRIUS, częstość powtórnej interwencji u pacjentów z cukrzycą w porównaniu z chorymi bez cukrzycy wykazuje tendencję wzrostową. Szczególnie dotyczy

to osób leczonych insuliną [393]. W badaniu TAXUS-VI u chorych z cukrzycą i zmianami znacznej długości zaobserwowano znaczącą redukcję odsetka rewaskularyzacji zmian docelowych: z 22,0% do 2,6%, [382].

5.2. Zakrzepica w stencie typu DES

Jak wynika z dotychczasowych badań z randomizacją, zakrzepica w stencie nie stanowi istotnego problemu klinicznego u chorych po implantacji DES. Oprócz ASA stosowano w nich bowiem kłopidogrel, przy czym czas leczenia w poszczególnych próbach klinicznych był różny i wynosił 2 mies. (E-SIRIUS [394]), 3 mies. (SIRIUS) lub 6 mies. w kolejnych badaniach z serii TAXUS. Częstość występowania zakrzepicy w stencie wg danych z badania DELIVER-I po roku obserwacji wyniosła 0,4%, zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej. Z kolei w badaniu SIRIUS po 9 mies. zakrzepica wystąpiła u 0,4% pacjentów z DES i 0,8% z grupy kontrolnej. W badaniu E-SIRIUS, wśród pacjentów ze stentem uwalniającym sirolimus odnotowano 2 przypadki (1,1%) podostrej zakrzepicy w stencie z wikłającym ją zawałem serca, natomiast nie zaobserwowano przypadków podostrej ani ostrej zakrzepicy w grupie kontrolnej. W grupie chorych objętych programem TAXUS-IV, w ciągu 9 mies. obserwacji zakrzepica w stencie wystąpiła u 0,6% pacjentów z implantowanym DES oraz u 0,8% chorych z grupy kontrolnej. W zmianach o znacznej długości (oraz w więcej niż 50% zmian złożonych) ocenianych w TAXUS-VI, po 300 dniach obserwacji zakrzepica w stencie wystąpiła u 1,3% chorych z grupy badanej oraz u 0,5% pacjentów z DES. W żadnej z obu grup nie zaobserwowano zakrzepicy pomiędzy 31. a 300. dniem obserwacji [382].

Tabela XIX. Zalecenia do stosowania DES w zmianach *de novo* w natywnych tętnicach wieńcowych

Stent uwalniający lek antyproliferacyjny (DES)	Wskazania	Klasy zaleceń i gradacja dowodów naukowych	Badania z randomizacją stanowiące dowód naukowy klasy A lub B
Cypher	zmiana <i>de novo</i> w naczyniu wieńcowym zgodnie z kryteriami włączenia	I B	SIRIUS
Taxus	zmiana <i>de novo</i> w naczyniu wieńcowym zgodnie z kryteriami włączenia	I B	TAXUS – IV
Taxus	zmiana <i>de novo</i> znacznej długości w naczyniu wieńcowym zgodnie z kryteriami włączenia	I B	TAXUS -VI

Dysponujemy obecnie wynikami jedynie trzech randomizowanych badań klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, z klinicznymi głównymi punktami końcowymi i odpowiednio długim czasem obserwacji.

Główne kliniczne kryteria włączenia do badań SIRIUS, TAXUS-IV oraz TAXUS-VI były podobne: stabilna lub niestabilna dławica lub udokumentowane niedokrwienie. Wymagany stopień zwężenia światła naczyń wieńcowych wynosił <100% i >50%. Wartości referencyjne średnicy i długości zmiany w badaniu SIRIUS wynosiły odpowiednio 2,5–3,5 mm i 15–30 mm. Jako wartości referencyjne średnicy w badaniach TAXUS IV i VI przyjęto 2,5–3,75 mm. Długość zmian w badaniach TAXUS IV wynosiła 10–28 mm, natomiast w TAXUS VI 18–40 mm. Przyjęte wspólne kryteria wykluczające obejmowały: ostry zawał serca lub stan po zawale serca z utrzymującym się podwyższeniem stężenia CK/CK-MB, zmiany w obrębie rozdwojenia lub odejścia naczyń, niezabezpieczone zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej, widoczna skrzeplina, kręty przebieg naczynia i/lub zwapnienia.

Z drugiej strony – całkowite wygojenie miejsca implantacji DES może teoretycznie trwać 2 lata. Istotna rola prowadzonych rejestrów polega na sprawdzeniu, czy wyniki pochodzące z kontrolowanych badań klinicznych znajdują odzwierciedlenie w codziennej praktyce klinicznej. Przedwczesne odstawienie leków z grupy pochodnych tienopyridyny silnie korelowało z wystąpieniem zakrzepicy w stencie [395].

Stosowanie klopidogrelu przez 6–12 mies. po implantacji DES Zalecenie klasy I, poziom C

Ostrożności wymaga stosowanie DES u pacjentów, co do których można przypuszczać, że długotrwałe leczenie klopidogrelem będzie niemożliwe (np. osoby zakwalifikowane do rozległych zabiegów pozasercowych w niedalekiej przyszłości [396]). U takich chorych prawdopodobnie bezpieczniejsze jest stosowanie klasycznych stentów.

5.3. Wskazania do implantacji DES

Obawy o prawne konsekwencje stosowania bądź nie stentów uwalniających leki antyproliferacyjne są bezpodstawne [397]. Nie wolno podejmować decyzji o implantacji DES wyłącznie z obawy przed ewentualnymi roszczeniami [397].

Istnieją dwie alternatywne metody ustalenia zaleceń co do stosowania DES: pierwsza opiera się na analizie opłacalności leczenia [398], druga bazuje na kryteriach włączenia/wykluczenia stosowanych w kluczowych kontrolowanych badaniach z randomizacją. Według przyjętej gradacji dowodów naukowych, jedynie w odniesieniu do stentów Cypher i Taxus możliwe jest nadanie zaleceniom klasy I, poziomu B, w oparciu

o odpowiednie kryteria z badania SIRIUS, TAXUS-IV i TAXUS-VI (Tabela XIX).

Rekomendacje brytyjskiego Instytutu NICE (NHS) dotyczące stosowania DES są następujące [399]: Implantacja stentów Cypher (uwalniających sirolimus) albo Taxus (uwalniających paklitaksel) zalecana jest u chorych z objawową CAD, u których średnica rewerskularyzowanego naczynia wieńcowego wynosi <3 mm (wymiar wewnętrzny) lub długość zmiany przekracza 15 mm. Powyższe zalecenie nie dotyczy chorych po zawale serca przeżytych w ciągu poprzedzających 24 godz. oraz pacjentów, u których w koronarografii obecne są wykładniki zakrzepu w naczyniu docelowym [399]. Niemniej jednak DES stosowano już w leczeniu pacjentów z dławicą niestabilną i ostrym zawałem serca [400].

Wszystkie poniższe sytuacje kliniczne, zwłaszcza w przypadkach zwiększonego ryzyka restenozy [401–403] wymagają dalszych analiz w celu sformułowania zaleceń postępowania opartych na dowodach naukowych (na tym etapie zalecenia klasy IIa, poziom C):

- zmiany w naczyniach małego kalibru,
- przewlekła niedrożność,
- zmiany zlokalizowane na rozdwojeniu naczyń lub ostialnie,
- zwężenia pomostów naczyniowych,
- cukrzyca typu 1,
- choroba wielonaczyniowa,
- niezabezpieczone zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej,
- restenoza w obrębie stentu.

Chociaż nie przeprowadzono jeszcze odpowiednich randomizowanych badań klinicznych wydaje się, że bezpośrednia implantacja (tj. bez wstępnego poszerze-

nia) stentów Cypher i Taxus jest procedurą skuteczną i bezpieczną [404].

Zastosowanie stentów uwalniających leki antyproliferacyjne pozwoli zredukować koszty opieki zdrowotnej, o ile zmniejszą one liczbę pacjentów wymagających rewaskularyzacji chirurgicznej; dotyczy to zwłaszcza chorych z chorobą wielonaczyniową i/lub z cukrzycą.

Podsumowując, tylko w przypadku dwóch typów stentów uwalniających leki antyproliferacyjne, prospektywne randomizowane badania z głównymi klinicznymi punktami końcowymi oceny wykazały znaczące korzyści z ich stosowania. Są to uwalniające sirolimus stenty Cypher oraz paclitaxel Taxus.

Poparte dowodami naukowymi rekomendacje dotyczące stosowania stentów uwalniających leki antyproliferacyjne muszą opierać się na kryteriach włączenia do badań SIRIUS, TAXUS-IV i TAXUS-VI. Wskaźnik ponownej rewaskularyzacji naczynia docelowego (TVR) u pacjentów w powyższych badaniach nie przekraczał dziesięciu. Zachęcające są wyniki analiz podgrup obejmujących pacjentów z cukrzycą i ze zmianami w naczyniach mniejszego kalibru. Mimo że dane z rejestrów dotyczące częstości restenoz w stencie są obiecujące, niezbędne jest przeprowadzenie badań klinicznych z randomizacją w celu otrzymania dowodów naukowych o wyższym stopniu wiarygodności. To samo dotyczy różnych typów morfologicznych zmian, gdzie ryzyko restenozy w stencie jest wysokie (przewlekła niedrożność, zmiany zlokalizowane na rozdwojeniu naczyń lub ostialnie, zwężenia pomostów naczyniowych, choroba wielonaczyniowa, niezabezpieczone zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej).

W celu uniknięcia rozwoju późnej zakrzepicy w stencie obligatoryjne jest stosowanie klopidogrelu (łącznie z ASA) przez dłuższy czas (co najmniej 6 mies.). W związku z tym stentów uwalniających leki antyproliferacyjne nie powinni otrzymywać pacjenci mający być poddany dużym, pilnym bądź planowym pozasercowym zabiegom chirurgicznym. U tych chorych bezpieczniejszym rozwiązaniem jest prawdopodobnie zastosowanie klasycznych stentów. Zarówno lekarze, jak i pacjenci muszą mieć świadomość, że leczenia klopidogrelem nie należy przerywać zbyt wcześnie, nawet gdy konieczne

jest przeprowadzenie drobnych zabiegów np. stomatologicznych.

Piśmiennictwo

1. Priori SG, Klein W, Bassand JP. Medical Practice Guidelines. Separating science from economics. *Eur Heart J* 2003; 24: 1962-4.
2. Bassand JR. Improving the quality and dissemination of guidelines: the quest for the Holy Grail. *Eur Heart J* 2000; 21: 1289-90.
3. Togni M, Balmer F, Pfiffner D, et al. Percutaneous coronary interventions in Europe 1992-2001. *Eur Heart J* 2004; 25: 1208-13.
4. Committee for Practice Guidelines (CPG). European Society of Cardiology: Recommendations for Task Force Creation and Report Production. A document for Task Force members and expert panels responsible for the creation and production of Guidelines and Expert Consensus Documents. <http://www.escardio.org> (2003).
5. Smith SC Jr, Dove JT, Jacobs AK, et al. ACC/AHA guidelines of percutaneous coronary interventions (revision of the 1993 PTCA guidelines) – executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty). *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 2215-39.
6. Parisi AF, Folland ED, Hartigan P. A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single-vessel coronary artery disease. Veterans Affairs ACME Investigators. *N Engl J Med* 1992; 326: 10-6.
7. Hartigan PM, Giacomini JC, Folland ED, et al. Two- to three-year follow-up of patients with single-vessel coronary artery disease randomized to PTCA or medical therapy (results of a VA cooperative study). Veterans Affairs Cooperative Studies Program ACME Investigators. *Angioplasty Compared to Medicine. Am J Cardiol* 1998; 82: 1445-50.
8. Pepine CJ, Geller NL, Knatterud GL, et al. The Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study: design of a randomized clinical trial, baseline data and implications for a long-term outcome trial. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1-10.
9. Davies RF, Goldberg AD, Forman S, et al. The Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study: design of a randomized clinical trial, baseline data and implications for a long-term outcome trial. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1-10.
10. Pitt B, Waters D, Brown WV, et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 70-6.
11. Amoroso G, Van Boven AJ, Crijns HJ. Drug therapy or coronary angioplasty for the treatment of coronary artery disease: new insights. *Am Heart J* 2001; 141 (2 Suppl): S22-5.
12. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. RITA-2 trial participants. *Lancet* 1997; 350: 461-8.
13. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical treatment for non-acute coronary heart disease: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2000; 321: 73-7.
14. Pfisterer M. Long-term outcome in elderly patients with chronic angina managed invasively versus by optimized medical therapy: four-year follow-up of the randomized Trial of

- Invasive versus Medical therapy in Elderly patients (TIME). *Circulation* 2004; 110: 1213-8.
15. Claude J, Schindler C, Kuster GM, et al. Cost-effectiveness of invasive versus medical management of elderly patients with chronic symptomatic coronary artery disease. Findings of the randomized trial of invasive versus medical therapy in elderly patients with chronic angina (TIME). *Eur Heart J* 2004; 25: 2195-203.
 16. Hoffman SN, TenBrook JA, Wolf MP et al. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing coronary artery bypass graft with percutaneous transluminal coronary angioplasty: one- to eight-year outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1293-304.
 17. Rubartelli P, Verna E, Niccoli L, et al. Coronary stent implantation is superior to balloon angioplasty for chronic coronary occlusions: six-year clinical follow-up of the GISSOC trial. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1488-92.
 18. Rahel BM, Suttrop MJ, Laarman GJ, et al. Primary stenting of occluded native coronary arteries: final results of the Primary Stenting of Occluded Native Coronary Arteries (PRISON) study. *Am Heart J* 2004; 147: e22.
 19. Sievert H, Rohde S, Utech A, et al. Stent or angioplasty after recanalization of chronic coronary occlusions? (The SARECCO Trial). *Am J Cardiol* 1999; 84: 386-90.
 20. Sirnes PA, Golf S, Myreng Y, et al. Stenting in Chronic Coronary Occlusion (SICCO): a randomized, controlled trial of adding stent implantation after successful angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1444-51.
 21. Höher M, Wöhrte J, Grebe OC, et al. A randomized trial of elective stenting after balloon recanalization of chronic total occlusions. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 722-9.
 22. Lotan C, Rozenman Y, Hendler A, et al. Stents in total occlusion for restenosis prevention. The multicentre randomized STOP study. The Israeli Working Group for Interventional Cardiology. *Eur Heart J* 2000; 21: 1960-6.
 23. Bulier CE, Dzavik V, Carere RG, et al. Primary stenting versus balloon angioplasty in occluded coronary arteries. The Total Occlusion Study of Canada (TOSCA). *Circulation* 1999; 100: 236-42.
 24. Werner GS, Krack A, Schwarz G, et al. Prevention of lesion recurrence in chronic total coronary occlusions by paclitaxel-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 2301-6.
 25. Hoye A, Tanabe K, Lemos P, et al. Significant reduction in restenosis after the use of sirolimus-eluting stents in the treatment of chronic total occlusions. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1954-8.
 26. Morrison DA, Sethi G, Sacks J, et al. A multicentre, randomized trial of percutaneous coronary intervention versus bypass surgery in high-risk unstable angina patients. The AWESOME (Veterans Affairs Cooperative Study #385, angina with extremely serious operative mortality evaluation) investigators from the Cooperative Studies Program of the Department of Veterans Affairs. *Control Clin Trials* 1999; 20: 601-19.
 27. Morrison DA, Sethi G, Sacks J, et al. Percutaneous coronary intervention versus repeat bypass surgery for patients with medically refractory myocardial ischemia: AWESOME randomized trial and registry experience with post-CABG patients. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1951-4.
 28. Sedtis SP, Ramanathan KB, Morrison DA, et al. Outcome of percutaneous coronary intervention versus coronary bypass grafting for patients with low left ventricular ejection fractions, unstable angina pectoris, and risk factors for adverse outcomes with bypass (the AWESOME Randomized Trial and Registry). *Am J Cardiol* 2004; 94: 118-20.
 29. Brener SJ, Lytle BW, Casserly IP, et al. Propensity analysis of long-term survival after surgical or percutaneous revascularization in patients with multivessel coronary artery disease and high-risk features. *Circulation* 2004; 109: 2290-5.
 30. Hlatky MA, Boothroyd DB, Metsop KA, et al. Medical costs and quality of life 10 to 12 years after randomization to angioplasty or bypass surgery for multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2004; 110: 1960-6.
 31. Ijsselmuiden AJ, Ezechiels J, Westendorp IC, et al. Complete versus culprit vessel percutaneous coronary intervention in multivessel disease: a randomized comparison. *Am Heart J* 2004; 148: 467-74.
 32. Serruys PW, Unger F, Sousa JE, et al. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med* 2001; 344: 1117-24.
 33. Legrand VM, Serruys PW, Unger F, et al. Three-year outcome after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease. *Circulation* 2004; 109: 1114-20.
 34. Botman KJ, Pijls NH, Bech JW, et al. Percutaneous coronary intervention or bypass surgery in multivessel disease? A tailored approach based on coronary pressure measurement. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 63: 184-91.
 35. Lopez JJ, Ho KK, Stoler RC, et al. Percutaneous treatment of protected and unprotected left main coronary stenoses with new devices: immediate angiographic results and intermediate-term follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 345-52.
 36. Kelley MP, Klugherz BD, Hashemi SM, et al. One-year clinical outcomes of protected and unprotected left main coronary artery stenting. *Eur Heart J* 2003; 24: 1554-9.
 37. Arampatzis CA, Lemos PA, Tanabe K, et al. Effectiveness of sirolimus-eluting stent for treatment of left main coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003; 92: 327-9.
 38. de Lezo JS, Medina A, Pan M, et al. Rapamycin-eluting stents for the treatment of unprotected left main coronary disease. *Am Heart J* 2004; 148: 481-5.
 39. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331: 489-95.
 40. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1994; 331: 496-501.
 41. Erbel R, Haude M, Hopp HW, et al. Coronary-artery stenting compared with balloon angioplasty for restenosis after initial balloon angioplasty. Restenosis Stent Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 1672-8.
 42. Versaci F, Gaspardone A, Tomai F, et al. A comparison of coronary-artery stenting with angioplasty for isolated stenosis of the proximal left anterior descending coronary artery. *N Engl J Med* 1997; 336: 817-22.
 43. Serruys PW, van Hout B, Bonnier H, et al. Randomised comparison of implantation of heparin-coated stents with

- balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (Benestent II). *Lancet* 1998; 352: 673-81.
44. Betriu A, Masotti M, Serra A, et al. Randomized comparison of coronary stent implantation and balloon angioplasty in the treatment of de novo coronary artery lesions (START): a four-year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1498-506.
 45. Al Suwaidi J, Berger PB, Holmes DR Jr. Coronary artery stents. *JAMA* 2000; 284: 1828-36.
 46. Brophy JM, Belisle P, Joseph L. Evidence for use of coronary stents. A hierarchical bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 138: 777-86.
 47. Nordmann AJ, Hengstler P, Leimenstoll BM, et al. Clinical outcomes of stents versus balloon angioplasty in non-acute coronary artery disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2004; 25: 69-80.
 48. Al Suwaidi J, Holmes DR Jr, Salam AM, et al. Impact of coronary artery stents on mortality and nonfatal myocardial infarction: meta-analysis of randomized trials comparing a strategy of routine stenting with that of balloon angioplasty. *Am Heart J* 2004; 147: 815-22.
 49. Moreno R, Fernandez C, Alfonso F, et al. Coronary stenting versus balloon angioplasty in small vessels: a meta-analysis from 11 randomized studies. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1964-72.
 50. Savage MP, Douglas JS Jr, Fischman DL, et al. Stent placement compared with balloon angioplasty for obstructed coronary bypass grafts. Saphenous Vein De Novo Trial Investigators. *N Engl J Med* 1997; 337: 740-7.
 51. Hanekamp CE, Kooten JJ, Den Heijer P, et al. Randomized study to compare balloon angioplasty and elective stent implantation in venous bypass grafts: the Venestent study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; 60: 452-7.
 52. Cutlip DE, Chhabra AG, Baim DS, et al. Beyond restenosis: five-year clinical outcomes from second-generation coronary stent trials. *Circulation* 2004; 110: 1226-30.
 53. Versaci F, Gaspardone A, Tomai F, et al. A comparison of coronary artery stenting with angioplasty for isolated stenosis of the proximal left anterior descending coronary artery: five year clinical follow up. *Heart* 2004; 90: 672-5.
 54. Mandadi VR, DeVoe MC, Ambrose JA, et al. Predictors of troponin elevation after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2004; 93: 747-50.
 55. Ricciardi MJ, Davidson CJ, Gubernikoff G, et al. Troponin I elevation and cardiac events after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2003; 145: 522-8.
 56. Kini AS, Lee P, Marmur JD, et al. Correlation of postpercutaneous coronary intervention creatine kinase-MB and troponin I elevation in predicting mid-term mortality. *Am J Cardiol* 2004; 93: 18-23.
 57. Fuchs S, Kornowski R, Mehran R, et al. Prognostic value of cardiac troponin-I levels following catheter-based coronary interventions. *Am J Cardiol* 2000; 85: 1077-82.
 58. Wu AH, Boden WE, McKay RG. Long-term follow-up of patients with increased cardiac troponin concentrations following percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2002; 89: 1300-2.
 59. Natarajan MK, Kreatsoulas C, Velianou JL, et al. Incidence, predictors, and clinical significance of troponin-I elevation without creatine kinase elevation following percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol* 2004; 93: 750-3.
 60. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002; 23: 1809-40.
 61. Thamyrajah J, De Belder MA. Management of non ST-segment elevation acute coronary syndromes-continuing the search for the bad guys. *Eur Heart J* 2003; 24: 490-3.
 62. Brener SJ, Ellis SG, Schneider J, et al. Abciximab-facilitated percutaneous coronary intervention and long-term survival-a prospective single-center registry. *Eur Heart J* 2003; 24: 630-8.
 63. McKay RG. "Ischemia-guided" versus "early invasive" strategies in the management of acute coronary syndrome/non-ST-segment elevation myocardial infarction: the interventionalist's perspective. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41 (4 Suppl S): 96S-102S.
 64. Antman EM, Cohen M, Bernink 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: 835-42.
 65. Garcia S, Canoniero M, Peter A, et al. Correlation of TIMI risk score with angiographic severity and extent of coronary artery disease in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2004; 93: 813-6.
 66. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. *Circulation* 2000; 101: 2557-67.
 67. Cannon CR. Evidence-based risk stratification to target therapies in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 106: 1588-91.
 68. Mukherjee D, Gurm H, Tang WH, et al. Outcome of acute myocardial infarction in patients with prior coronary artery bypass grafting treated with combination reduced fibrinolytic therapy and abciximab. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1198-203.
 69. Wu AH, Parsons L, Every NR, et al. Hospital outcomes in patients presenting with congestive heart failure complicating acute myocardial infarction: a report from the Second National Registry of Myocardial Infarction (NORMI-2). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1389-94.
 70. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345: 1014-21.
 71. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, et al. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes. simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. *Circulation* 2002; 105: 1760-3.
 72. Khot UN, Jia G, Moliterno DJ, et al. Prognostic importance of physical examination for heart failure in non-ST-elevation acute coronary syndromes: the enduring value of Killip classification. *JAMA* 2003; 290: 2174-81.
 73. Steg PG, Dabbous OH, Feldman U, et al. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes. Observations from the global registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation* 2004; 109: 494-9.
 74. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996; 335: 1342-9.
 75. Okamoto K, Takano M, Sakai S, et al. Elevated troponin T

- levels and lesion characteristics in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2004; 109: 465-70.
76. Heeschen C, Hamm CW, Goldmann B, et al. Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. PRISM Study Investigators. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management. *Lancet* 1999; 354: 1757-62.
77. De Servi S, Cavallini C, Dellavalle A, et al. Non-ST-elevation acute coronary syndrome in the elderly: treatment strategies and 30-day outcome. *Am Heart J* 2004; 147: 830-6.
78. Jernberg T, James S, Lindahl B, et al. Natriuretic peptides in unstable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2004; 25: 1486-93.
79. Bazzino O, Fuselli JJ, Botto F, et al. Relative value of N-terminal probrain natriuretic peptide, TIMI risk score, ACC/AHA prognostic classification and other risk markers in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2004; 25: 859-66.
80. Gibson CM, Dumaine RL, Gelfand EV, et al. Association of glomerular filtration rate on presentation with subsequent mortality in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome; observations in 13,307 patients in five TIMI trials. *Eur Heart J* 2004; 25: 1998-2005.
81. Bach RG, Cannon CP, Weintraub WS, et al. The effect of routine, early invasive management on outcome for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med* 2004; 141: 186-95.
82. Fox KA, Goodman SG, Anderson FA Jr, et al. From guidelines to clinical practice: the impact of hospital and geographical characteristics on temporal trends in the management of acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2003; 24: 1414-24.
83. Bhatt DL, Roe MT, Peterson ED, et al. Utilization of early invasive management strategies for high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *JAMA* 2004; 292: 2096-2104.
84. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB Trial. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. *Circulation* 1994; 89: 1545-1556.
85. McCullough PA, O'Neill WW, Graham M, et al. A prospective randomized trial of triage angiography in acute coronary syndromes ineligible for thrombolytic therapy. Results of the medicine versus angiography in thrombolytic exclusion (MATE) trial. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 596-605.
86. Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, et al. Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital (VANQWISH) Trial Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338: 1785-1792.
87. Ottervanger JP, Armstrong P, Barnathan ES, et al. Association of revascularisation with low mortality in non-ST elevation acute coronary syndrome, a report from GUSTO IV-ACS. *Eur Heart J* 2004; 25: 1494-1501.
88. Michalis LK, Stroumbis CS, Pappas K, et al. Treatment of refractory unstable angina in geographically isolated areas without cardiac surgery. Invasive versus conservative strategy (TRUCS study). *Eur Heart J* 2000; 21: 1954-1959.
89. Spacek R, Widimsky P, Straka Z, et al. Value of first day angiography/angioplasty in evolving Non-ST segment elevation myocardial infarction: an open multicentre randomized trial. The VINO Study. *Eur Heart J* 2002; 23: 230-238.
90. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. *Lancet* 1999; 354: 708-715.
91. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001; 344: 1879-1887.
92. Fox KA, Poole-Watson PA, Henderson RA, et al. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. Randomized Intervention Trial of unstable Angina. *Lancet* 2002; 360: 743-751.
93. Clayton TC, Pocock SJ, Henderson RA, et al. Do men benefit more than women from an interventional strategy in patients with unstable angina or non-ST elevation myocardial infarction? The impact of gender in the RITA 3 trial. *Eur Heart J* 2004; 25: 1641-1650.
94. Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, et al. Evaluation of prolonged anti-thrombotic pre-treatment ('cooling off' strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 1593-1599.
95. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24: 28-66.
96. Anderson HV, Shaw RE, Brindis RG, et al. A contemporary overview of percutaneous coronary interventions. The American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry (ACC-NCDR). *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1096-1103.
97. Vakili BA, Kaplan R, Brown DL. Volume-outcome relation for physicians and hospitals performing angioplasty for acute myocardial infarction in New York state. *Circulation* 2001; 104: 2171-2176.
98. Zijlstra F. Does it matter where you go with an acute myocardial infarction? *Eur Heart J* 2001; 22: 1764-1766.
99. Canto JG, Every NR, Magid DJ, et al. The volume of primary angioplasty procedures and survival after acute myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 1573-1580.
100. Thiemann DR, Coresh J, Oetgen WJ, et al. The association between hospital volume and survival after acute myocardial infarction in elderly patients. *N Engl J Med* 1999; 340: 1640-1648.
101. Zahn R, Schiele R, Schneider S, et al. Decreasing hospital mortality between 1994 and 1998 in patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty but not in patients treated with intravenous thrombolysis. Results from the pooled data of the Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction (MITRA) Registry and the Myocardial Infarction Registry (MIR). *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2064-71.
102. Chen E, Canto J, Parsons L, et al. Relation between hospital intra-aortic balloon counterpulsation volume and mortality in

- acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Circulation* 2003; 108: 951-7.
103. Epstein AJ, Rathore SS, Volpp KG, et al. Hospital percutaneous coronary intervention volume and patient mortality, 1998 to 2000: does the evidence support current procedure volume minimums? *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1755-62.
 104. Magid DJ, Calonge BN, Rumsfeld JS, et al. National Registry of Myocardial Infarction 2 and 3 Investigators. Relation between hospital primary angioplasty volume and mortality for patients with acute MI treated with primary angioplasty vs thrombolytic therapy. *JAMA* 2000; 284: 3131-8.
 105. Corpus RA, House JA, Marso SP, et al. Multivessel percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease and acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2004; 148: 493-500.
 106. Mehta RH, Montoye CK, Gallogly M, et al. GAP Steering Committee of the American College of Cardiology. Improving quality of care for acute myocardial infarction: The Guidelines Applied in Practice (GAP) Initiative. *JAMA* 2002; 287: 1269-76.
 107. Henriques JP, Haasdijk AP, Zijlstra F, et al. Myocardial Infarction Study Group. Outcome of primary angioplasty for acute myocardial infarction during routine duty hours versus during off-hours. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2138-42.
 108. Sadeghi HM, Grines CL, Chandra HR, et al. Magnitude and impact of treatment delays on weeknights and weekends in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction (the cadillac trial). *Am J Cardiol* 2004; 94: 637-40, A9.
 109. Rentrop P, Blanke H, Wiegand V, et al. Recanalization by catheter of the occluded artery after acute myocardial infarction (transluminal recanalization). *Dtsch Med Wochenschr* 1979; 104: 1401-5.
 110. Gruntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet* 1978; 1: 263.
 111. Tamis-Holland JE, Palazzo A, Stebbins AL, et al. GUSTO II-B Angioplasty Substudy Investigators. Benefits of direct angioplasty for women and men with acute myocardial infarction: results of the Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries in Acute Coronary Syndromes Angioplasty (GUSTO II-B) Angioplasty Substudy. *Am Heart J* 2004; 147: 133-9.
 112. Goldenberg I, Matetzky S, Halkin A, et al. Primary angioplasty with routine stenting compared with thrombolytic therapy in elderly patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2003; 145: 862-7.
 113. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; 361: 13-20.
 114. Zijlstra F, Hoorntje JC, de Boer MJ, et al. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999; 341: 1413-9.
 115. Nunn CM, O'Neill WW, Rothbaum D, et al. Long-term outcome after primary angioplasty: report from the primary angioplasty in myocardial infarction (PAMI-I) trial. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 640-6.
 116. Grines CL, Serruys P, O'Neill WW. Fibrinolytic therapy: is it a treatment of the past? *Circulation* 2003; 107: 2538-42.
 117. Grines CL, Browne KF, Marco J, et al. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med* 1993; 328: 673-9.
 118. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy Investigators. *N Engl J Med* 1997; 336: 1621-8.
 119. Aversano T, Aversano LT, Passamani E, et al. Atlantic Cardiovascular Patient Outcomes Research Team (C-PORT). Thrombolytic therapy vs primary percutaneous coronary intervention for myocardial infarction in patients presenting to hospitals without on-site cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: 1943-51.
 120. Widimsky P, Groch L, Zelizko M, et al. Multicentre randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs immediate thrombolysis vs combined strategy for patients with acute myocardial infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory. The PRAGUE study. *Eur Heart J* 2000; 21: 823-31.
 121. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, et al. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial-PRAGUE-2. *Eur Heart J* 2003; 24: 94-104.
 122. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 349: 733-742.
 123. Cragg DR, Friedman HZ, Bonema JD, et al. Outcome of patients with acute myocardial infarction who are ineligible for thrombolytic therapy. *Ann Intern Med* 1991; 115: 173-7.
 124. Brodie BR, Weintraub RA, Stuckey TD, et al. Outcomes of direct coronary angioplasty for acute myocardial infarction in candidates and non-candidates for thrombolytic therapy. *Am J Cardiol* 1991; 67: 7-12.
 125. Zijlstra F, van't Hof AW, Liem AL, et al. Transferring patients for primary angioplasty: a retrospective analysis of 104 selected high risk patients with acute myocardial infarction. *Heart* 1997; 78: 333-6.
 126. Vermeer F, Oude Ophuis AJ, vd Berg EJ, et al. Prospective randomised comparison between thrombolysis, rescue PTCA, and primary PTCA in patients with extensive myocardial infarction admitted to a hospital without PTCA facilities: a safety and feasibility study. *Heart* 1999; 82: 426-31.
 127. Grines CL, Westerhausen DR Jr, Grines LL, et al. A randomized trial of transfer for primary angioplasty versus on-site thrombolysis in patients with high-risk myocardial infarction: the Air Primary Angioplasty in Myocardial Infarction study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1713-9.
 128. Schömig A, Ndrepepa G, Mehilli J, et al. Therapy-dependent influence of time-to-treatment interval on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction treated with coronary artery stenting or thrombolysis. *Circulation* 2003; 108: 1084-8.
 129. Zahn R, Schiele R, Gitt AK, et al. Impact of prehospital delay on mortality in patients with acute myocardial infarction treated

- with primary angioplasty and intravenous thrombolysis. *Am Heart J* 2001; 142: 105-11.
130. Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, et al. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet* 2002; 360: 825-9.
 131. Danchin N, Blanchard D, Steg PG, et al. Impact of prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction on 1-year outcome: results from the French Nationwide USIC 2000 Registry. *Circulation* 2004; 110: 1909-15.
 132. Zijlstra F, Patel A, Jones M, et al. Clinical characteristics and outcome of patients with early (<2 h), intermediate (2-4 h) and late (>4 h) presentation treated by primary coronary angioplasty or thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2002; 23: 550-7.
 133. Bertrand ME, McFadden EP. Late is perhaps not too late for primary PCI in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2002; 23: 1146-8.
 134. Dalby M, Bouzamondo A, Lechat P, et al. Transfer for primary angioplasty versus immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Circulation* 2003 14; 108: 1809-14.
 135. Zijlstra F. Angioplasty vs thrombolysis for acute myocardial infarction: a quantitative overview of the effects of interhospital transportation. *Eur Heart J* 2003; 24: 21-3.
 136. Wharton TP Jr, Grines LL, Turco MA, et al. Primary angioplasty in acute myocardial infarction at hospitals with no surgery on-site (the PAMI-No SOS study) versus transfer to surgical centers for primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1943-50.
 137. Wennberg DE, Lucas FL, Siewers AE, et al. Outcomes of percutaneous coronary interventions performed at centers without and with onsite coronary artery bypass graft surgery. *JAMA* 2004; 292: 1961-8.
 138. Loubeyre C, Morice MC, Lefevre T, et al. A randomized comparison of direct stenting with conventional stent implantation in selected patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 15-21.
 139. Suryapranata H, van't Hof AW, Hoorntje JC, et al. Randomized comparison of coronary stenting with balloon angioplasty in selected patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 2502-2505.
 140. Grines CL, Cox DA, Stone GW, et al. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 1949-56.
 141. Stone GW, Grines CL, Cox DA, et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 346: 957-66.
 142. Herrmann HC, Moliterno DJ, Ohman EM, et al. Facilitation of early percutaneous coronary intervention after reteplase with or without abciximab in acute myocardial infarction: results from the SPEED (GUSTO-4 Pilot) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1489-96.
 143. Ross AM, Coyne KS, Reiner JS, et al. A randomized trial comparing primary angioplasty with a strategy of short-acting thrombolysis and immediate planned rescue angioplasty in acute myocardial infarction: the PACT trial. PACT investigators. Plasminogen-activator Angioplasty Compatibility Trial. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1954-62.
 144. Kastrati A, Mehilli J, Schlotterbeck K, et al. Early administration of reteplase plus abciximab vs abciximab alone in patients with acute myocardial infarction referred for percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 947-54.
 145. Topol EJ, GUSTO V Investigators. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1905-14.
 146. Ellis SG, Armstrong P, Betriu A, et al. Facilitated percutaneous coronary intervention versus primary percutaneous coronary intervention: design and rationale of the Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events (FINESSE) trial. *Am Heart J* 2004; 147: E16.
 147. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001; 344: 1895-903.
 148. van't Hof AW, Ernst N, de Boer MJ, et al. Facilitation of primary coronary angioplasty by early start of a glycoprotein 2b/3a inhibitor: results of the ongoing tirofiban in myocardial infarction evaluation (On-TIME) trial. *Eur Heart J* 2004; 25: 837-46.
 149. Lee DP, Herity NA, Hiatt BL, et al. Adjunctive platelet glycoprotein Ib/IIa receptor inhibition with tirofiban before primary angioplasty improves angiographic outcomes: results of the Tirofiban Given in the Emergency Room before Primary Angioplasty (TIGER-PA) pilot trial. *Circulation* 2003; 107: 1497-1501.
 150. Gyöngyösi M, Domanovits H, Benzer W, et al. Use of abciximab prior to primary angioplasty in STEMI results in early recanalization of the infarct-related artery and improved myocardial tissue reperfusion – results of the Austrian multi-centre randomized ReoPro-BRIDGING Study. *Eur Heart J* 2004; 25: 2125-33.
 151. Montalescot G, Borentain M, Payot L, et al. Early vs late administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in primary percutaneous coronary intervention of acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2004; 292: 362-6.
 152. Ellis SG, da Silva ER, Heyndrickx G, et al. Randomized comparison of rescue angioplasty with conservative management of patients with early failure of thrombolysis for acute anterior myocardial infarction. *Circulation* 1994; 90: 2280-2284.
 153. Ellis SG, Da Silva ER, Spaulding CM, et al. Review of immediate angioplasty after fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: insights from the RESCUE I, RESCUE II, and other contemporary clinical experiences. *Am Heart J* 2000; 139: 1046-53.
 154. Sutton AG, Campbell PG, Graham R, et al. A randomized trial of rescue angioplasty versus a conservative approach for failed fibrinolysis in ST-segment elevation myocardial infarction: the Middlesbrough Early Revascularization to Limit Infarction (MERLIN) trial. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 287-96.
 155. Grines CL, O'Neill WW. Rescue angioplasty: does the concept need to be rescued? *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 297-9.
 156. Gershtick AH, Hughes S, Abrams K, et al. Rescue angioplasty following failed thrombolysis: the REACT Trial. 2005 (in press).

157. Schömgig A, Ndrepepa G, Mehilli J, et al. A randomized trial of coronary stenting versus balloon angioplasty as a rescue intervention after failed thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 2073-9.
158. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med* 1999; 341: 625-34.
159. Fincke R, Hochman JS, Lowe AM, et al. Cardiac power is the strongest hemodynamic correlate of mortality in cardiogenic shock: a report from the SHOCK trial registry. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 340-8.
160. Urban P, Stauffer JC, Bleed D, et al. A randomized evaluation of early revascularization to treat shock complicating acute myocardial infarction. The (Swiss) Multicenter Trial of Angioplasty for Shock- (S) MASH. *Eur Heart J* 1999; 20: 1030-8.
161. Webb JG, Lowe AM, Sanborn TA, et al. Percutaneous coronary intervention for cardiogenic shock in the SHOCK trial. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1380-1386.
162. Urban PM, Freedman RJ, Ohman EM, et al. In-hospital mortality associated with the use of intra-aortic balloon counterpulsation. *Am J Cardiol* 2004; 94: 181-5.
163. Jacobs AK, French JK, Col J, et al. Cardiogenic shock with non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report from the SHOCK Trial Registry. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock? *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1091-6.
164. Zeymer U, Vogt A, Zahn R, et al. Predictors of in-hospital mortality in 1333 patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock treated with primary percutaneous coronary intervention (PCI); Results of the primary PCI registry of the Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte (ALKK). *Eur Heart J* 2004; 25: 322-8.
165. Prasad A, Lennon RJ, Rihal CS, et al. Outcomes of elderly patients with cardiogenic shock treated with early percutaneous revascularization. *Am Heart J* 2004; 147: 1066-70.
166. Fang J, Alderman MH. Revascularization among patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock and impact of American College of Cardiology/American Heart Association guidelines. *Am J Cardiol* 2004; 94: 1281-5.
167. Zeymer U, Uebis R, Vogt A, et al. Randomized comparison of percutaneous transluminal coronary angioplasty and medical therapy in stable survivors of acute myocardial infarction with single vessel disease: a study of the Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte. *Circulation* 2003; 108: 1324-8.
168. Gupta M, Chang WC, Van de Werf F, et al. International differences in in-hospital revascularization and outcomes following acute myocardial infarction: a multilevel analysis of patients in ASSENT-2. *Eur Heart J* 2003; 24: 1640-50.
169. Gibson CM, Karha J, Murphy SA, et al. Early and long-term clinical outcomes associated with reinfarction following fibrinolytic administration in the Thrombolysis in Myocardial Infarction trials. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 7-16.
170. Stenstrand U, Wallentin L. Early revascularisation and 1-year survival in 14-day survivors of acute myocardial infarction: a prospective cohort study. *Lancet* 2002; 359: 1805-11.
171. Kaul P, Armstrong PW, Chang WC, et al. Long-term mortality of patients with acute myocardial infarction in the United States and Canada: comparison of patients enrolled in Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO)-I. *Circulation* 2004; 110: 1754-60.
172. Scheller B, Hennen B, Hammer B, et al. Beneficial effects of immediate stenting after thrombolysis in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 634-41.
173. Fernandez-Aviles F, Alonso JJ, Castro-Beiras A, et al. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1045-53.
174. Le May MR, Wells GA, Labinaz M, et al. Combined Angioplasty and Pharmacological Intervention versus Thrombolysis Alone in Acute Myocardial Infarction (CAPITAL AMI), 2005 (in press).
175. Thiele H, Engemann L, Etsner K, et al. Comparison of Prehospital Fibrinolytic/Abciximab Therapy with Prehospital Initiated Facilitated Percutaneous Coronary Intervention in Acute Myocardial Infarction. 2005 (in press).
176. Verheugt FW. Lyse now, stent later: the grace of GRACIA. *Lancet* 2004; 364: 1014-5.
177. 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: 748-55.
178. Sheehan FH, Braunwald E, Canner P, et al. The effect of intravenous thrombolytic therapy on left ventricular function: a report on tissue-type plasminogen activator and streptokinase from the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI Phase I) trial. *Circulation* 1987; 75: 817-29.
179. Yousef ZR, Redwood SR, Bucknall CA, et al. Late intervention after anterior myocardial infarction: effects on left ventricular size, function, quality of life, and exercise tolerance: results of the Open Artery Trial (TOAT Study). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 869-76.
180. Steg PG, Thuair C, Himbert D, et al. DECOPI (DEsobstruction COronaire en Post-Infarctus): a randomized multi-centre trial of occluded artery angioplasty after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2004; 25: 2187-94.
181. Yousef ZR, Marber MS. The open artery hypothesis: potential mechanisms of action. *Prog Cardiovasc Dis* 2000; 42: 419-38.
182. De Luca G, van't Hof AW, de Boer MJ, et al. Time-to-treatment significantly affects the extent of ST-segment resolution and myocardial blush in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *Eur Heart J* 2004; 25: 1009-13.
183. De Luca G, Suryapranata H, Zijlstra F, et al. Symptom-onset-to-balloon time and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 991-7.
184. De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, et al. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts. *Circulation* 2004; 109: 1223-5.
185. Gibson CM, Murphy SA, Kirtane AJ, et al. Association of duration of symptoms at presentation with angiographic and clinical outcomes after fibrinolytic therapy in patients with

- ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 980-7.
186. Nallamothu BK, Antman EM, Bates ER. Primary percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: does the choice of fibrinolytic agent impact on the importance of time-to-treatment? *Am J Cardiol* 2004; 94: 772-4.
187. Ozdemir M, Cemri M, Yalcin R, et al. Use of intracoronary adenosine for the management of slow-no-reflow phenomenon during percutaneous interventions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 54: 267-8.
188. Hillegass WB, Dean NA, Liao L, et al. Treatment of no-reflow and impaired flow with the nitric oxide donor nitroprusside following percutaneous coronary interventions: initial human clinical experience. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1335-43.
189. Wang HJ, Lo PH, Lin JJ, et al. Treatment of slow/no-reflow phenomenon with intracoronary nitroprusside injection in primary coronary intervention for acute myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 63: 171-6.
190. Barcin C, Denktas AE, Lennon RJ, et al. Comparison of combination therapy of adenosine and nitroprusside with adenosine alone in the treatment of angiographic no-reflow phenomenon. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 61: 484-91.
191. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, et al. Expert Consensus Document on the Use of Antiplatelet Agents. The Task Force on the Use of Antiplatelet Agents in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 1-16.
192. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
193. Savage MP, Goldberg S, Bove AA, et al. Effect of thromboxane A2 blockade on clinical outcome and restenosis after successful coronary angioplasty. Multi-Hospital Eastern Atlantic Restenosis Trial (M-HEART II). *Circulation* 1995; 92: 3194-3200.
194. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988; 2: 349-60.
195. Bhatt DL. Aspirin resistance: more than just a laboratory curiosity. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1127-9.
196. Hall P, Nakamura S, Maiello L, et al. A randomized comparison of combined ticlopidine and aspirin therapy versus aspirin therapy alone after successful intravascular ultrasound-guided stent implantation. *Circulation* 1996; 93: 215-222.
197. Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996; 334: 1084-9.
198. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 339: 1665-71.
199. Bertrand ME, Legrand V, Botand J, et al. Randomized multicentre comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The full anticoagulation versus aspirin and ticlopidine (FANTASTIC) study. *Circulation* 1998; 98: 1597-1603.
200. Urban P, Macaya C, Rupprecht HJ, et al. Randomized evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in high-risk patients: the multicentre aspirin and ticlopidine trial after intracoronary stenting (MATTIS). *Circulation* 1998; 98: 2126-2132.
201. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, et al. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation* 2000; 102: 624-629.
202. Taniuchi M, Kurz HI, Lasala JM. Randomized comparison of ticlopidine and clopidogrel after intracoronary stent implantation in a broad patient population. *Circulation* 2001; 104: 539-543.
203. Müller C, Büttner HJ, Petersen J, et al. A randomized comparison of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after the placement of coronary-artery stents. *Circulation* 2000; 101: 590-593.
204. Calver AL, Blows LJ, Harmer S, et al. Clopidogrel for prevention of major cardiac events after coronary stent implantation: 30-day and 6-month results in patients with smaller stents. *Am Heart J* 2000; 140: 483-91.
205. Moussa I, Oetgen M, Roubin G, et al. Effectiveness of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin in preventing stent thrombosis after coronary stent implantation. *Circulation* 1999; 99: 2364-2366.
206. Berger PB. Clopidogrel instead of ticlopidine after coronary stent placement: is the switch justified? *Am Heart J* 2000; 140: 354-8.
207. Bhatt DL, Bertrand ME, Berger PB, et al. Meta-analysis of randomized and registry comparisons of ticlopidine with clopidogrel after stenting. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 9-14.
208. Berger PB, Bell MR, Rihal CS, et al. Clopidogrel versus ticlopidine after intracoronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1891-4.
209. Mishkel GJ, Aguirre FV, Ligon RW, et al. Clopidogrel as adjunctive antiplatelet therapy during coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1884-90.
210. Vivekananthan DP, Bhatt DL, Chew DP, et al. Effect of clopidogrel pretreatment on periprocedural rise in C-reactive protein after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2004; 94: 358-60.
211. Lepäntalo A, Virtanen KS, Heikkilä J, et al. Limited early antiplatelet effect of 300 mg clopidogrel in patients with aspirin therapy undergoing percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 2004; 25: 476-83.
212. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2411-20.
213. Chan AW, Moliterno DJ, Berger PB, et al. Triple antiplatelet therapy during percutaneous coronary intervention is associated with improved outcomes including one-year survival: results from the Do Tirofiban and ReoPro Give Similar Efficacy Outcome Trial (TARGET). *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1188-95.
214. Kastrati A, von Beckerath N, Joost A, et al. Loading with 600 mg clopidogrel in patients with coronary artery disease with

- and without chronic clopidogrel therapy. *Circulation* 2004; 110: 1916-19.
215. Kastrati A, Mehilli J, Schiichten H, et al. A clinical trial of abciximab in elective percutaneous coronary intervention after pre-treatment with clopidogrel. *N Engl J Med* 2004; 350: 232-238.
 216. Kandzari DE, Berger PB, Kastrati A, et al. Influence of treatment duration with a 600-mg dose of clopidogrel before percutaneous coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 2133-6.
 217. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
 218. Berger PB, Steinhubl S. Clinical implications of percutaneous coronary intervention-clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events (PCI-CURE) study: a US perspective. *Circulation* 2002; 106: 2284-7.
 219. Fox KA, Mehta SR, Peters R, et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 2004; 110: 1202-8.
 220. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation* 2003; 108: 1682-7.
 221. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction-2002: summary article: 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). *Circulation* 2002; 106: 1893-1900.
 222. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527-33.
 223. Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation* 2003; 107: 32-7.
 224. Saw J, Steinhubl SR, Berger PB, et al. Lack of adverse clopidogrel-atorvastatin clinical interaction from secondary analysis of a randomized, placebo-controlled clopidogrel trial. *Circulation* 2003; 108: 921-4.
 225. Müller I, Besta F, Schulz C, et al. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. *Thromb Haemost* 2003; 89: 783-7.
 226. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109: 3171-5.
 227. Kaluski E, Krakover R, Cotter G, et al. Minimal heparinization in coronary angioplasty-how much heparin is really warranted? *Am J Cardiol* 2000; 85: 953-6.
 228. Oler A, Whooley MA, Oler J, et al. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis. *JAMA* 1996; 276: 811-5.
 229. Theroux P, Ouimet H, McCans J, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988; 319: 1105-11.
 230. Cohen M. The role of low-molecular-weight heparin in the management of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41 (4 Suppl S): 55S-61S.
 231. Klein W, Buchwald A, Hillis WS, et al. Fragmin in unstable angina pectoris or in non-Q-wave acute myocardial infarction (the FRIC study). Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* 1997; 80: 30E-34E.
 232. Antman EM, McCabe CH, Gurnkel 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: 1593-1601.
 233. Antman EM, Cohen M, McCabe C, Goodman SG, Murphy SA, Braunwald E. Enoxaparin is superior to unfractionated heparin for preventing clinical events at 1-year follow-up of TIMI 11B and ESSENCE. *Eur Heart J* 2002; 23: 308-314.
 234. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 447-52.
 235. Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin with a 6-day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or non-Q wave myocardial infarction: FRAX. I. S. (FRAxiparine in Ischaemic Syndrome). *Eur Heart J* 1999; 20: 1553-62.
 236. Long-term low-molecular-mass heparin in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease. Investigators. *Lancet* 1999; 354: 701-7.
 237. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, et al. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA* 2004; 292: 45-54.
 238. Blazing MA, de Lemos JA, White HD, et al. Safety and efficacy of enoxaparin vs unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes who receive tirofiban and aspirin: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 55-64.
 239. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, et al. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-Segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. *JAMA* 2004; 292: 89-96.
 240. Schunemann HJ, Cook D, Grimshaw J, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy: from evidence to application: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 688S-96S.
 241. Collet JP, Montalescot G, Golmard JL, et al. Subcutaneous

- enoxaparin with early invasive strategy in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2004; 147: 655-61.
242. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin in patients treated with tirofiban, aspirin and an early conservative initial management strategy: results from the A phase of the A-to-Z trial. *Eur Heart J* 2004; 25: 1688-94.
243. Ross AM, Molhoek P, Lundergan C, et al. Randomized comparison of enoxaparin, a low-molecular-weight heparin, with unfractionated heparin adjunctive to recombinant tissue plasminogen activator thrombolysis and aspirin: second trial of Heparin and Aspirin Reperfusion Therapy (HART II). *Circulation* 2001; 104: 648-52.
244. Antman EM, Louwerenburg HW, Baars HF, et al. Enoxaparin as adjunctive anti-thrombin therapy for ST-elevation myocardial infarction: results of the ENTIRE-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 23 Trial. *Circulation* 2002; 105: 1642-9.
245. Coussement PK, Bassand JP, Convens C, et al. A synthetic factor-Xa inhibitor (ORG31540/SR9017A) as an adjunct to fibrinolysis in acute myocardial infarction. The PENTALYSE study. *Eur Heart J* 2001; 22: 1716-24.
246. Marso SP, Lincoff AM, Ellis SG, et al. Optimizing the percutaneous interventional outcomes for patients with diabetes mellitus: results of the EPISTENT (Evaluation of platelet IIb/IIIa inhibitor for stenting trial) diabetic substudy. *Circulation* 1999; 100: 2477-84.
247. Mehitli J, Kastrati A, Schühlen H, et al. Randomized clinical trial of abciximab in diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary interventions after treatment with a high loading dose of clopidogrel. *Circulation* 2004; 110: 3627-35.
248. Kong DF, Hasselblad V, Harrington RA, et al. Meta-analysis of survival with platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists for percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol* 2003; 92: 651-5.
249. Wijckema JS, Jessurun GA, Van Boven AJ, et al. Clinical impact of abciximab on long-term outcome after complex coronary angioplasty. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; 60: 339-43.
250. Simoons ML; GUSTO IV-ACS Investigators. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1915-24.
251. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338: 1498-505.
252. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338: 1488-97.
253. The PARAGON Investigators. International, randomized, controlled trial of lamifiban (a platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor), heparin, or both in unstable angina. The PARAGON Investigators. Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute coronary syndrome events in a Global Organization Network. *Circulation* 1998; 97: 2386-95.
254. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *N Engl J Med* 1998; 339: 436-43.
255. The PARAGON-B Investigators. Randomized, placebo-controlled trial of titrated intravenous lamifiban for acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 105: 316-321.
256. Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, et al. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE) Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 340: 1623-9.
257. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. The EPIC Investigation. *N Engl J Med* 1994; 330: 956-61.
258. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. The EPILOG Investigators. *N Engl J Med* 1997; 336: 1689-96.
259. Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. The EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. *Lancet* 1998; 352: 87-92.
260. Acute platelet inhibition with abciximab does not reduce in-stent restenosis (ERASER study). The ERASER Investigators. *Circulation* 1999; 100: 799-806.
261. Novel dosing regimen of eptifibatid in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 2037-44.
262. Randomised placebo-controlled trial (of effect of eptifibatid on complications of percutaneous coronary intervention: IMPACT-11. Integrilin to Minimise Platelet Aggregation and Coronary Thrombosis-II. *Lancet* 1997; 349: 1422-8.
263. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. The RESTORE Investigators. Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and Restenosis. *Circulation* 1997; 96: 1445-53.
264. Dalby M, Montalescot G, Bal dit Sollier C, et al. Eptifibatid provides additional platelet inhibition in non-ST-elevation myocardial infarction patients already treated with aspirin and clopidogrel. Results of the platelet activity extinction in non-Q-wave myocardial infarction with aspirin, clopidogrel, and eptifibatid (PEACE) study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 162-8.
265. Roe MT, Christenson RH, Ohman EM, et al. A randomized, placebo-controlled trial of early eptifibatid for non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2003; 146: 993-8.
266. Moliterno DJ, Yakubov SJ, DiBattiste PM, et al. Outcomes at 6 months for the direct comparison of tirofiban and abciximab during percutaneous coronary revascularisation with stent placement: the TARGET follow-up study. *Lancet* 2002; 360: 355-60.
267. Stone GW, Moliterno DJ, Bertrand M, et al. Impact of clinical syndrome acuity on the differential response to 2 glycoprotein

- IIb/IIIa inhibitors in patients undergoing coronary stenting: the TARGET Trial. *Circulation* 2002; 105: 2347-2354.
268. Danias PG, Papaioannou GI, Ahlberg AW, et al. Usefulness of electrocardiographic-gated stress technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomography to differentiate ischemic from nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2004; 94: 14-9.
269. Valgimigli M, Percoco G, Barbieri D, et al. The additive value of tirofiban administered with the high-dose bolus in the prevention of ischemic complications during high-risk coronary angioplasty: the ADVANCE Trial. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 14-9.
270. Ernst NM, Suryapranata H, Miedema K, et al. Achieved platelet aggregation inhibition after different antiplatelet regimens during percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1187-93.
271. Theroux P, Alexander J Jr, Dupuis J, et al. Upstream use of tirofiban in patients admitted for an acute coronary syndrome in hospitals with or without facilities for invasive management. PRISM-PLUS Investigators. *Am J Cardiol* 2001; 87: 375-80.
272. Greenbaum AB, Harrington RA, Hudson MP, et al. Therapeutic value of eptifibatide at community hospitals transferring patients to tertiary referral centers early after admission for acute coronary syndromes. PURSUIT Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 492-8.
273. Cannon CP, Turpie AG. Unstable angina and non-ST-elevation myocardial infarction: initial anti-thrombotic therapy and early invasive strategy. *Circulation* 2003; 107: 2640-5.
274. Boden WE, McKay RG. Optimal treatment of acute coronary syndromes – an evolving strategy. *N Engl J Med* 2001; 344: 1939-42.
275. Boden WE, 'Routine invasive' versus 'selective invasive' approaches to non-ST-segment elevation acute coronary syndromes management in the post-stent/platelet inhibition era. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1135-225.
276. Gibson CM, Singh KP, Murphy SA, et al. Association between duration of tirofiban therapy before percutaneous intervention and tissue level perfusion (a TACTICS-TIMI 18 substudy). *Am J Cardiol* 2004; 94: 492-4.
277. Lange RA, Hillis LD. Antiplatelet therapy for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 2004; 35: 277-80.
278. Rebeiz AG, Dery JP, Tsiatis AA, et al. Optimal duration of eptifibatide infusion in percutaneous coronary intervention (an ESPRIT substudy). *Am J Cardiol* 2004; 94: 926-9.
279. Brener SJ, Barr LA, Burchenat JE, et al. Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. ReoPro and Primary PTCA Organization and Randomized Trial (RAPPORT) Investigators. *Circulation* 1998; 98: 734-41.
280. Neumann FJ, Kastrati A, Schmitt C, et al. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with abciximab on clinical and angiographic restenosis rate after the placement of coronary stents following acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 915-21.
281. Antoniucci D, Rodríguez A, Hempel A, et al. A randomized trial comparing primary infarct artery stenting with or without abciximab in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1879-85.
282. de Queiroz Fernandes Araujo JO, Veloso HH, Braga De Paiva JM, et al. Efficacy and safety of abciximab on acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary interventions: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am Heart J* 2004; 148: 937-43.
283. Petronio AS, Musumeci G, Limbruno U, et al. Abciximab improves 6-month clinical outcome after rescue coronary angioplasty. *Am Heart J* 2002; 143: 334-41.
284. Ndrepepa G, Kastrati A, Neumann FJ, et al. Five-year outcome of patients with acute myocardial infarction enrolled in a randomised trial assessing the value of abciximab during coronary artery stenting. *Eur Heart J* 2004; 25: 1635-40.
285. Topol EJ, Neumann FJ, Montalescot G. A preferred reperfusion strategy for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1886-9.
286. Kandzari DE, Hasselblad V, Tchong JE, et al. Improved clinical outcomes with abciximab therapy in acute myocardial infarction: a systematic overview of randomized clinical trials. *Am Heart J* 2004; 147: 457-62.
287. Lincoff AM. Direct thrombin inhibitors for non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: what, when, and where? *Am Heart J* 2003; 146: 523-530.
288. Lincoff AM, Kleiman NS, Kottke-Marchant K, et al. Bivalirudin with planned or provisional abciximab versus low-dose heparin and abciximab during percutaneous coronary revascularization: results of the Comparison of Abciximab Complications with Hirulog for Ischemic Events Trial (CACHET). *Am Heart J* 2002; 143: 847-53.
289. Koster A, Spiess B, Chew DP, et al. Effectiveness of bivalirudin as a replacement for heparin during cardiopulmonary bypass in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2004; 93: 356-9.
290. Bittl JA, Strony J, Brinker JA, et al. Treatment with bivalirudin (Hirulog) as compared with heparin during coronary angioplasty for unstable or postinfarction angina. Hirulog Angioplasty Study Investigators. *N Engl J Med* 1995; 333: 764-9.
291. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, et al. 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: 853-63.
292. Schussler JM, Cameron CS, Anwar A, et al. Effect of bivalirudin on length of stay in the recovery area after percutaneous coronary intervention compared with heparin alone, heparin + abciximab, or heparin + eptifibatide. *Am J Cardiol* 2004; 94: 1417-9.
293. Mahaffey KW, Lewis BE, Wildermann NM, et al. The anticoagulant therapy with bivalirudin to assist in the performance of percutaneous coronary intervention in patients with heparin-induced thrombocytopenia (ATBAT) study: main results. *J Invasive Cardiol* 2003; 15: 611-6.
294. Serruys PW, Herrman JP, Simon R, et al. A comparison of hirudin with heparin in the prevention of restenosis after coronary angioplasty. Helvetica Investigators. *N Engl J Med* 1995; 333: 757-63.
295. Bittl JA, Chaitman BR, Feit F, et al. Bivalirudin versus heparin during coronary angioplasty for unstable or postinfarction

- angina: Final report reanalysis of the Bivalirudin Angioplasty Study. *Am Heart J* 2001; 142: 952-9.
296. Lincoff AM, Bittl JA, Kleiman NS, et al. Comparison of bivalirudin versus heparin during percutaneous coronary intervention (the Randomized Evaluation of PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events [REPLACE]-1 trial). *Am J Cardiol* 2004; 93: 1092-6.
297. Lincoff AM, Kleiman NS, Kereiakes DJ, et al. 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.
298. Direct Thrombin Inhibitor Trialists' Collaborative Group. Direct thrombin inhibitors in acute coronary syndromes: principal results of a meta-analysis based on individual patients' data. *Lancet* 2002; 359: 294-302.
299. Eikelboom J, White H, Yusuf S. The evolving role of direct thrombin inhibitors in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 705-785.
300. Bauters C, Banos JL, Van Belle E, et al. Six-month angiographic outcome after successful repeat percutaneous intervention for in-stent restenosis. *Circulation* 1998; 97: 318-21.
301. Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation* 1999; 100: 1872-8.
302. Abizaid A, Kornowski R, Mintz GS, et al. The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 584-9.
303. Dussaillant GR, Mintz GS, Pichard AD, et al. Small stent size and intimal hyperplasia contribute to restenosis: a volumetric intravascular ultrasound analysis. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 720-4.
304. Kastrati A, Schomig A, Elezi S, et al. Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1428-36.
305. Leon MB, Teirstein PS, Moses JW, et al. Localized intracoronary gamma-radiation therapy to inhibit the recurrence of restenosis after stenting. *N Engl J Med* 2001; 344: 250-6.
306. Waksman R, White RL, Chan RC, et al. Intracoronary gamma-radiation therapy after angioplasty inhibits recurrence in patients with in-stent restenosis (WRIST). *Circulation* 2000; 101: 2165-171.
307. Waksman R, Cheneau E, Ajani AE, et al. Intracoronary radiation therapy improves the clinical and angiographic outcomes of diffuse in-stent restenotic lesions: results of the Washington Radiation for In-Stent Restenosis Trial for Long Lesions (Long WRIST) Studies. *Circulation* 2003; 107: 1744-9.
308. Popma JJ, Suntharalingam M, Lansky AJ, et al. Randomized trial of 90Sr/90Y beta-radiation versus placebo control for treatment of in-stent restenosis. *Circulation* 2002; 106: 1090-6.
309. Waksman R, Raizner AE, Yeung AC, et al. Use of localized intracoronary beta radiation in treatment of in-stent restenosis: the INHIBIT randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 551-7.
310. Waksman R, Ajani AE, White RL, et al. Intravascular gamma radiation for in-stent restenosis in saphenous-vein bypass grafts. *N Engl J Med* 2002; 346: 1194-9.
311. Urban P, Serruys P, Baumgart D, et al. A multicentre European registry of intraluminal coronary beta brachytherapy. *Eur Heart J* 2003; 24: 604-12.
312. Silber S, Popma J, Suntharalingam M, et al. Two-Year Clinical Follow-Up of 90Sr/90Y Beta Radiation Versus Placebo-Control for the Treatment of In-Stent Restenosis. *Am Heart J* 2005 (in press).
313. Teirstein PS, Massullo V, Jani S, et al. Two-year follow-up after catheter-based radiotherapy to inhibit coronary restenosis. *Circulation* 1999; 99: 243-7.
314. Teirstein PS, Kuntz RE. New frontiers in interventional cardiology: intravascular radiation to prevent restenosis. *Circulation* 2001; 104: 2620-6.
315. Waksman R, Ajani AE, White RL, et al. Two-year follow-up after beta and gamma intracoronary radiation therapy for patients with diffuse in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 2001; 88: 425-8.
316. Teirstein PS, Massullo V, Jani S, et al. Three-year clinical and angiographic follow-up after intracoronary radiation: results of a randomized clinical trial. *Circulation* 2000; 101: 360-5.
317. Grise MA, Massullo V, Jani S, et al. Five-year clinical follow-up after intracoronary radiation: results of a randomized clinical trial. *Circulation* 2002; 105: 2737-40.
318. Waksman R, Ajani AE, Pinnow E, et al. Twelve versus six months of ctopidogret to reduce major cardiac events in patients undergoing gamma-radiation therapy for in-stent restenosis: Washington Radiation for In-Stent restenosis Trial (WRIST) 12 versus WRIST PLUS. *Circulation* 2002; 106: 776-8.
319. Silber S, Baumgart D, Hehrlein C, et al. The IST Registry. *Kardiol* 2002; 91: 111/33.
320. Mauri L, Bonan R, Weiner BH, et al. Cutting balloon angioplasty for the prevention of restenosis: results of the Cutting Balloon Global Randomized Trial. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1079-83.
321. Albiero R, Silber S, Di Mario C, et al. Cutting balloon versus conventional balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis: results of the restenosis cutting balloon evaluation trial (RESCUT). *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 943-9.
322. Cohen BM, Weber VJ, Blum RR, et al. Cocktail attenuation of rotational ablation flow effects (CARAFE) study: pilot. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996; (Suppl. 3): 69-72.
323. Dill T, Dietz U, Hamm CW, et al. A randomized comparison of balloon angioplasty versus rotational atherectomy in complex coronary lesions (COBRA study). *Eur Heart J* 2000; 21: 1759-66.
324. Whitlow PL, Bass TA, Kipperman RM, et al. Results of the study to determine rotablator and transluminal angioplasty strategy (STRATAS). *Am J Cardiol* 2001; 87: 699-705.
325. Safian RD, Feldman T, Muller DW, et al. Coronary angioplasty and Rotablator atherectomy trial (CARAT): immediate and late results of a prospective multicenter randomized trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 53: 213-20.
326. vom Dahl J, Dietz U, Haager PK, et al. Rotational atherectomy does not reduce recurrent in-stent restenosis: results of the angioplasty versus rotational atherectomy for treatment of diffuse in-stent restenosis trial (ARTIST). *Circulation* 2002; 105: 583-588.
327. Sharma SK, Kini A, Mehran R, et al. Randomized trial of Rotational Atherectomy Versus Balloon Angioplasty for Diffuse In-stent Restenosis (ROSTER). *Am Heart J* 2004; 147: 16-22.

328. Kobayashi Y, Teirstein P, Linnemeier T, et al. Rotational atherectomy (stentablation) in a lesion with stent underexpansion due to heavily calcified plaque. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 52: 208-11.
329. Topol EJ, Leya F, Pinkerton CA, et al. A comparison of directional atherectomy with coronary angioplasty in patients with coronary artery disease. The CAVEAT Study Group. *N Eng J Med* 1993; 329: 221-7.
330. Holmes DR Jr, Topol EJ, Califf RM, et al. A multicentre, randomized trial of coronary angioplasty versus directional atherectomy for patients with saphenous vein bypass graft lesions. CAVEAT-11 Investigators. *Circulation* 1995; 91: 1966-74.
331. Baim DS, Cutlip DE, Sharma SK, et al. Final results of the Balloon vs Optimal Atherectomy Trial (BOAT). *Circulation* 1998; 97: 322-31.
332. Cohen EA, Sykora K, Kimball BP, et al. Clinical outcomes of patients more than one year following randomization in the Canadian Coronary Atherectomy Trial (CCAT). *Can J Cardiol* 1997; 13: 825-30.
333. Simonton CA, Leon MB, Baim DS, et al. 'Optimal' directional coronary atherectomy: final results of the Optimal Atherectomy Restenosis Study (OARS). *Circulation* 1998; 97: 332-9.
334. Stankovic G, Colombo A, Bersin R, et al. Comparison of directional coronary atherectomy and stenting versus stenting alone for the treatment of de novo and restenotic coronary artery narrowing. *Am J Cardiol* 2004; 93: 953-8.
335. Topol EJ, Yadav JS. Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease. *Circulation* 2000; 101: 570-80.
336. Hong MK, Mehran R, Dangas G, et al. Creatine kinase-MB enzyme elevation following successful saphenous vein graft intervention is associated with late mortality. *Circulation* 1999; 100: 2400-5.
337. de Feyter PJ, van Suylen RJ, de Jaegere PP, et al. Balloon angioplasty for the treatment of lesions in saphenous vein bypass grafts. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1539-49.
338. Plokker HW, Meester BH, Serruys PW. The Dutch experience in percutaneous transluminal angioplasty of narrowed saphenous veins used for aortocoronary arterial bypass. *Am J Cardiol* 1991; 67: 361-6.
339. Roffi M, Mukherjee D, Chew DP, et al. Lack of benefit from intravenous platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition as adjunctive treatment for percutaneous interventions of aorto-coronary bypass grafts: a pooled analysis of five randomized clinical trials. *Circulation* 2002; 106: 3063-7.
340. Schächinger V, Hamm CW, Munzel T, et al. A randomized trial of polytetrafluoroethylene-membrane-covered stents compared with conventional stents in aortocoronary saphenous vein grafts. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1360-9.
341. Stankovic G, Colombo A, Presbitero P, et al. Randomized evaluation of polytetrafluoroethylene-covered stent in saphenous vein grafts: the Randomized Evaluation of polytetrafluoroethylene COVERed stent in Saphenous vein grafts (RECOVERS) Trial. *Circulation* 2003; 108: 37-42.
342. Resnic FS, Wainstein M, Lee MK, et al. No-reflow is an independent predictor of death and myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2003; 145: 42-6.
343. Grube E, Gerckens U, Yeung AC, et al. Prevention of distal embolization during coronary angioplasty in saphenous vein grafts and native vessels using porous filter protection. *Circulation* 2001; 104: 2436-2441.
344. Beran G, Lang I, Schreiber W, et al. Intracoronary thrombectomy with the X-sizer catheter system improves epicardial flow and accelerates ST-segment resolution in patients with acute coronary syndrome: a prospective, randomized, controlled study. *Circulation* 2002; 105: 2355-60.
345. Exaire JE, Brener SJ, Ellis SG, et al. GuardWire emboli protection device is associated with improved myocardial perfusion grade in saphenous vein graft intervention. *Am Heart J* 2004; 148: 1003-6.
346. Baim DS, Wahr D, George B, et al. Randomized trial of a distal embolic protection device during percutaneous intervention of saphenous vein aorto-coronary bypass grafts. *Circulation* 2002; 105: 1285-90.
347. Stone GW, Rogers C, Hermiller J, et al. Randomized comparison of distal protection with a filter-based catheter and a balloon occlusion and aspiration system during percutaneous intervention of diseased saphenous vein aorto-coronary bypass grafts. *Circulation* 2003; 108: 548-53.
348. Mathew V, Lennon RJ, Rihal CS, et al. Applicability of distal protection for aortocoronary vein graft interventions in clinical practice. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 63: 148-51.
349. Stone G, Webb J, Cox D, et al. Primary Angioplasty in Acute Myocardial Infarction with Distal Protection of the Microcirculation: Principal Results from the prospective, randomized EMERALD Trial. 2005 (in press).
350. Kuntz RE, Baim DS, Cohen DJ, et al. A trial comparing rheolytic thrombectomy with intracoronary urokinase for coronary and vein graft thrombus (the Vein Graft AngioJet Study [VeGAS 2]). *Am J Cardiol* 2002; 89: 326-30.
351. Kornowski R, Ayzenberg O, Halon DA, et al. Preliminary experiences using X-sizer catheter for mechanical thrombectomy of thrombus-containing lesions during acute coronary syndromes. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; 58: 443-8.
352. von Korn H, Scheinert D, Bruck M, Bremer J, et al. Initial experience with the Endicor X-sizer thrombectomy device in patients with ST segment elevation myocardial infarction. *Z Kardiol* 2002; 91: 466-71.
353. Stone G, Cox DA, Babb J, et al. Prospective, randomized evaluation of thrombectomy prior to percutaneous intervention in diseased saphenous vein grafts and thrombus-containing coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 2007-13.
354. Angelini A, Rubartelli P, Mistrorigo F, et al. Distal protection with a filter device during coronary stenting in patients with stable and unstable angina. *Circulation* 2004; 110: 515-21.
355. Fasseas P, Orford JL, Panetta CJ, et al. Incidence, correlates, management, and clinical outcome of coronary perforation: analysis of 16,298 procedures. *Am Heart J* 2004; 147: 140-5.
356. Schiele F, Meneveau N, Vuilleminot A, et al. Impact of intravascular ultrasound guidance in stent deployment on 6-month restenosis rate: a multicentre, randomized study comparing two strategies-with and without intravascular ultrasound guidance. RESIST Study Group. RESTenosis after Ivus guided STenting. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 320-8.
357. Schiele F, Meneveau N, Gilard M, et al. Intravascular ultrasound-guided balloon angioplasty compared with stent: immediate and 6-month results of the multicentre,

- randomized Balloon Equivalent to Stent Study (BEST). *Circulation* 2003; 107: 545-51.
358. Fitzgerald PJ, Oshima A, Hayase M, et al. Final results of the Can Routine Ultrasound Influence Stent Expansion (CRUISE) study. *Circulation* 2000; 102: 523-30.
359. Mudra H, di Mario C, de Jaegere P, et al. Randomized comparison of coronary stent implantation under ultrasound or angiographic guidance to reduce stent restenosis (OPTICUS Study). *Circulation* 2001; 104: 1343-9.
360. Orford JL, Denktas AE, Williams BA, et al. Routine intravascular ultrasound scanning guidance of coronary stenting is not associated with improved clinical outcomes. *Am Heart J* 2004; 148: 501-6.
361. Fischer JJ, Samady H, McPherson JA, et al. Comparison between visual assessment and quantitative angiography versus fractional flow reserve for native coronary narrowings of moderate severity. *Am J Cardiol* 2002; 90: 210-15.
362. Pijls NH. Is it time to measure fractional flow reserve in all patients? *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1122-4.
363. Pijls NH, De Bruyne B, Peets K, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med* 1996; 334: 1703-1708.
364. Bech GJ, De Bruyne B, Bonnier HJ, et al. Long-term follow-up after deferrat of percutaneous transluminal coronary angioplasty of intermediate stenosis on the basis of coronary pressure measurement. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 841-7.
365. Bech GJ, De Bruyne B, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: a randomized trial. *Circulation* 2001; 103: 2928-2934.
366. Lopez-Palop R, Pinar E, Lozano I, et al. Utility of the fractional flow reserve in the evaluation of angiographically moderate in-stent restenosis. *Eur Heart J* 2004; 25: 2040-7.
367. Meier B, Ramamurthy S. Plaque sealing by coronary angioplasty. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1995; 36: 295-297.
368. Meier B. Plaque sealing by coronary angioplasty. *Heart* 2004; 90: 1395-8.
369. Hamon M, Bauters C, McFadden EP, et al. Six-month quantitative angiographic follow-up of <50% diameter stenoses dilated during multilesion percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1993; 71: 1226-9.
370. Mercado N, Maier W, Boersma E, et al. Clinical and angiographic outcome of patients with mild coronary lesions treated with balloon angioplasty or coronary stenting. Implications for mechanical plaque sealing. *Eur Heart J* 2003; 24: 541-51.
371. Oberhoff M, Karsch KR. Who wants his plaque sealed? *Eur Heart J* 2003; 24: 494-5.
372. Hoye A, Lemos PA, Arampatzis CA, et al. Effectiveness of sirolimus-eluting stent implantation for coronary narrowings <50% in diameter. *Am J Cardiol* 2004; 94: 112-4.
373. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; 346: 1773-80.
374. Silber S, Grube E, Fitzgerald P. The Quanam QUARDS-QP2 stent. In: Serruys P, Kutryk M, (eds). *Handbook of Coronary Stents*, 4th ed. Martin Dunitz Publishers Ltd, London 2001: 343-7.
375. Grube E, Lansky A, Hauptmann KE, et al. High-dose 7-hexanoyltaxol-eluting stent with polymer sleeves for coronary revascularization one-year results from the SCORE randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1368-72.
376. Serruys PW, Ormiston JA, Sianos G, et al. Actinomycin-eluting stent for coronary revascularization A randomized feasibility and safety study: The ACTION trial. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1363-7.
377. Liu X, Huang Y, Hanet C, et al. Study of antirestenosis with the BiodivYsio dexamethasone-eluting stent (STRIDE): A first-in-human multicentre pilot trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; 60: 172-178.
378. Hoffmann R, Langenberg R, Radke P, et al. Evaluation of a high-dose dexamethasone-eluting stent. *Am J Cardiol* 2004; 94: 193-5.
379. Silber S. Which parameter should be chosen as primary endpoint for randomized drug-eluting stent studies? *J Interv Cardiol* 2004; 17: 375-85.
380. Lansky AJ, Costa RA, Mintz GS, et al. Non-polymer-based paclitaxel-coated coronary stents for the treatment of patients with de novo coronary lesions: angiographic follow-up of the DELIVER clinical trial. *Circulation* 2004; 109: 1948-54.
381. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 221-31.
382. Dawkins KD, Grube E, Guagliumi G, et al. Clinical efficacy of polymer based paclitaxel eluting stents in the treatment of complex, long coronary artery lesions from a multicentre, randomised trial: support for the use of drug eluting stents in contemporary clinical practice (TAXUS-VI), 2005 (in press).
383. Silber S. Paclitaxel-eluting stents: are they all equal? An analysis of six randomized controlled trials in de novo lesions of 3,319 patients. *J Interv Cardiol* 2003; 16: 485-90.
384. Babapulle MN, Joseph L, Belisle P, et al. A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomised clinical trials of drug-eluting stents. *Lancet* 2004; 364: 583-91.
385. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003; 349: 1315-23.
386. Teirstein PS. Living the dream of no restenosis. *Circulation* 2001; 104: 1996-8.
387. Lemos PA, Serruys PW, van Domburg RT, et al. Unrestricted utilization of sirolimus-eluting stents compared with conventional bare stent implantation in the 'real world': the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. *Circulation* 2004; 109: 190-5.
388. Goy JJ, Urban P, Seydoux C, et al. Use of sirolimus-eluting coronary stents in routine clinical practice. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 62: 26-29.
389. Sawhney N, Moses JW, Leon MB, et al. Treatment of left anterior descending coronary artery disease with sirolimus-eluting stents. *Circulation* 2004; 110: 374-9.
390. Goy JJ, Stauffer JC, Siegenthaler WE, et al. A Prospective Randomized Comparison Between Paclitaxel and Sirolimus Stents in the Real World of Interventional Cardiology: The TAXI Trial. *J Am Coll Cardiol* 2005 (in press).
391. Lemos PA, Arampatzis CA, Saia F, et al. Treatment of very small vessels with 2.25-mm diameter sirolimus-eluting stents (from the RESEARCH registry). *Am J Cardiol* 2004; 93: 633-6.
392. West NE, Ruygrok PN, Disco CM, et al. Clinical and

- angiographic predictors of restenosis after stent deployment in diabetic patients. *Circulation* 2004; 109: 867-73.
393. Moussa I, Leon MB, Baim DS, et al. Impact of sirolimus-eluting stents on outcome in diabetic patients: a SIRIUS (Sirolimus-coated Bx Velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions) sub-study. *Circulation* 2004; 109: 2273-8.
394. Schofer J, Schliiter M, Gershlick AH, et al. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet* 2003; 362: 1093-9.
395. Jeremias A, Sylvia B, Bridges J, et al. Stent thrombosis after successful sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation* 2004; 109: 1930-2.
396. Sharma AK, Ajani AE, Hamwi SM, et al. Major noncardiac surgery following coronary stenting: When is it safe to operate? *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 63: 141-5.
397. Hodgson JM, Bottner RK, Klein LW, et al. Drug-eluting stent task force: Final report and recommendations of the working committees on cost-effectiveness/economics, access to care, and medicolegal issues. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 62: 1-17.
398. Cohen DJ, Bakhai A, Shi C, et al. Cost-effectiveness of sirolimus-eluting stents for treatment of complex coronary stenoses: results from the Sirolimus-Eluting Balloon Expandable Stent in the Treatment of Patients With De Novo Native Coronary Artery Lesions (SIRIUS) trial. *Circulation* 2004; 110: 508-14.
399. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), Coronary artery stents (No 71), (replacing Drug-eluting stents No 4). Available at <http://www.nice.org.uk>, 2004.
400. Lemos PA, Saia F, Hofma SH, et al. Short- and long-term clinical benefit of sirolimus-eluting stents compared to conventional bare stents for patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 704-8.
401. Tanabe K, Hoyer A, Lemos PA, et al. Restenosis rates following bifurcation stenting with sirolimus-eluting stents for de novo narrowings. *Am J Cardiol* 2004; 94: 115-18.
402. Arampatzis CA, Lemos PA, Hoyer A, et al. Elective sirolimus-eluting stent implantation for left main coronary artery disease: Six-month angiographic follow-up and 1-year clinical outcome. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 62: 292-6.
403. Saia F, Lemos PA, Hoyer A, et al. Clinical outcomes for sirolimus-eluting stent implantation and vascular brachytherapy for the treatment of in-stent restenosis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 62: 283-8.
404. Silber S, Hamburger J, Grube E, et al. Direct Stenting with TAXUS Stents Seems to be as Safe and Effective as with Predilatation: a post hoc analysis of TAXUS II. *Herz* 2004; 29: 171-80.