

Wytyczne ESC/EACTS dotyczące rewaskularyzacji mięśnia sercowego w 2014 roku

Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC)
i Europejskiego Stowarzyszenia Chirurgii Serca i Klatki Piersiowej (EACTS)
do spraw rewaskularyzacji mięśnia sercowego

Opracowane ze szczególnym udziałem *European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions* (EAPCI)

Spis treści

Skróty i akronimy	1254
1. Przedmowa.....	1257
2. Wprowadzenie	1258
3. Skale i stratyfikacja ryzyka.....	1259
4. Proces podejmowania decyzji i informowania pacjenta	1262
4.1. Informowanie pacjenta i świadoma zgoda.....	1262
4.2. Podejmowanie decyzji przez wielodyscyplinarny zespół specjalistów zajmujących się chorobami serca (<i>Heart Team</i>)	1263
4.3. Moment przeprowadzenia rewaskularyzacji oraz PCI wykonywana <i>ad hoc</i>	1265
5. Strategie diagnostyczne: badania czynnościowe i obrazowanie	1266
5.1. Badania nieinwazyjne.....	1266
5.2. Metody inwazyjne.....	1267
5.3. Wykrywanie żywego mięśnia sercowego	1267
6. Rewaskularyzacja w stabilnej chorobie wieńcowej	1267
6.1. Uzasadnienie rewaskularyzacji	1267
6.2. Dowody naukowe będące podstawą rewaskularyzacji.....	1268
6.2.1. Rewaskularyzacja za pomocą PCI.....	1268
6.2.2. Przeszkórne interwencje wieńcowe z użyciem DES w porównaniu z BMS.....	1270
6.2.3. Rewaskularyzacja za pomocą CABG.....	1271
6.3. CABG vs. PCI	1272
6.3.1. Choroba proksymalnego odcinka LAD	1272
6.3.2. Choroba pnia lewej tętnicy wieńcowej.....	1272
6.3.3. Trójnaczyńniowa choroba wieńcowa.....	1274
7. Rewaskularyzacja w ostrych zespołach wieńcowych bez uniesienia odcinka ST	1275
7.1. Wczesna strategia inwazyjna lub zachowawcza.....	1275
7.2. Moment wykonywania koronarografii i interwencji.....	1276
7.3. Rodzaj rewaskularyzacji	1276
7.3.1. Pomostowanie tętnic wieńcowych.....	1278
7.3.2. Przeszkórna interwencja wieńcowa	1278
8. Rewaskularyzacja w zawale serca z uniesieniem odcinka ST.....	1279
8.1. Opóźnienie leczenia.....	1279
8.2. Wybór strategii reperfuzji	1279
8.3. Pierwotna przeszkórna interwencja wieńcowa.....	1281
8.4. Fibrynliza	1283
8.5. Wtórna przeszkórna interwencja wieńcowa.....	1283
8.6. Pomostowanie tętnic wieńcowych.....	1284

9. Rewaskularyzacja u pacjentów z niewydolnością serca i wstrząsem kardiogenym	1284
9.1. Przewlekła niewydolność serca	1284
9.1.1. Rewaskularyzacja	1284
9.1.2. Żywotność mięśnia sercowego a rewaskularyzacja.....	1285
9.1.3. Rekonstrukcja komory.....	1285
9.2. Wstrząs kardiogeny	1286
9.2.1. Rewaskularyzacja	1286
9.2.2. Mechaniczne wspomaganie krążenia	1287
9.2.3. Niewydolność prawokomorowa	1288
9.2.4. Powikłania mechaniczne	1288
10. Rewaskularyzacja u pacjentów z cukrzycą	1288
10.1. Dowody przemawiające za rewaskularyzacją mięśnia sercowego.....	1288
10.1.1. Stabilna choroba wieńcowa.....	1288
10.1.2. Ostre zespoły wieńcowe	1289
10.2. Rodzaj rewaskularyzacji mięśnia sercowego.....	1290
10.2.1. Randomizowane próby kliniczne.....	1290
10.2.2. Metaanalizy	1291
10.3. Rewaskularyzacja za pomocą PCI.....	1291
10.4. Rewaskularyzacja za pomocą CABG.....	1291
10.5. Farmakoterapia przeciwkrzepliwa.....	1292
10.6. Leki przeciwcukrzycowe	1292
11. Rewaskularyzacja u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.....	1293
11.1. Dowody przemawiające za rewaskularyzacją	1293
11.1.1. Pacjenci z umiarkowaną CKD	1294
11.1.2. Pacjenci z ciężką CKD, schyłkową niewydolnością nerek lub leczeni hemodializami.....	1295
11.2. Zapobieganie nefropatii wywołanej przez środek kontrastowy	1295
12. Rewaskularyzacja u pacjentów wymagających interwencji zastawkowych	1295
12.1. Pierwotne wskazanie do interwencji zastawkowej.....	1295
12.2. Pierwotne wskazanie do rewaskularyzacji wieńcowej.....	1297
13. Współistniejąca choroba tętnic szyjnych lub obwodowych	1297
13.1. Współistnienie choroby wieńcowej i choroby tętnic szyjnych	1297
13.1.1. Czynniki ryzyka udaru mózgu w związku z rewaskularyzacją mięśnia sercowego	1297
13.1.2. Środki zapobiegawcze w celu zmniejszenia ryzyka udaru mózgu po CABG	1298
13.1.3. Rewaskularyzacja szyjna u pacjentów kierowanych na rewaskularyzację mięśnia sercowego	1298
13.1.4. Rodzaj rewaskularyzacji u pacjentów ze współistniejącą chorobą tętnic szyjnych i wieńcowych.....	1299
13.2. Współistnienie CAD i choroby tętnic obwodowych	1299
14. Ponowna rewaskularyzacja i zabiegi hybrydowe	1301
14.1. Wczesna niewydolność pomostu.....	1301
14.2. Progresa choroby i późna niewydolność pomostu.....	1301
14.3. Ostre niepowodzenie PCI.....	1302
14.4. Ponowna PCI	1303
14.5. Zabiegi hybrydowe.....	1305
15. Zaburzenia rytmu serca	1305
15.1. Komorowe zaburzenia rytmu	1305
15.1.1. Rewaskularyzacja w celu zapobiegania nagłym zgonom sercowym u pacjentów ze stabilną CAD i upośledzoną czynnością LV.....	1305
15.1.2. Rewaskularyzacja w celu leczenia burzy elektrycznej.....	1306
15.1.3. Rewaskularyzacja po pozaszpitalnym nagłym zatrzymaniu krążenia.....	1306
15.2. Przedsionkowe zaburzenia rytmu	1306
15.2.1. Migotanie przedsionków wklajające PCI.....	1306
15.2.2. Migotanie przedsionków wklajające CABG	1306

15.2.3. Migotanie przedsionków w okresie pooperacyjnym a ryzyko udaru mózgu.....	1307
15.3. Jednoczesne zabiegi chirurgiczne w celu leczenia AF lub zmniejszenia ryzyka udaru mózgu	1307
16. Proceduralne aspekty pomostowania tętnic wieńcowych.....	1308
16.1. Postępowanie w okresie przedoperacyjnym	1308
16.2. Leczenie krwią	1308
16.2.1. Interwencje oszczędzające własną krew pacjenta	1308
16.2.2. Strategie farmakologiczne.....	1308
16.2.3. Przetaczanie krwi	1308
16.3. Zabiegi chirurgiczne.....	1309
16.3.1. Pobranie materiału w celu wykonania pomostu.....	1309
16.3.2. Pomostowane naczynie wieńcowe	1309
16.3.3. Kompletność rewaskularyzacji	1309
16.3.4. Wytworzenie centralnego zespolenia	1309
16.3.5. Pomosty wieńcowe	1310
16.3.6. Operacje z użyciem i bez użycia krążenia pozaustrojowego	1311
16.3.7. Operacje minimalnie inwazyjne	1311
16.4. Przedstawianie okołoperacyjnych wyników leczenia	1311
17. Proceduralne aspekty przezskórnych interwencji wieńcowych	1311
17.1. Urządzenia stosowane podczas PCI.....	1311
17.1.1. Angioplastyka balonowa.....	1311
17.1.2. Stenty wieńcowe.....	1312
17.1.3. Stenty bioresorbowalne	1312
17.1.4. Balony powlekane lekiem	1314
17.1.5. Inne urządzenia	1314
17.2. Uzupełniające inwazyjne narzędzia diagnostyczne	1315
17.2.1. Ultrasonografia wewnątrznaczyniowa.....	1315
17.2.2. Optyczna koherentna tomografia	1315
17.2.3. Ocena cząstkowej rezerwy przepływu na podstawie pomiarów ciśnienia	1316
17.3. Szczególne podtypy zmian	1316
17.3.1. Zwężenie w obrębie rozwidlenia.....	1316
17.3.2. Przewlekle całkowite zamknięcie tętnicy wieńcowej	1317
17.3.3. Zmiany ostialne.....	1317
18. Farmakoterapia przeciwkrzepliwa.....	1318
18.1. Przeskórna interwencja wieńcowa w stabilnej CAD	1318
18.1.1. Doustne leczenie przeciwplatekcyjne	1318
18.1.2. Dożylnie leczenie przeciwplatekcyjne	1319
18.1.3. Leczenie przeciwzakrzepowe.....	1319
18.2. Ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST	1319
18.2.1. Doustne leczenie przeciwplatekcyjne	1320
18.2.2. Dożylnie leczenie przeciwplatekcyjne	1322
18.2.3. Leczenie przeciwzakrzepowe.....	1323
18.3. Zawał serca z uniesieniem odcinka ST.....	1324
18.3.1. Doustne leczenie przeciwplatekcyjne	1324
18.3.2. Dożylnie leczenie przeciwplatekcyjne	1325
18.3.3. Leczenie przeciwzakrzepowe.....	1326
18.4. Szczególne problemy i sytuacje.....	1328
18.4.1. Wcześniejsze leczenie inhibitorami P2Y ₁₂	1328
18.4.2. Inhibitory P2Y ₁₂ podawane dożylnie.....	1329
18.4.3. Leczenie przeciwzakrzepowe po PCI u pacjentów z ACS	1329
18.4.4. Leczenie przeciwzakrzepowe podczas PCI u pacjentów otrzymujących doustne leki przeciwzakrzepowe	1330
18.4.5. Leczenie przeciwzakrzepowe po PCI u pacjentów wymagających doustnej terapii przeciwzakrzepowej.....	1331
18.4.6. Czas trwania DAPT po PCI	1332
18.4.7. Interakcje lekowe: problem dotyczący klopidogrelu	1334

18.4.8. Dysfunkcja nerek	1334
18.4.9. Operacja u pacjentów poddanych DAPT	1334
18.4.10. Monitorowanie leczenia przeciwplatekowego i badania genetyczne.....	1337
18.4.11. Pacjenci z nadwrażliwością na ASA	1337
18.4.12. Małopłytkowość wywołana przez heparynę.....	1337
19. Zależność między liczbą wykonywanych zabiegów rewaskularyzacyjnych a ich wynikami	1338
19.1. Pomostowanie tętnic wieńcowych.....	1338
19.2. Przeszkórne interwencje wieńcowe.....	1339
20. Leczenie zachowawcze, prewencja wtórna i strategie dalszej obserwacji pacjentów.....	1342
21. Dodatek	1342
22. Dodatek internetowy.....	1343
3. Skale i stratyfikacja ryzyka	1343
5. Strategie diagnostyczne: badania czynnościowe i obrazowanie.....	1343
5.1. Wykrywanie choroby wieńcowej.....	1343
5.2. Wykrywanie niedokrwienia.....	1344
6. Rewaskularyzacja w stabilnej chorobie wieńcowej.....	1345
6.1. Uzasadnienie rewaskularyzacji.....	1345
6.1.1. Wpływ na objawy kliniczne, jakość życia i stosowanie leków przeciwdławicowych.....	1345
6.1.2. Wpływ na niedokrwienie.....	1347
8. Rewaskularyzacja w zawałe serca z uniesieniem odcinka ST	1347
8.1. Sieci ośrodków leczenia STEMI.....	1347
11. Rewaskularyzacja u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek	1348
11.2. Definicja przewlekłej choroby nerek	1348
17. Proceduralne aspekty przeszskórnych interwencji wieńcowych	1349
17.2. Uzupełniające inwazyjne narzędzia diagnostyczne.....	1349
20. Leczenie zachowawcze, prewencja wtórna i strategie dalszej obserwacji pacjentów	1349
20.1. Leczenie zachowawcze w celu zapobiegania niepożądanym incydentom sercowo-naczyniowym	1349
20.2. Leczenie zachowawcze w celu ograniczenia objawów klinicznych i zmniejszenia niedokrwienia.....	1349
20.3. Zmiany stylu życia i programy rehabilitacji kardiologicznej	1350
20.4. Strategie dalszej obserwacji pacjentów	1350
Piśmiennictwo	1351

Wytyczne ESC/EACTS dotyczące rewaskularyzacji mięśnia sercowego w 2014 roku

Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i Europejskiego Stowarzyszenia Chirurgii Serca i Klatki Piersiowej (EACTS) do spraw rewaskularyzacji mięśnia sercowego

Opracowane ze szczególnym udziałem *European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)*

Autorzy/członkowie Grupy Roboczej: Stephan Windecker, przewodniczący z ramienia ESC (Szwajcaria)*, Philippe Kolh, przewodniczący z ramienia EACTS (Belgia)*, Fernando Alfonso (Hiszpania), Jean-Philippe Collet (Francja), Jochen Cremer (Niemcy), Volkmar Falk (Szwajcaria), Gerasimos Filippatos (Grecja), Christian Hamm (Niemcy), Stuart J. Head (Holandia), Peter Jüni (Szwajcaria), A. Pieter Kappetein (Holandia), Adnan Kastrati (Niemcy), Juhani Knuuti (Finlandia), Ulf Landmesser (Szwajcaria), Günther Laufer (Austria), Franz-Josef Neumann (Niemcy), Dimitrios J. Richter (Grecja), Patrick Schauer (Niemcy), Miguel Sousa Uva (Portugalia), Giulio G. Stefanini (Szwajcaria), David Paul Taggart (Wielka Brytania), Lucia Torracca (Włochy), Marco Valgimigli (Włochy), William Wijns (Belgia), Adam Witkowski (Polska)

Komisja Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego do spraw Wytycznych Postępowania (ESC Committee for Practice Guidelines): Jose Luis Zambrano, przewodniczący (Hiszpania), Stephan Achenbach (Niemcy), Helmut Baumgartner (Niemcy), Jeroen J. Bax (Holandia), Héctor Bueno (Hiszpania), Veronica Dean (Francja), Christi Deaton (Wielka Brytania), Çetin Erol (Turcja), Robert Fagard (Belgia), Roberto Ferrari (Włochy), David Hasdai (Izrael), Arno W. Hoes (Holandia), Paulus Kirchhof (Niemcy/Wielka Brytania), Juhani Knuuti (Finlandia), Philippe Kolh (Belgia), Patrizio Lancellotti (Belgia), Ales Linhart (Republika Czeska), Petros Nihoyannopoulos (Wielka Brytania), Massimo F. Piepoli (Włochy), Piotr Ponikowski (Polska), Per Anton Sirnes (Norwegia), Juan Luis Tamargo (Hiszpania), Michał Tendera (Polska), Adam Torbicki (Polska), William Wijns (Belgia), Stephan Windecker (Szwajcaria)

*Autorzy, do których należy kierować korespondencję:

Stephan Windecker, Cardiology, Bern University Hospital, Freiburgstrasse 4, CH-3010 Bern, Switzerland, tel: +41 31 632 47 70, faks: +41 31 632 42 99, e-mail: stephan.windecker@insel.ch

Philippe Kolh, Cardiovascular Surgery Department, University Hospital (CHU, ULg) of Liege, Sart Tilman B 35, 4000 Liege, Belgium, tel: +32 4 366 7163, faks: +32 4 366 7164, e-mail: philippe.kolh@chu.ulg.ac.be

W opracowaniu tego dokumentu uczestniczyły również inne organizacje ESC:

Stowarzyszenia ESC: *Acute Cardiovascular Care Association (ACCA)*, *European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)*, *European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI)*, *European Heart Rhythm Association (EHRA)*, *Heart Failure Association (HFA)*

Grupy Robocze ESC: *Cardiac Cellular Electrophysiology*, *Cardiovascular Magnetic Resonance*, *Cardiovascular Pharmacology and Drug Therapy*, *Cardiovascular Surgery*, *Coronary Pathophysiology and Microcirculation*, *Nuclear Cardiology and Cardiac Computed Tomography*, *Peripheral Circulation*, *Thrombosis*, *Valvular Heart Disease*

Rady ESC: *Council for Cardiology Practice*, *Council on Cardiovascular Primary Care*, *Cardiovascular Nursing and Allied Professions*

Niniejsze wytyczne ESC opublikowano wyłącznie do użytku prywatnego i edukacyjnego. Nie zezwala się na wykorzystywanie w celach komercyjnych. Żadna część wytycznych ESC nie może być tłumaczona ani kopiowana w żadnej postaci bez wcześniejszej pisemnej zgody ESC. Pozwolenie można uzyskać, zwracając się z pisemną prośbą do wydawnictwa *Oxford University Press*, wydawcy czasopisma *European Heart Journal* i strony upoważnionej do wydawania takich zezwoleń w imieniu ESC.

Oświadczenie — 2014 r.: Wytyczne ESC reprezentują stanowisko tego towarzystwa i powstały po dokładnej ocenie dowodów naukowych dostępnych w czasie, kiedy przygotowywano niniejszy dokument. ESC nie ponosi odpowiedzialności w przypadku jakichkolwiek sprzeczności, rozbieżności i/lub niejednoznaczności między wytycznymi ESC a jakimikolwiek innymi oficjalnymi zaleceniami lub wytycznymi wydanymi przez odpowiednie instytucje zdrowia publicznego, zwłaszcza w odniesieniu do właściwego wykorzystywania strategii opieki zdrowotnej lub leczenia. Zachęca się pracowników opieki zdrowotnej, aby w pełni uwzględniali te wytyczne ESC, gdy dokonują oceny klinicznej, a także kiedy określają i realizują medyczne strategie prewencji, diagnostyki lub leczenia. Wytyczne ESC nie znoszą jednak w żaden sposób indywidualnej odpowiedzialności pracowników opieki zdrowotnej za podejmowanie właściwych i dokładnych decyzji z uwzględnieniem stanu zdrowia danego pacjenta i po konsultacji z danym pacjentem oraz, jeżeli jest to właściwe i/lub konieczne, z opiekunem pacjenta. Wytyczne ESC nie zwalniają też pracowników opieki zdrowotnej z konieczności pełnego i dokładnego rozważenia odpowiednich oficjalnych uaktualnionych zaleceń lub wytycznych wydanych przez kompetentne instytucje zdrowia publicznego w celu odpowiedniego postępowania z każdym pacjentem w świetle naukowo akceptowanych danych odnoszących się do ich zobowiązań etycznych i zawodowych. Na pracownikach opieki zdrowotnej spoczywa również odpowiedzialność za weryfikację zasad i przepisów odnoszących się do leków i urządzeń w momencie ich stosowania (przepisywanie).

© The European Society of Cardiology 2014. Wszystkie prawa zastrzeżone. Prośby o zezwolenia proszę kierować na adres e-mail: journals.permissions@oup.com

Tłumaczenie: dr n. med. Piotr Jędrusiak; korekty: dr n. med. Urszula Grochowicz, dr hab. n. med. Bronisław Bednarz, prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak, prof. dr hab. n. med. Dariusz Dudek

Komisja Europejskiego Stowarzyszenia Chirurgii Serca i Klatki Piersiowej ds. Wytycznych (EACTS *Clinical Guidelines Committee*): Miguel Sousa Uva, przewodniczący (Portugalia)

Recenzenci dokumentu: Stephan Achenbach, koordynator recenzji z ramienia ESC (Niemcy), John Pepper, koordynator recenzji z ramienia EACTS (Wielka Brytania), Anelechi Anyanwu (Stany Zjednoczone), Lina Badimon (Hiszpania), Johann Bauersachs (Niemcy), Andreas Baumbach (Wielka Brytania), Farzin Beygui (Francja), Nikolaos Bonaros (Austria), Marco De Carlo (Włochy), Christi Deaton (Wielka Brytania), Dobromir Dobrev (Niemcy), Joel Dunning (Wielka Brytania), Eric Eeckhout (Szwajcaria), Stephan Gielen (Niemcy), David Hasdai (Izrael), Paulus Kirchhof (Wielka Brytania/Niemcy), Heyman Luckraz (Wielka Brytania), Heiko Mahrholdt (Niemcy), Gilles Montalescot (Francja), Domenico Paparella (Włochy), Ardawan J. Rastan (Niemcy), Marcelo Sanmartin (Hiszpania), Paul Sergeant (Belgia), Sigmund Silber (Niemcy), Juan Tamargo (Hiszpania), Jurrien ten Berg (Holandia), Holger Thiele (Niemcy), Robert-Jan van Geuns (Holandia), Hans-Otto Wagner (Niemcy), Sven Wassmann (Niemcy), Olaf Wendler (Wielka Brytania), Jose Luis Zamorano (Hiszpania)

Recenzentów dokumentu ze strony narodowych towarzystw kardiologicznych wchodzących w skład ESC wymieniono w Dodatku.

Formularze dotyczące potencjalnych konfliktów interesów autorów i recenzentów są dostępne na stronie internetowej ESC pod adresem: www.escardio.org/guidelines.

Słowa kluczowe: ostry zespół wieńcowy, niepowlekany stent metalowy, pomostowanie tętnic wieńcowych, choroba wieńcowa, stent uwalniający lek, EuroSCORE, wytyczne, *Heart Team* (wielodyscyplinarny zespół specjalistów zajmujących się chorobami serca), zawał serca, niedokrwienie mięśnia sercowego, rewaskularyzacja mięśnia sercowego, leczenie zachowawcze, przeszłona interwencja wieńcowa, zalecenie, rewaskularyzacja, stratyfikacja ryzyka, stent, stabilna dławica piersiowa, stabilna choroba wieńcowa, zawał serca z uniesieniem odcinka ST, skala SYNTAX

Skróty i akronimy

ACCF	<i>American College of Cardiology Foundation</i>	ATLAS	<i>Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular</i>
ACCOAST	<i>A Comparison of Prasugrel at the Time of Percutaneous Coronary Intervention Or as Pre-treatment At the Time of Diagnosis in Patients with Non-ST-Elevation Myocardial Infarction</i>	ACS 2-TIMI 51	<i>Events in Addition to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome—Thrombolysis in Myocardial Infarction 51</i>
ACE	konwertaza angiotensyny	ATOLL	<i>Acute Myocardial Infarction Treated with Primary Angioplasty and Intravenous Enoxaparin or Unfractionated Heparin to Lower Ischaemic and Bleeding Events at Short- and Long-term Follow-up</i>
ACEF	wiek, stężenie kreatyniny i frakcja wyrzutowa (<i>Age, Creatinine, Ejection Fraction</i>)	AVR	wymiana zastawki aortalnej
ACS	ostry zespół wieńcowy	AWESOME	<i>Angina With Extremely Serious Operative Mortality Evaluation</i>
ACUITY	<i>Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy</i>	BARC	<i>Bleeding Academic Research Consortium</i>
ADAPT-DES	<i>Assessment of Dual Antiplatelet Therapy with Drug-Eluting Stents</i>	BARI-2D	<i>Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes</i>
AF	migotanie przedsionków	BASKET-PROVE	<i>Basel Stent Kosten Effektivitäts Trial—Prospective Validation Examination</i>
AHA	<i>American Heart Association</i>	BMS	niepowlekany stent metalowy
APPRAISE-2	<i>Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events</i>	BRAVE 4	<i>Bavarian Reperfusion Alternatives Evaluation 4</i>
ARCTIC	<i>Assessment by a Double Randomization of a Conventional Antiplatelet Strategy versus a Monitoring-guided Strategy for Drug-eluting Stent Implantation and of Treatment Interruption versus Continuation One Year after Stenting</i>	BRIDGE	<i>Bridging Anticoagulation in Patients Who Require Temporary Interruption of Warfarin Therapy for an Elective Invasive Procedure or Surgery</i>
ARMYDA-5	<i>Antiplatelet Therapy for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty-5</i>	CABG	pomostowanie tętnic wieńcowych
ART	<i>Arterial Revascularization Trial</i>	CAD	choroba wieńcowa
ARTS	<i>Arterial Revascularization Therapies Study</i>	CARDia	<i>Coronary Artery Revascularization in Diabetes</i>
ASA	kwas acetylosalicylowy	CAS	stentowanie tętnic szyjnych
ASCERT	<i>American College of Cardiology Foundation—Society of Thoracic Surgeons Database Collaboration</i>	CASS	<i>Coronary Artery Surgery Study</i>
		CCS	<i>Canadian Cardiovascular Society</i>
		CE	<i>Conformité Européenne</i>
		CEA	endarterektomia szyjna

CHA ₂ DS ₂ -VASC	niewydolność serca (<i>Cardiac failure</i>), nadciśnienie tętnicze (<i>Hypertension</i>), wiek (Age) ≥ 75 lat (2 pkt.), cukrzyca (<i>Diabetes</i>), udar mózgu (<i>Stroke</i>) (2 pkt.)-choroba układu naczyniowego (<i>Vascular disease</i>), wiek (Age) 65–74 lata, płeć żeńska (<i>Sex category — female</i>)	EKG	elektrokardiogram
		ESC	European Society of Cardiology
		EUROMAX	European Ambulatory Acute Coronary Syndrome Angiography
		EXAMINATION	Everolimus-Eluting Stents Versus Bare-Metal Stents in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction
CHAMPION	Cangrelor versus Standard Therapy to Achieve Optimal Management of Platelet Inhibition	EXCELLENT	Efficacy of Xience/Promus versus Cypher in Reducing Late Loss After Stenting
CI	przedział ufności	FAME	Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation
CIN	nefropatia wywołana przez środek kontrastowy	FDA	Food and Drug Administration
CKD	przewlekła choroba nerek	FFR	cząstkowa rezerwa przepływu
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration	FINESSE	Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events
COMFORTABLE AMI	Comparison of Biolimus Eluted From an Erodible Stent Coating With Bare-Metal Stents in Acute ST-Elevation Myocardial Infarction	FMC	pierwszy kontakt z systemem opieki medycznej
COURAGE	Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation	FMCTB	czas od pierwszego kontaktu z systemem opieki medycznej do napełnienia balonu (<i>first-medical-contact-to-balloon</i>)
CPG	Committee for Practice Guidelines	FREEDOM	Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus
CREDO	Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation	FRISC-2	Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease-2
CT	tomografia komputerowa	GFR	współczynnik przesączania kłębuszkowego
CURE	Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events	GP IIb/IIIa	glikoproteina IIb/IIIa
		GRACE	Global Registry of Acute Coronary Events
		GRAVITAS	Gauging Responsiveness with A VerifyNow Assay: Impact on Thrombosis And Safety
CURRENT-OASIS 7	Clopidogrel and Aspirin Optimal Dose Usage to Reduce Recurrent Events—Seventh Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes 7	GUSTO	Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries
CYP(450)	cytochrom P450	HAS-BLED	nadciśnienie tętnicze (<i>Hypertension</i>), nieprawidłowa czynność nerek lub wątroby (<i>Abnormal renal/liver function</i>), udar mózgu (<i>Stroke</i>), krwawienie w wywiadach lub skłonność do krwawień (<i>Bleeding history or predisposition</i>), chwiejne wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (<i>Labile INR</i>), leki lub alkohol (<i>Drugs/alcohol</i>)
DANAMI	Danish Trial in Acute Myocardial Infarction		
DAPT	podwójne leczenie przeciwplatekowe; Dual Antiplatelet Therapy (badanie)		
DEB-AMI	Drug Eluting Balloon in Acute Myocardial Infarction		
DELTA	Drug Eluting Stent for Left Main Coronary Artery Disease		
DES	stent uwalniający lek		
DI-DO	czas od dotarcia do ośrodka niewykonującego PCI do opuszczenia tego ośrodka przez pacjenta (<i>door-in to door-out</i>)	HEAT-PCI	How Effective are Antithrombotic Therapies in Primary Percutaneous Coronary Interventions
DIGAMI-2	Diabetes Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction-2	HF	niewydolność serca
DPP-4	dipeptydylopeptydaza typu 4	HORIZONS-AMI	Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction
DTB	czas od przybycia do szpitala do napełnienia balonu (<i>door-to-balloon</i>)	HR	hazard względny
EACTS	European Association for Cardio-Thoracic Surgery	IABP	kontrapulsacja wewnątrzaoortalna
EAPCI	European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions	IABP-SHOCK	Intraaortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock
EARLY-ACS	Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST Segment Elevation Acute Coronary Syndrome	ICD	implantowany kardiowerter-defibrylator
		IMA	tętnica piersiowa wewnętrzna

ISAR-CABG	<i>Is Drug-Eluting-Stenting Associated with Improved Results in Coronary Artery Bypass Grafts</i>	PCAT-2	<i>Primary Coronary Angioplasty versus Thrombolysis-2</i>
ISAR-REACT 3	<i>Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen–Rapid Early Action for Coronary Treatment 3</i>	PCI	przeszkólna interwencja wieńcowa
ISAR-SAFE	<i>Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Safety And Efficacy of Six Months Dual Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stenting</i>	PEPCAD	<i>Paclitaxel-Eluting PTCA-Catheter in Coronary Disease</i>
IVUS	ultrasonografia wewnątrznaczyniowa	PET	pozytonowa tomografia emisyjna
LAD	gałąź przednia zstępująca lewej tętnicy wieńcowej	PLATO	<i>Platelet Inhibition and Patient Outcomes</i>
LCx	gałąź okalająca lewej tętnicy wieńcowej	PPI	inhibitor pompy protonowej
LMWH	heparyna drobnocząsteczkowa	PRAMI	<i>Preventive Angioplasty in Acute Myocardial Infarction</i>
LV	lewa komora	PRECOMBAT	<i>Premier of Randomized Comparison of Bypass Surgery versus Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease</i>
LVAD	urządzenie do wspomaganie czynności lewej komory	PROCAT	<i>Parisian Region Out of Hospital Cardiac Arrest</i>
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory	PRODIGY	<i>Prolonging Dual Antiplatelet Treatment In Patients With Coronary Artery Disease After Graded Stent-Induced Intimal Hyperplasia Study</i>
LVESVI	wskaźnik objętości końcowoskurczowej lewej komory	PROTECT AF	<i>Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation</i>
MACCE	poważne niepożądane incydenty sercowe i mózgowo-naczyniowe	RCT	randomizowana próba kliniczna
MACE	poważne niepożądane incydenty sercowe	REPLACE	<i>Randomized Evaluation in Percutaneous Coronary Intervention Linking Angiomax to Reduced Clinical Events</i>
MADIT II	<i>Multicentre Automatic Defibrillator Implantation Trial II</i>	RESET	<i>Real Safety and Efficacy of a 3-month Dual Antiplatelet Therapy Following Zotarolimus-eluting Stents Implantation</i>
MADIT-CRT	<i>Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial–Cardiac Resynchronization Therapy</i>	RIVAL	<i>Radial Versus Femoral Access for Coronary Intervention</i>
MASS II	<i>Medical, Angioplasty or Surgery Study II</i>	RR	ryzyko względne
MDCT	wielodetektorowa tomografia komputerowa	RRR	względne zmniejszenie ryzyka
MI	zawał serca	SAVOR-TIMI 53	<i>Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus</i>
MRI	rezonans magnetyczny	SCAAR	<i>Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry</i>
NCDR (CathPCI)	<i>National Cardiovascular Database Registry</i>	SCD-HEFT	<i>Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial</i>
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>	SHOCK	<i>Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock</i>
NNT	liczba pacjentów, których trzeba leczyć (w celu uniknięcia jednego incydentu)	SOLVD	<i>Studies of Left Ventricular Dysfunction</i>
NOAC	doustny lek przeciwzakrzepowy nienależący do grupy antagonistów witaminy K	SPECT	tomografia emisyjna pojedynczego fotonu
NSTEMI	zawał serca bez uniesienia odcinka ST	STEEPLE	<i>Safety and Efficacy of Intravenous Enoxaparin in Elective Percutaneous Coronary Intervention Randomized Evaluation</i>
OASIS-5	<i>Optimal Treatment Strategy for Interventions-5</i>	STEMI	zawał serca z uniesieniem odcinka ST
OCT	optyczna koherentna tomografia	STICH	<i>Surgical Treatment Ischemic Heart Failure</i>
On-TIME-2	<i>Continuing Tirofiban in Myocardial Infarction Evaluation</i>	STREAM	<i>Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction</i>
OPTIMIZE	<i>Optimized Duration of Clopidogrel Therapy Following Treatment With the Zotarolimus-Eluting Stent in Real-World Clinical Practice</i>	STS	<i>Society of Thoracic Surgeons</i>
OR	iloraz szans	SVR	chirurgiczna rekonstrukcja komory
PACCOCATH	<i>Paclitaxel-Coated Balloon Catheter</i>	SWISSI II	<i>Swiss Interventional Study on Silent Ischaemia Type II</i>
PARIS	<i>Patterns of Non-Adherence to Anti-Platelet Regimens in Stented Patients</i>		

SYNTAX	<i>Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery</i>
TACTICS-TIMI 38	<i>Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy—Thrombolysis in Myocardial Infarction 18</i>
TARGET	<i>Do Tirofiban and Reo-Pro Give Similar Efficacy Outcome Trial</i>
TASTE	<i>Thrombus Aspiration during PCI in Acute Myocardial Infarction</i>
TAVI	przecewninkowa implantacja zastawki aortalnej
TIA	incydent przemijającego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego
TIMACS	<i>Timing of Intervention in Patients with Acute Coronary Syndromes</i>
TIME	<i>Trial of Invasive Medical Therapy in the Elderly</i>
TIMI	<i>Thrombolysis in Myocardial Infarction</i>
TRIGGER-PCI	<i>Testing Platelet Reactivity in Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy with Prasugrel</i>
TRITON-TIMI 38	<i>Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel—Thrombolysis in Myocardial Infarction 38</i>
UFH	heparyna niefrakcjonowana
VKA	antagonista witaminy K
WOEST	<i>What is the Optimal Antiplatelet and Anticoagulant Therapy in Patients with Oral Anticoagulation and Coronary Stenting</i>
ZEST-LATE/REAL-LATE	<i>Zotarolimus-Eluting Stent, Sirolimus-Eluting Stent, or Paclitaxel-Eluting Stent Implantation for Coronary Lesions—Late Coronary Arterial Thrombotic Events/Real-world Patients Treated with Drug-Eluting Stent Implantation and Late Coronary Arterial Thrombotic Events</i>

1. Przedmowa

Wytyczne są dokumentami podsumowującymi i oceniającymi wszystkie dowody z badań naukowych dotyczące danego zagadnienia, które są dostępne w momencie ich przygotowywania, a ich celem jest ułatwienie lekarzom wyboru najlepszych strategii postępowania u poszczególnych pacjentów z danym stanem, biorąc pod uwagę wpływ poszczególnych metod diagnostycznych lub terapeutycznych na wyniki leczenia, a także charakteryzujący je stosunek korzyści do ryzyka. Wytyczne i zalecenia powinny pomagać lekarzom w podejmowaniu decyzji w codziennej praktyce, ale ostateczne decyzje dotyczące indywidualnych pacjentów muszą być podejmowane przez lekarza odpowiedzialnego za leczenie po konsultacji z pacjentem lub w razie potrzeby jego opiekunem.

W ostatnich latach zarówno Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC) i Europejskie Stowarzyszenie Chirurgii Serca i Klatki Piersiowej (EACTS), jak i inne towarzystwa oraz organizacje wydały wiele wytycznych. Ze względu na wpływ wytycznych na praktykę kliniczną opracowano kryteria jakości odnoszące się do opracowywania wytycznych, aby wszystkie decyzje stały się przejrzyste dla użytkowników tych dokumentów. Zalecenia dotyczące formułowania i wydawania wytycznych ESC/EACTS można znaleźć na stronie internetowej ESC (<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/about/Pages/rules-writing.aspx>). Niniejsze wytyczne ESC/EACTS wyrażają oficjalne stanowisko tych dwóch towarzystw w kwestii omawianych zagadnień i są systematycznie uaktualniane.

Członkowie Grupy Roboczej, która przygotowała niniejsze wytyczne, zostali wybrani przez ESC i EACTS jako reprezentanci fachowego personelu zaangażowanego w leczenie pacjentów z omawianymi chorobami. Wybrani eksperci w tej dziedzinie dokonali wszechstronnego przeglądu opublikowanych dowodów dotyczących postępowania (w tym rozpoznawania, leczenia, prewencji i rehabilitacji) w tych stanach zgodnie z zasadami przyjętymi przez Komitet ESC ds. Wytycznych Postępowania (ESC CPG) oraz Komitet EACTS ds. Wytycznych (EACTS Guidelines Committee). Dokonano krytycznej oceny procedur diagnostycznych i terapeutycznych, w tym oceny stosunku korzyści do ryzyka. Uwzględniono szacunkowe obliczenia dotyczące oczekiwanych efektów leczenia w większych populacjach, jeżeli takie dane były dostępne. Poziom dowodów i siłę zaleceń odnoszących się do poszczególnych sposobów postępowania wyważono i skategoryzowano, posługując się uprzednio zdefiniowanymi klasyfikacjami, które przedstawiono w tabelach 1 i 2.

Ekspertów wchodzących w skład zespołów piszących i recenzujących wytyczne wypełnili formularze deklaracji konfliktów interesów, uwzględniając rzeczywiste i potencjalne źródła takich konfliktów. Te formularze połączono w jeden dokument, który można znaleźć na stronie internetowej ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Wszelkie zmiany deklaracji konfliktów interesów, które nastąpiły w okresie przygotowywania wytycznych, muszą być zgłaszane do ESC/EACTS, a formularze odpowiednio uaktualniane. Grupa Robocza otrzymała wsparcie finansowe wyłącznie od ESC i EACTS, bez żadnego zaangażowania przemysłu medycznego.

Komitet ds. Wytycznych Postępowania nadzoruje i koordynuje przygotowywanie nowych wytycznych przez grupy robocze i inne grupy ekspertów. Komitet jest również odpowiedzialny za proces uzyskiwania poparcia dla wytycznych. Wytyczne ESC oraz wytyczne opracowywane we współpracy z innymi towarzystwami są dokładnie analizowane i recenzowane przez CPG, partnerskie komitety ds. wytycznych oraz zewnętrznych ekspertów. Po wprowadzeniu odpowiednich zmian wytyczne są akceptowane przez wszystkich ekspertów będących członkami Grupy Roboczej. Ostateczna wersja dokumentu zostaje zaakceptowana przez CPG/EACTS do

Tabela 1. Klasy zaleceń

Klasa zaleceń	Definicja	Sugestia dotycząca zastosowania
Klasa I	Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne	Jest zalecane/jest wskazane
Klasa II	Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub zabiegu	
Klasa IIa	Dowody/opinie przemawiają w większości za przydatnością/skutecznością	Należy rozważyć
Klasa IIb	Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie	Można rozważyć
Klasa III	Dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe	Nie zaleca się

Tabela 2. Poziomy wiarygodności danych

Poziom A	Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz
Poziom B	Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych
Poziom C	Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów

jednoczesnej publikacji w czasopiśmie *European Heart Journal* oraz czasopiśmie partnerskiego towarzystwa naukowego, w tym przypadku *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. Wytyczne opracowano po uważnym rozważeniu wiedzy naukowej i medycznej oraz dowodów dostępnych w momencie opracowywania tego dokumentu.

Zadanie opracowywania wytycznych ESC/EACTS obejmuje nie tylko integrację najnowszych badań naukowych, ale również stworzenie narzędzi edukacyjnych oraz programów wdrażania zaleceń. W celu ułatwienia wdrażania wytycznych opracowywane są skrócone wersje kieszonkowe, podsumowujące zestawy przeźroczyste, broszury z głównymi przesłaniami, karty podsumowujące dla niespecjalistów, a także wersje elektroniczne do użytku w urządzeniach cyfrowych (smartfonach itd.). Te wersje są skrócone i w związku z tym w razie potrzeby należy zawsze odnosić się do pełnego tekstu wytycznych, które są dostępne bezpłatnie i bez ograniczeń na stronach internetowych ESC i EACTS. Krajowe towarzystwa naukowe należące do ESC i EACTS zachęca się do propagowania, tłumaczenia oraz wdrażania wytycznych ESC/EACTS. Programy wdrażania wytycznych są potrzebne, ponieważ wykazano, że dokładne wykorzystywanie zaleceń może korzystnie wpływać na kliniczne wyniki leczenia.

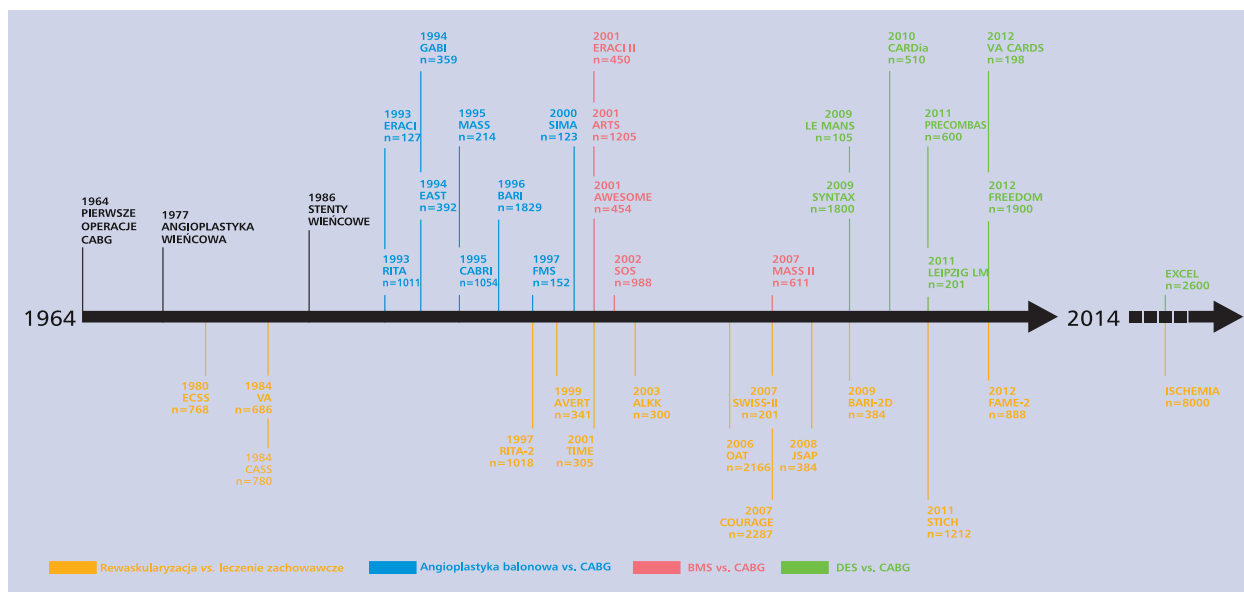
Potrzebne są również badania przekrojowe i rejestry w celu potwierdzenia, że rzeczywista codzienna praktyka jest zgodna z tym, co zaleca się w wytycznych, dzięki czemu będzie można zamknąć pętlę badań klinicznych, przygotowując wytyczne oraz wprowadzając ich w życie w ramach praktyki klinicznej.

Zachęca się pracowników opieki zdrowotnej, aby w pełni uwzględniali te wytyczne ESC/EACTS, gdy dokonują oceny klinicznej, a także kiedy określają i realizują medyczne strategie prewencji, diagnostyki lub leczenia. Wytyczne ESC/EACTS nie znoszą jednak w żaden sposób indywidualnej odpowiedzialności pracowników opieki zdrowotnej za podejmowanie właściwych i dokładnych decyzji z uwzględnieniem stanu zdrowia danego pacjenta i po konsultacji z danym pacjentem oraz, jeżeli jest to właściwe i/lub konieczne, z opiekunem pacjenta. Na pracownikach opieki zdrowotnej spoczywa również odpowiedzialność za weryfikację zasad i przepisów odnoszących się do leków i urządzeń w momencie ich stosowania (przepisywania).

2. Wprowadzenie

Pięćdziesiąt lat rewaskularyzacji mięśnia sercowego

W 2014 r. pomostowanie tętnic wieńcowych (CABG) obchodzi pięćdziesiąt rocznicę stosowania w praktyce klinicznej, ponieważ pierwsze takie operacje przeprowadzono w 1964 r. [1]. Trzydzieści lat później wykonano pierwszą przezskórną interwencję wieńcową (PCI) [2]. Od tamtego czasu obie te metody rewaskularyzacji były stale doskonalone, co w szczególności objęło systematyczne stosowanie pomostów tętniczych w przypadku CABG, a także wprowadzenie stentów. Jednocześnie PCI stały się jedną z najczęściej wykonywanych interwencji terapeutycznych w medycynie [3], a postęp spowodował stałe zmniejszanie się częstości występowania zdarzeń niepożądanych w okresie okołozabiegowym, co pozwoliło na uzyskanie doskonałych wyników stosowania obu metod rewaskularyzacji. Należy jednak zdawać sobie sprawę z różnic między tymi dwoma strategiami rewaskularyzacji. W przypadku CABG pomosty wszczepia się do środkowej części naczynia wieńcowego za zmianą lub zmianami odpowiedzialnymi za niedokrwienie, zapewniając w ten sposób dodatkowe źródło dopływu krwi do mięśnia sercowego i chroniąc przed następstwami dalszych zmian zwężających światło początkowych odcinków tętnic wieńcowych. Natomiast celem stosowania stentów wień-



Rycina 1. Randomizowane próby kliniczne dotyczące rewaskularyzacji mięśnia sercowego, które przeprowadzono w ciągu ostatnich pięciu dekad; BMS — niepowlekany stent metalowy; CABG — pomostowanie tętnic wieńcowych; DES — stent uwalniający lek

cowych jest przywrócenie prawidłowej drożności własnych naczyń wieńcowych pacjenta poprzez miejscowe leczenie zwężeń, bez ochrony przed nowymi zmianami powstającymi proksymalnie w stosunku do stentu.

Rewaskularyzacja mięśnia sercowego była przedmiotem oceny w większej liczbie randomizowanych prób klinicznych (RCT) niż niemal każda inna interwencja (ryc. 1). W celu uzyskania odpowiednich informacji dla potrzeb niniejszych wytycznych Grupa Robocza dokonała systematycznego przeglądu wszystkich RCT przeprowadzonych od 1980 r., w których bezpośrednio porównywano różne strategie rewaskularyzacji, w tym CABG, angioplastykę balonową oraz PCI z użyciem niepowlekanych stentów metalowych (BMS) i różnych stentów uwalniających lek (DES) dopuszczonych do użytku przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) — zarówno ze sobą, jak i z leczeniem zachowawczym. Podczas tego przeglądu odnaleziono 100 RCT obejmujących 93 553 pacjentów, w których łączny czas obserwacji wyniósł 262 090 osobolat [4].

Ustalenie najlepszej możliwej strategii rewaskularyzacji, z uwzględnieniem również czynników społecznych i kulturowych, będzie często wymagać interakcji między kardiologami i kardiochirurgami, lekarzami kierującymi pacjentów oraz w razie potrzeby innymi specjalistami. Pacjenci potrzebują pomocy w podejmowaniu świadomych decyzji dotyczących stosowanego u nich leczenia, a najcenniejszych porad będzie mógł najprawdopodobniej udzielić wielodyscyplinarny zespół specjalistów zajmujących się chorobami serca (*Heart Team*) [5]. Zdając sobie sprawę ze znaczenia interakcji między kardiologami a kardiochirurgami, kierownictwo ESC i EACTS wyznaczyło tej wspólnej Grupie Roboczej, komisji

obu towarzystw do spraw wytycznych, a także recenzentom niniejszego dokumentu zadanie opracowania wyważonych, ukierunkowanych na pacjentów i opartych na dowodach z badań naukowych wytycznych dotyczących praktyki klinicznej w zakresie rewaskularyzacji mięśnia sercowego. Na prezesach obu towarzystw oraz przewodniczącym CPG spoczęło również zadanie dostosowania tego dokumentu do polityki w zakresie deklarowania konfliktów interesów oraz zapewnienia, że członkowie Grupy Roboczej będą postępować zgodnie z tymi zasadami w ciągu całego procesu opracowywania wytycznych. W przypadkach, w których jakiś członek Grupy Roboczej zgłaszał potencjalny konflikt interesów, nie uczestniczył on w podejmowaniu ostatecznej decyzji w danej kwestii.

3. Skale i stratyfikacja ryzyka

Planowa rewaskularyzacja mięśnia sercowego jest właściwa, kiedy oczekiwane korzyści pod względem przeżywalności lub innych wyników leczenia (objawy, stan czynnościowy i/lub jakość życia) przeważają nad przewidywanymi niekorzystnymi konsekwencjami zabiegu. To, czy preferowane jest leczenie zachowawcze, PCI lub CABG, powinno zależeć od stosunku korzyści do ryzyka dla tych strategii leczenia, a także zestawienia ryzyka zgonu, zawału serca (MI) i udaru mózgu w okresie okołozabiegowym z oczekiwaną poprawą jakości życia związanej ze zdrowiem, a także długoterminowym zmniejszeniem ryzyka zgonu, MI i ponownej rewaskularyzacji. Wielodyscyplinarny zespół specjalistów powinien uwzględnić anatomie zmian w tętnicach wieńcowych, wiek pacjenta, choroby współistniejące, preferencje chorego, a także doświadczenie szpitala/operatora.

Opracowano liczne modele służące do stratyfikacji ryzyka, które koncentrują się na złożoności anatomicznej lub ryzyku klinicznym, i wykazano ich wartość podczas podejmowania decyzji [6]. Modele, które są najczęściej wykorzystywane w praktyce klinicznej, podsumowano w tabelach zawierających wytyczne [modele oceniające ryzyko krótkoterminowe (wewnątrzszpitalne lub 30-dniowe) oraz średnio- i długoterminowe (≥ 1 rok)].

1. Skala EuroSCORE pozwala przewidywać śmiertelność chirurgiczną [7, 8]. Jest ona oparta na starym zestawie danych i wykazano, że powoduje przeszacowanie ryzyka zgonu, a więc nie powinna już być stosowana [9, 10].
2. Skala EuroSCORE II jest uaktualnieniem logistycznego modelu EuroSCORE opartym na bardziej współczesnym zestawie danych, który lepiej odzwierciedla aktualną praktykę kardiologiczną [11]. Jej wartość wykazano wśród pacjentów poddawanych CABG [12]. W porównaniu z pierwotną wersją skala EuroSCORE II może lepiej przewidywać ryzyko zgonu [12–14].
3. Skala Towarzystwa Chirurgów Klatki Piersiowej (STS) jest modelem przewidywania ryzyka zweryfikowanym u pacjentów poddawanych operacjom kardiologicznym, z odrębnymi modelami dla CABG oraz CABG w połączeniu z operacjami wad zastawkowych [15, 16]. Można ją wykorzystywać do przewidywania ryzyka zgonu w obserwacji wewnątrzszpitalnej i 30-dniowej (w zależności od tego, która jest dłuższa) oraz chorobowości wewnątrzszpitalnej.
4. Skalę z badania *Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery* (SYNTAX) (tab. 3) opracowano w celu oceny anatomicznej złożoności zmian w tętnicach wieńcowych u pacjentów z chorobą pnia lewej tętnicy wieńcowej lub chorobą trójnaczyńową i stwierdzono, że wynik w tej skali jest niezależnym wskaźnikiem predykcyjnym poważnych niepożądanych incydentów sercowych i mózgowo-naczyniowych (MACCE) w długoterminowej obserwacji u pacjentów poddanych PCI, ale nie CABG [17, 18]. Skala ta ułatwia wybór optymalnego leczenia poprzez identyfikację pacjentów z grupy największego ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych po PCI. Zmienność wyniku w skali SYNTAX między obserwatorami jest istotna [19], chociaż rozwój metod oceny nieinwazyjnej może uprościć obliczanie wyniku w tej skali [20].
5. Skalę ryzyka z rejestru *National Cardiovascular Database Registry* (NCDR CathPCI) opracowano w celu przewidywania ryzyka u pacjentów poddawanych PCI i powinna ona być wykorzystywana tylko w takiej sytuacji [21].
6. Model *Age, Creatinine, Ejection Fraction* (ACEF) [wiek, kreatynina, frakcja wyrzutowa] jest prostym wskaźnikiem, ponieważ obejmuje tylko 3 zmienne, a opracowano go na podstawie danych uzyskanych wśród pacjentów chirurgicznych [22]. Model ACEF zweryfikowano również jako

narzędzie umożliwiające przewidywanie umieralności wśród pacjentów poddawanych PCI [23].

7. Kliniczna skala SYNTAX jest połączeniem skal SYNTAX i ACEF. Pierwotnie opracowano ją jako model addytywny, ale późniejsze opracowanie modelu logistycznego umożliwiło bardziej zindywidualizowaną ocenę ryzyka [24].
8. Skala SYNTAX II jest połączeniem czynników anatomicznych i klinicznych [wiek, klirens kreatyniny, czynność lewej komory (LV), płuca, przewlekła obturacyjna choroba płuc oraz choroba tętnic obwodowych]. Umożliwia ona przewidywanie śmiertelności w długoterminowej obserwacji u pacjentów ze złożoną chorobą trójnaczyńową lub chorobą pnia lewej tętnicy wieńcowej [25]. Stwierdzono, że skala ta była lepsza niż konwencjonalna skala SYNTAX, kiedy podejmowano decyzje o wyborze CABG lub PCI w badaniu SYNTAX, a później zweryfikowano jej wartość w rejestrze *Drug Eluting Stent for Left Main Coronary Artery Disease* (DELTA).
9. W badaniu *American College of Cardiology Foundation-Society of Thoracic Surgeons Database Collaboration* (ASCERT) [26] wykorzystano dwie duże bazy danych NCDR i STS, aby opracować kilka modeli służących do przewidywania umieralności w różnych punktach czasowych po CABG i PCI [27, 28].

Analizy porównawcze tych modeli mają ograniczoną wartość, ponieważ w dostępnych badaniach oceniano na ogół poszczególne modele ryzyka w różnych populacjach pacjentów, oceniając różne wyniki leczenia w różnych punktach czasowych, a większość modeli jest zawężona do jednego rodzaju rewaskularyzacji. Ponadto kilka ważnych parametrów, takich jak zespół kruchości (*frailty*), niezależność fizyczna i aorta porcelanowa, nie zostało uwzględnionych w obecnie dostępnych skalach ryzyka. Idealny model umożliwiający ocenę stosunku korzyści do ryzyka powinien pozwalać na porównanie krótkoterminowych korzyści z PCI z długoterminowymi korzyściami z CABG, jednak mimo że modele ryzyka mogą dostarczać użytecznych informacji służących do przewidywania śmiertelności i poważnych zdarzeń niepożądanych, na razie nie można ocenić, którzy pacjenci odniosą korzyść pod względem jakości życia.

Powyższe dane znacznie ograniczają możliwości rekomendacji posługiwania się jednym określonym modelem ryzyka. Należy również pamiętać, że żadna skala ryzyka nie pozwala na dokładne przewidywanie występowania incydentów u poszczególnych osób. Pewne ograniczenia dotyczą ponadto wszystkich baz danych, które wykorzystano do stworzenia modeli ryzyka, a różnice w definicji oraz treści zmiennych mogą wpływać na sprawność skal ryzyka, kiedy stosuje się je w różniących się od siebie populacjach. Ostatecznie stratyfikacja ryzyka powinna być traktowana jako źródło wskazówek, ale zasadnicze znaczenie ma wciąż ocena kliniczna i dyskusja prowadzona w obrębie wielodyscyplinarnego zespołu specjalistów (*Heart Team*) [25].

Tabela 3. Obliczanie wyniku w skali SYNTAX

Krok	Oceniana zmienna	Opis
1	Dominacja	Znaczenie poszczególnych segmentów wieńcowych zależy od tego, która tętnica wieńcowa (prawa lub lewa) jest dominująca. W skali SYNTAX nie ma możliwości przyjęcia, że obie tętnice są współdominujące
2	Segment wieńcowy	Segment wieńcowy ze zmianami chorobowymi bezpośrednio wpływa na łączny wynik w skali, ponieważ każdemu segmentowi przypisuje się punkty w zależności od jego umiejscowienia, od 0,5 (np. gałąź tylnoboczna) do 6 (pień lewej tętnicy wieńcowej w przypadku jej dominacji)
		<p>Dominacja prawej tętnicy wieńcowej</p> <p>Dominacja lewej tętnicy wieńcowej</p> <p>Punktacja</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ +6 ■ +5 ■ +3,5 ■ +2,5 ■ +1,5 ■ +1 ■ +0,5
3	Stopień zwężenia	<p>Wynik dla każdego segmentu wieńcowego ze zmianami chorobowymi mnoży się przez 2 w przypadku zwężenia 50–99% oraz przez 5 w przypadku całkowitego zamknięcia</p> <p>W przypadku całkowitego zamknięcia przyznaje się dodatkowe punkty jak niżej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zamknięcie od > 3 miesięcy lub czas trwania niezany: +1 • Tępo zakończony kikut naczynia: +1 • Połączenie przez „mostek” (<i>bridging</i>) naczyń krążenia obocznego: +1 • Widoczny pierwszy segment za miejscem zamknięcia: +1 w przypadku niewidocznego segmentu • Boczna gałąź w miejscu zamknięcia: +1, jeżeli średnica < 1,5 mm +1, jeżeli średnica zarówno < 1,5, jak i ≥ 1,5 mm +0, jeżeli średnica ≥ 1,5 mm (tj. zmiana w miejscu rozwidlenia)
4	Zmiana w obrębie trifurkacji	<p>Obecność zmiany w obrębie trifurkacji powoduje przyznanie dodatkowych punktów w zależności od liczby segmentów ze zmianami chorobowymi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 segment: +3 • 2 segmenty: +4 • 3 segmenty: +5 • 4 segmenty: +6
5	Zmiana w obrębie bifurkacji	<p>Obecność zmiany w obrębie bifurkacji powoduje przyznanie dodatkowych punktów w zależności od rodzaju rozwidlenia w klasyfikacji Mediny [29]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana typu 1,0,0; 0,1,0 lub 1,1,0: dodatkowo 1 punkt • Zmiana typu 1,1,1; 0,0,1; 1,0,1 lub 0,1,1: dodatkowo 2 punkty <p>Ponadto za kąt rozwidlenia < 70° dodatkowo 1 punkt</p>
6	Zmiana w odejściu od aorty	Obecność zmiany w segmencie tuż za odejściem od aorty: dodatkowo 1 punkt
7	Znaczna krętość naczynia	Znaczna krętość naczynia proksymalnie do segmentu ze zmianami chorobowymi: dodatkowo 2 punkty
8	Długość zmiany	Długość zmiany > 20 mm: dodatkowo 1 punkt
9	Zwapnienia	Obecność znacznych zwapnień: dodatkowo 2 punkty
10	Skrzeplina	Obecność skrzepliny: dodatkowo 1 punkt
11	Rozsiane zmiany/małe naczynia	Obecność rozsianych zmian i zwężeń w segmentach za zmianą (tj. kiedy co najmniej 75% długości segmentu dystalnie do zmiany ma średnicę < 2 mm): dodatkowo 1 punkt za każdy segment

Modele ryzyka służące do oceny krótkoterminowych wyników leczenia (wewnątrzszpitalnych lub 30-dniowych)

Skala	Kohorta rozwojowa (liczba pacjentów, rodzaj badania)	Okres rekrutacji pacjentów	Zabiegi wieńcowe	Liczba zmiennych		Oceniany wynik leczenia	Klasa zaleceń		Badania walidacyjne	Sposób obliczania (adres internetowy)	Piśmiennictwo ^a
				Klinicznych	Anatomicznych		CABG	PCI			
STS	n = 774 881, wielo- ośrodkowe	01.2006– –12.2006	100% (i)CABG	40	2	Śmiertelność wewnątrz- szpitalna lub 30-dniowa ^b oraz chorobowość wewnątrzszpitalna ^c	I B		5–10	http://riskcalc. sts.org	[15, 16]
EuroSCORE II	n = 16 828, wielo- ośrodkowe	05.2010– –07.2010	47% (i)CABG	18	0	Śmiertelność wewnątrzszpitalna	IIa B	IIb C	> 10	www.euro- score.org/ /calc.html	[11]
ACEF	n = 4557, jedno- ośrodkowe	2001– –2003	–	3	0	Śmiertelność wewnątrzszpitalna lub 30-dniowa ^b	IIb C	IIb C	5–10	[wiek/frakcja wyrzutowa (%)] + 1 ^d	[22]
NCDR CathPCI	n = 181 775, wielo- ośrodkowe	01.2004– –03.2006	100% PCI	8	0	Śmiertelność wewnątrzszpitalna		IIb B	< 5	–	[21]
EuroSCORE	n = 19 030, wielo- ośrodkowe	09.1995– –11.1995	64% (i)CABG	17	0	Śmiertelność operacyjna	III B	III C	> 50	www.euro- score.org/ /calcd.html	[7, 8]

ACEF (Age, Creatinine, Ejection Fraction) — wiek, kreatynina, frakcja wyrzutowa; (i)CABG — (izolowane) pomostowanie tętnic wieńcowych; NCDR CatchPCI — National Cardiovascular Database Registry; PCI — przeszłona interwencja wieńcowa; STS — Society of Thoracic Surgeons

^aNumer pozycji w spisie piśmiennictwa na końcu wytycznych

^bW zależności od tego, który okres trwał dłużej

^cUdar mózgu, niewydolność nerek, długotrwała wentylacja mechaniczna, głębokie zakażenie rany mostka, reoperacja, długość pobytu < 6 dni lub > 14 dni

^dJeżeli stężenie kreatyniny > 2 mg/dl

4. Proces podejmowania decyzji i informowania pacjenta

4.1. INFORMOWANIE PACJENTA I ŚWIADOMA ZGODA

U podłoża procesu podejmowania decyzji medycznych i informowania pacjenta leżą 4 zasady etyki w opiece zdrowotnej: autonomii, czynienia dobra, nieczynienia zła i sprawiedliwości [31]. Proces uzyskiwania świadomej zgody nie powinien być traktowany jako konieczny wymóg prawny, ale jako szansa zoptymalizowania podejmowanych decyzji. Na proces podejmowania decyzji mogą wpływać czynniki związane z chorym, czynniki instytucjonalne i tryb przyjęcia do szpitala.

Świadoma zgoda wymaga przejrzystości, zwłaszcza jeżeli różne możliwości leczenia wywołują kontrowersje. Wspólne sprawowanie opieki wymaga spełnienia warunków komunikacji, zrozumienia i zaufania. Decyzje terapeutyczne nie powinny być podejmowane wyłącznie na podstawie wyników badań naukowych oraz rozumienia przez lekarza sytuacji danego pacjenta, ponieważ aktywny udział chorego w pro-

cesie podejmowania decyzji może pozwolić na uzyskanie lepszych wyników terapii. Kiedy rozważa się rewaskularyzację wieńcową, pacjenci są podatni na błąd kategoryzacji, tj. różnego postrzegania leczenia w zależności od „etykiety”, która została mu przypisana (*bias by labels*), a preferencje pacjenta mogą być czasami sprzeczne z najlepszą praktyką w świetle dowodów naukowych [32]. Pacjenci mogą mieć ograniczoną wiedzę na temat własnej choroby, czasami prezentując nierealistyczne oczekiwania w odniesieniu do proponowanej interwencji. Nawet 68% osób nie zdaje sobie sprawy z istnienia alternatywnej strategii rewaskularyzacji [33]. Należy dokładnie przedyskutować krótkoterminowe (związane z zabiegiem) i długoterminowe zagrożenia oraz korzyści, takie jak przeżywalność, złagodzenie dolegliwości dławicowych, jakość życia, potencjalna odległa potrzeba ponownej interwencji, a także wątpliwości lub niewiadome związane z różnymi strategiami leczenia. Pacjenci mogą rozważyć te informacje tylko w świetle osobistych wartości i podłoża kulturowego, a więc muszą mieć czas na przemyślenie bilansu korzyści i ryzyka wynikającego z przewidywanych rezultatów leczenia.

Aby pacjent mógł zasięgnąć drugiej opinii lub omówić wyniki badań i ich konsekwencje z lekarzem, który go

Modele ryzyka służące do oceny długoterminowych wyników leczenia (≥ 1 rok)

Skala	Kohorta rozwojowa (liczba pacjentów, rodzaj badania)	Okres rekrutacji pacjentów	Zabiegi wieńcowe	Liczba zmiennych		Oceniany wynik leczenia	Klasa zaleceń		Badania walidacyjne	Sposób obliczania (adres internetowy)	Piśmiennictwo ^a
				Klinicznych	Anatomicznych		CABG	PCI			
SYNTAX	Brak, opinia ekspertów	Brak	–	0	11 (3 ogólne, 8 w zależności od rodzaju zmiany)	MACCE	I B	I B	> 50	www.syntax-score.com	[30]
SYNTAX II	n = 1800, wieloośrodkowe	03.2005–04.2007	50% CABG, 50% PCI	6	12	Śmiertelność 4-letnia	IIa B	IIa B	< 5	–	[25]
ASCERT CABG	n = 174 506, wieloośrodkowe	01.2002–12.2007	100% (i)CABG	23	2	Śmiertelność > 2 lat	IIa B		< 5	–	[27]
ASCERT PCI	n = 206 081, wieloośrodkowe	2004–2007	100% PCI	17	2	Śmiertelność > 1 roku		IIa B	< 5	–	[28]
SYNTAX logistyczna kliniczna	n = 6508, wieloośrodkowe	03.2005–04.2007	100% PCI	3	11	Roczna częstość MACE i śmiertelność		IIa B	< 5	–	[24]

ASCERT — American College of Cardiology Foundation–Society of Thoracic Surgeons Database Collaboration (ACCF-STs) on the Comparative Effectiveness of Revascularization Strategies; (i)CABG — izolowane pomostowanie tętnic wieńcowych; MACCE — poważne niepożądane incydenty sercowe i naczyniowo-mózgowe; MACE — poważne niepożądane incydenty sercowe; PCI — przeszczepna interwencja wieńcowa; SYNTAX — SYNERgy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXus and Cardiac Surgery

^aNumer pozycji w spisie piśmiennictwa na końcu wytycznych

skierował, powinien mieć na to wystarczająco dużo czasu między diagnostycznym cewnikowaniem serca a interwencją — w razie potrzeby nawet kilka dni. Informacje przekazywane pacjentom muszą być obiektywne, oparte na dowodach naukowych, aktualne, wiarygodne, łatwo dostępne, istotne i zgodne z wymogami prawnymi. Niezbędne jest spójne posługiwanie się terminologią, która jest zrozumiała dla pacjenta. Potrzebny jest dokument będący pisemną informacją dla chorego. Te zalecenia odnoszą się do pacjentów w stabilnym stanie klinicznym, u których można zastosować różne sposoby leczenia i którzy mogą podjąć decyzję bez ograniczeń wynikających z nagłości lub pilności sytuacji klinicznej (tab. 4).

Należy unikać anonimowego leczenia. Pacjent ma prawo uzyskać informacje na temat doświadczenia operatora, liczby zabiegów wykonywanych w danym ośrodku, a także tego, czy w danym ośrodku dostępne są wszystkie możliwości terapii, włącznie z leczeniem chirurgicznym. Pacjentów, u których rozważa się rewaskularyzację, należy też jednoznacznie informować o dalszej potrzebie stosowania leczenia zachowawczego, a także modyfikacji stylu życia i innych strategii prewencji wtórnej (rozdział 20).

4.2. PODEJMOWANIE DECYZJI PRZEZ WIELODYSCIPLINARNY ZESPÓŁ SPECJALISTÓW ZAJMUJĄCYCH SIĘ CHOROBYMI SERCA (HEART TEAM)

Zespół specjalistów zajmujących się chorobami serca (*Heart Team*), składający się z kardiologów klinicznych (nieinwazyjnych), kardiochirurgów i kardiologów inwazyjnych, zapewnia zrównoważony, wielodyscyplinarny proces podejmowania decyzji [5]. W tym procesie potrzebny może być także dodatkowy udział lekarzy innych specjalności zaangażowanych w opiekę nad pacjentem. Wielodyscyplinarny zespół specjalistów powinien zbierać się systematycznie w celu analizowania i interpretowania dostępnych danych diagnostycznych, ich oceny w kontekście stanu klinicznego pacjenta, określania potrzeby — lub nie — interwencji, a także oceny prawdopodobieństwa bezpiecznej i skutecznej rewaskularyzacji za pomocą PCI lub CABG. Doraźne spotkania wielodyscyplinarnego zespołu specjalistów powinny ułatwiać i wspierać efektywną pracę kliniczną.

Zapotrzebowanie na podejście interdyscyplinarne ilustrują doniesienia o: 1) niedostatecznym wykorzystywaniu zabiegów rewaskularyzacyjnych u 18–40% pacjentów z chorobą

Tabela 4. Wielodyscyplinarne szlaki decyzyjne, świadoma zgoda pacjentów i moment interwencji

	Ostry zespół wieńcowy			Wielonaczyniowa stabilna CAD	Stabilna CAD ze wskazaniem do PCI <i>ad hoc</i> zgodnie z protokołami przyjętymi uprzednio przez wielodyscyplinarny zespół ekspertów (<i>Heart Team</i>)
	Wstrząs	STEMI	NSTE-ACS		
Wielodyscyplinarne podejmowanie decyzji	Nieobowiązkowe w ostrej fazie. Mechaniczne wspomaganie krążenia zgodnie z protokołem przyjętym przez wielodyscyplinarny zespół ekspertów (<i>Heart Team</i>)	Nieobowiązkowe w ostrej fazie	Nieobowiązkowe w ostrej fazie. Po stabilizacji zalecane jak w przypadku stabilnej wielonaczyniowej CAD	Wymagane	Niewymagane
Świadoma zgoda	Ustna świadoma zgoda w obecności świadków lub zgoda rodziny, jeżeli możliwa — bezzwłocznie	Ustna świadoma zgoda w obecności świadków może być wystarczająca, chyba że prawnie wymagane jest uzyskanie pisemnej zgody	Pisemna świadoma zgoda ^a	Pisemna świadoma zgoda ^a	Pisemna świadoma zgoda ^a
Czas do rewaskularyzacji	Stan nagły: niezwłocznie	Stan nagły: niezwłocznie	Stan pilny: w ciągu 24 h, o ile to możliwe i nie później niż w ciągu 72 h	U pacjentów z nasilonymi objawami (3 klasa wg CCS), a także u osób z anatomiczną charakterystyką choroby związaną z dużym ryzykiem (choroba pnia lewej tętnicy wieńcowej lub jej ekwiwalent, choroba trójnaczyniowa lub choroba proksymalnego odcinka LAD bądź upośledzona czynność komory), rewaskularyzacja (PCI lub CABG) powinna zostać przeprowadzona w ciągu 2 tygodni. U wszystkich pozostałych pacjentów ze stabilną CAD rewaskularyzacja (PCI lub CABG) powinna zostać przeprowadzona w ciągu 6 tygodni	<i>Ad hoc</i>
Procedura	Przeprowadzić interwencję na podstawie najlepszych dostępnych dowodów. Zmiany inne niż odpowiedzialne za niedokrwienie/zawał leczone zgodnie z protokołem przyjętym w danym ośrodku lub decyzją wielodyscyplinarnego zespołu ekspertów (<i>Heart Team</i>)	Przeprowadzić interwencję na podstawie najlepszych dostępnych dowodów. Zmiany inne niż odpowiedzialne za niedokrwienie/zawał leczone zgodnie z protokołem przyjętym w danym ośrodku lub decyzją wielodyscyplinarnego zespołu ekspertów (<i>Heart Team</i>)	Przeprowadzić interwencję na podstawie najlepszych dostępnych dowodów. Zmiany inne niż odpowiedzialne za niedokrwienie/zawał leczone zgodnie z protokołem przyjętym w danym ośrodku lub decyzją wielodyscyplinarnego zespołu ekspertów (<i>Heart Team</i>)	Zaplanować najbardziej odpowiednią interwencję, pozostawiając odpowiednio długi czas między diagnostycznym cewnikowaniem serca a interwencją	Przeprowadzić interwencję zgodnie z protokołem przyjętym w danym ośrodku przez wielodyscyplinarny zespół ekspertów (<i>Heart Team</i>)

CABG — pomostowanie tętnic wieńcowych; CAD — choroba wieńcowa; CCS — *Canadian Cardiovascular Society*; LAD — gałąź przednia zstępująca lewej tętnicy wieńcowej; NSTE-ACS — ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST; PCI — przeszłokrotna interwencja wieńcowa; STEMI — zawał serca z uniesieniem odcinka ST

^aMoże to nie odnosić się do krajów, w których nie ma prawnego wymogu uzyskiwania pisemnej świadomej zgody. *European Society of Cardiology* (ESC) i *European Association for Cardio-Thoracic Surgery* (EACTS) zalecają udokumentowanie zgody pacjenta w przypadku wszystkich zabiegów rewaskularyzacyjnych

wieńcową (CAD) [34]; oraz 2) niewłaściwym wykorzystywaniu strategii rewaskularyzacji i braku omawiania poszczególnych przypadków [35]. Duże różnice między krajami europejskimi pod względem stosunku liczby wykonywanych PCI do liczby zabiegów CABG (w 2007 r. od 2,0 do 8,6) wywołały obawy, czy w Europie dokonuje się właściwego wyboru leczenia rewaskularyzacyjnego [36]. Istnieją doniesienia o niewłaściwym wykorzystywaniu PCI (w 11–15% przypadków) lub wątpliwościach dotyczących tego, czy wykonanie PCI jest właściwe (w 40–50% przypadków) [5, 37], a w mniejszym stopniu o analogicznych problemach dotyczących CABG (odpowiednio w 1–2% i 0–9% przypadków) [5, 38]. Wzrost niedostatecznego wykorzystywania CABG można częściowo wytłumaczyć terapią za pomocą PCI u pacjentów ze wskazaniami do leczenia chirurgicznego [39, 40]. Wielodyscyplinarne podejmowanie decyzji przez zespół specjalistów może zminimalizować postrzeganie sytuacji z perspektywy własnej specjalności, a także zapobiegać sytuacjom, w których samodzielne zgłaszanie się pacjentów utrudnia zapewnienie im optymalnej opieki [32–41].

W przypadku częstych sytuacji klinicznych można posługiwać się standardowymi, wielodyscyplinarnymi protokołami opartymi na dowodach naukowych, które przyjęto w danym ośrodku w celu uniknięcia potrzeby systematycznego indywidualnego analizowania wszystkich diagnostycznych koronarografii, ale złożone przypadki wymagają indywidualnego omówienia. W takich przypadkach rewaskularyzacji nie powinno się przeprowadzać jednocześnie z diagnostyczną koronarografią, co zapewni dostateczny czas na ocenę wszystkich dostępnych informacji oraz jednoznacznie objaśnienie i przedyskutowanie wyników badań z pacjentem [41]. Uzasadnienie decyzji i uzgodnione stanowisko ekspertów w kwestii optymalnego leczenia rewaskularyzacyjnego powinny zostać zachowane w dokumentacji medycznej pacjenta. W szpitalach, w których nie ma oddziału kardiologicznego, a także w ośrodkach sprawujących opiekę w trybie ambulatoryjnym należy opracować protokoły postępowania we współpracy z doświadczonym kardiologiem inwazyjnym i kardiologiem. Wydaje się, że decyzje podejmowane przez wielodyscyplinarny zespół specjalistów są powtarzalne [42].

4.3. MOMENT PRZEPROWADZENIA REWASKULARYZACJI ORAZ PCI WYKONYWANA AD HOC

Badania, w których oceniano pacjentów kierowanych na rewaskularyzację, wykazały, że opóźnienie leczenia wiąże się ze znaczną chorobowością i śmiertelnością [43, 44], dlatego też okres oczekiwania na diagnostyczną koronarografię powinien być minimalny. Kiedy po diagnostycznej koronarografii podjęto decyzję o rewaskularyzacji, Grupa Robocza zaleca, aby pacjentów z nasilonymi objawami klinicznymi w III klasie wg Kanadyjskiego Towarzystwa Kardiologicznego (CCS),

Zalecenia dotyczące podejmowania decyzji i informowania pacjentów w sytuacjach planowych

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Zaleca się, aby pacjentów poddawanych koronarografii informować przed tą procedurą o korzyściach i zagrożeniach, a także potencjalnych konsekwencjach terapeutycznych	I	C
Zaleca się, aby pacjenci byli odpowiednio informowani o krótko- i długoterminowych korzyściach i zagrożeniach związanych z zabiegiem rewaskularyzacyjnym, a także o różnych możliwościach leczenia. Na proces podejmowania świadomej decyzji należy przeznaczyć odpowiednio dużo czasu	I	C
Zaleca się, aby wielodyscyplinarny zespół ekspertów (<i>Heart Team</i>) opracował protokoły postępowania w danym ośrodku, które umożliwią stosowanie odpowiednich strategii rewaskularyzacji zgodnie z obecnymi wytycznymi. W przypadku ośrodków wykonujących przezskórne interwencje wieńcowe, które nie dysponują możliwością leczenia kardiologicznego na miejscu, protokoły postępowania w danym ośrodku powinny być opracowywane razem ze współpracującym ośrodkiem kardiologicznym	I	C
Zaleca się, aby leczenie pacjentów, u których podjęcie decyzji jest złożone lub którzy nie są objęci protokołami postępowania wprowadzonymi w danym ośrodku, zostało przedyskutowane przez wielodyscyplinarny zespół ekspertów (<i>Heart Team</i>)	I	C

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

a także pacjentów z charakterystyką anatomiczną zmian w tętnicach wieńcowych wskazującą na duże ryzyko (choroba pnia lewej tętnicy wieńcowej lub jej ekwiwalent; choroba trójnaczyńniowa lub zwężenie w początkowym odcinku gałęzi przedniej zstępującej (LAD) lewej tętnicy wieńcowej lub upośledzona czynność komory) rewaskularyzacji (za pomocą PCI lub CABG) dokonywać najlepiej w ciągu 2 tygodni. U wszystkich innych osób ze stabilną CAD i wskazaniami do rewaskularyzacji powinno się ją wykonać (za pomocą PCI lub CABG) w ciągu 6 tygodni (tab. 4) [44].

Przezskórną interwencję wieńcową wykonywaną *ad hoc* definiuje się jako interwencję terapeutyczną przeprowadzaną w ramach tego samego zabiegu co diagnostyczna koronarografia. PCI wykonywana *ad hoc* jest wygodna dla pacjenta, wiąże się ze zmniejszeniem częstości występowania powikłań dotyczących miejsca dostępu naczyniowego i często jest efektywna kosztowo oraz bezpieczna [45].

W Stanach Zjednoczonych stwierdzono jednak, że nawet 30% pacjentów, u których PCI wykonuje się *ad hoc*, to potencjalni kandydaci do CABG [45]. Mimo że w Europie ten odsetek może być mniejszy [35], PCI wykonywana *ad hoc* nie powinna być automatycznie wybierana jako podstawowy sposób leczenia [45, 46]. PCI wykonywana *ad hoc* u pacjentów w stabilnym stanie klinicznym jest uzasadniona tylko wtedy, kiedy choremu przekazano odpowiednie informacje (patrz rozdział 4.1) oraz przeprowadzono pełną diagnostykę, w tym badanie czynnościowe (rozdział 5). Wielodyscyplinarny zespół specjalistów powinien opracować protokoły przeznaczone dla danego ośrodka, które będą zgodne z wytycznymi i w których zostaną zdefiniowane określone kryteria anatomiczne i kliniczne podgrupy pacjentów, które mogą lub nie powinny być leczone *ad hoc*. Złożone zmiany u pacjentów w stabilnym stanie klinicznym, w tym w pniu lewej tętnicy wieńcowej lub początkowym odcinku LAD, a także choroba trójnaczyńowa zasadniczo nie powinny być leczone *ad hoc*, ale przedyskutowane przez wielodyscyplinarny zespół specjalistów.

5. Strategie diagnostyczne: badania czynnościowe i obrazowanie

Próbkę wysiłkową i metody obrazowania serca wykorzystuje się do potwierdzenia rozpoznania CAD, udokumentowania niedokrwienia u chorych ze stabilnymi objawami, stratyfikacji ryzyka u pacjentów, a także ułatwienia wyboru metod leczenia i oceny ich skuteczności, co zostało szczegółowo wyjaśnione w wytycznych ESC dotyczących postępowania w stabilnej CAD [47].

Innym wskazaniem do nieinwazyjnego obrazowania przed rewaskularyzacją jest wykrywanie żywnego mięśnia sercowego u pacjentów z upośledzoną czynnością LV.

5.1. BADANIA NIEINWAZYJNE

U pacjentów z podejrzeniem stabilnej CAD przed planowymi zabiegami inwazyjnymi zaleca się udokumentowanie niedokrwienia w badaniach czynnościowych, najlepiej za pomocą badań nieinwazyjnych przed koronarografią. Mimo

Wskazania do wykonywania badań diagnostycznych u pacjentów z podejrzeniem choroby wieńcowej i stabilnymi objawami

	Osoby bez objawów klinicznych ^a		Osoby z objawami klinicznymi						Piśmiennictwo ^e	
	Prawdopodobieństwo istotnej choroby ^b									
			Małe (< 15%)		Pośrednie (15–85%)		Duże (> 85%)			
	Klasa ^c	Poziom ^d	Klasa ^c	Poziom ^d	Klasa ^c	Poziom ^d	Klasa ^c	Poziom ^d		
Anatomiczne wykrywanie CAD										
Koronarografia	III	A	III	A	IIb	A	I	A	[50–52, 54]	
Angio-CT ^{f,g}	III	B	III	C	IIa	A	III	B	[57–62]	
Badania czynnościowe										
Echokardiografia obciążeniowa	III	A	III	A	I	A	III	A	[63–65]	
Scyntygrafia perfuzyjna mięśnia sercowego	III	A	III	A	I	A	III	A	[60, 66–70]	
Obciążeniowy rezonans magnetyczny	III	B	III	C	I	A	III	B	[71–75]	
Ocena perfuzji za pomocą PET	III	B	III	C	I	A	III	B	[67, 69, 70, 76, 77]	
Połączone lub hybrydowe badanie obrazowe										
	III	C	III	C	IIa	B	III	B	[78–83]	

CAD — choroba wieńcowa; CT — tomografia komputerowa; PET — pozytonowa tomografia emisyjna

^aPrzesiewowe wykrywanie niemego klinicznie (bezobjawowego) niedokrwienia mięśnia sercowego można rozważyć u wybranych osób z grupy dużego ryzyka, takich jak pacjenci z cukrzycą [84]

^bPrawdopodobieństwo CAD przed testem (małe 0–15%, pośrednie 15–85%, duże > 85%) oceniane na podstawie kryteriów przedstawionych w wytycznych *European Society of Cardiology* (ESC) dotyczących stabilnej CAD [47]

^cKlasa zaleceń

^dPoziom wiarygodności danych

^ePiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

^fOdnosi się to do angio-CT tętnic wieńcowych, a nie do oceny uwapnienia tętnic wieńcowych (*calcium scoring*)

^gUważa się, że CT ma największą wartość w dolnym zakresie prawdopodobieństwa CAD przed testem (15–50%) [47]

że można stosować różne metody, ważne jest, aby unikać niepotrzebnych działań diagnostycznych. Obecne dowody przemawiające za wykorzystywaniem różnych metod do wykrywania CAD pochodzą z metaanaliz i badań wielośrodkowych, a punktem odniesienia w tych badaniach była jedynie ocena anatomiczna podczas koronarografii [47]. Należy uwzględnić zarówno ryzyko związane z wysiłkiem, obciążeniem farmakologicznym, stosowaniem środków kontrastowych, wykonywaniem zabiegów inwazyjnych oraz łączną ekspozycją na promieniowanie, jak i ryzyko związane z chorobą lub opóźnieniem jej rozpoznania [48].

Wielodetektorowa tomografia komputerowa (MDCT) umożliwia wykrywanie miażdżycy oraz zwężeń tętnic wieńcowych i jest wiarygodną metodą wykluczenia istotnej CAD u pacjentów z małym lub umiarkowanym prawdopodobieństwem CAD [49]. Metody służące do wykrywania niedokrwienia opierają się na zmniejszeniu perfuzji lub wywołaniu niedokrwienych zaburzeń czynności skurczowej podczas wysiłku fizycznego lub obciążenia farmakologicznego. Najbardziej uznanymi metodami obrazowania obciążeniowego są echokardiografia i scyntygrafia perfuzyjna. Obie te metody mogą być łączone z wysiłkiem fizycznym lub obciążeniem farmakologicznym. Do nowszych technik obrazowania obciążeniowego należą obciążeniowy rezonans magnetyczny (MRI), obrazowanie metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) oraz techniki łączone. Pojęcie obrazowania hybrydowego odnosi się do systemów obrazowania, w których dwie techniki (MDCT i PET, MDCT i tomografia emisyjna pojedynczego fotonu [SPECT]) są połączone w tym samym aparacie, dzięki czemu oba badania można wykonać podczas jednej sesji obrazowania. Obrazowanie w celu wykrycia niedokrwienia uznano za najbardziej właściwe u pacjentów z pośrednim (15–85%) prawdopodobieństwem istotnej CAD przed testem [47], natomiast u osób bez objawów lub z małym bądź dużym prawdopodobieństwem istotnej CAD przed testem te badania zasadniczo nie są zalecane. Bardziej szczegółowe informacje na temat wykorzystywania metod obrazowych do wykrywania CAD można znaleźć w wytycznych ESC dotyczących postępowania w stabilnej CAD [47] oraz w dodatku internetowym do niniejszych wytycznych.

5.2. METODY INWAZYJNE

Koronarografię uważa się za referencyjną metodę wykrywania i oceny stopnia ciężkości CAD, ale jako metoda inwazyjna wiąże się ona z określonymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z samą procedurą. Nawet doświadczeni kardiolodzy inwazyjni nie mogą dokładnie przewidzieć istotności wielu zwężeń pośredniego stopnia na podstawie oceny wizualnej lub nawet ilościowej oceny koronarograficznej. Jeżeli nieinwazyjne obrazowanie obciążeniowe jest przeciwwskazane, niediagnostyczne lub niedostępne, pomocne są pomiary cząstkowej rezerwy przepływu (FFR) lub rezerwy przepływu wieńcowego podczas diagnostycznej

koronarografii [50]. Odracanie PCI lub CABG u pacjentów z $FFR > 0,80$ wydaje się bezpieczne [51–53]. Pomiary FFR są wskazane w celu oceny czynnościowych następstw umiarkowanego stopnia zwężeń tętnic wieńcowych. Wykazano, że wykonywanie PCI w zależności od wyników pomiarów FFR w połączeniu z leczeniem zachowawczym zmniejsza potrzebę pilnych rewaskularyzacji w porównaniu z samym najlepszym dostępnym leczeniem zachowawczym [54].

5.3. WYKRYWANIE ŻYWOTNEGO MIĘŚNIA SERCOWEGO

Nieinwazyjną ocenę żywotności mięśnia sercowego wykorzystuje się podczas podejmowania decyzji terapeutycznych u pacjentów z przewlekłą niedokrwioną dysfunkcją skurczową LV. Jako metody określania żywotności i przewidywania klinicznych wyników leczenia po rewaskularyzacji mięśnia sercowego oceniano wiele technik obrazowania, w tym PET, SPECT i echokardiografię dobutaminową [55]. Zasadniczo metody medycyny nuklearnej charakteryzują się dużą czułością, natomiast metody oceniające rezerwę kurczliwości mają nieco mniejszą czułość, ale większą swoistość. MRI charakteryzuje się dużą dokładnością diagnostyczną pod względem oceny pełnościennej rozległości blizny w mięśniu sercowym, a także umożliwia ocenę rezerwy kurczliwości, ale zdolność tej metody do wykrywania żywotności mięśnia i przewidywania poprawy czynności skurczowej nie jest lepsza niż w przypadku innych metod obrazowania. Różnice sprawności diagnostycznej między różnymi metodami obrazowania są małe i wybór metody zależy często od indywidualnego doświadczenia i dostępności. Dowody pochodzą głównie z badań obserwacyjnych i metaanaliz. W jednej RCT, w której posłużono się obrazowaniem za pomocą PET, wykazano, że pacjenci ze znacznym obszarem nieprawidłowo funkcjonującego, ale żywotnego mięśnia sercowego odniosą prawdopodobnie korzyści z rewaskularyzacji mięśnia sercowego [56].

6. Rewaskularyzacja w stabilnej chorobie wieńcowej

6.1. UZASADNIENIE REWASKULARYZACJI

Przed rewaskularyzacją u pacjentów ze stabilną CAD konieczne jest zastosowanie leczenia zachowawczego zalecanego w wytycznych, ponieważ wykazano, że korzystnie wpływa na rokowanie i objawy kliniczne [47]. Rewaskularyzacja za pomocą PCI lub CABG może być wskazana w przypadku zwężeń tętnic wieńcowych, które powodują ograniczenie przepływu krwi, a wykonuje się ją w celu zmniejszenia niedokrwienia mięśnia sercowego i ograniczenia jego niekorzystnych objawów klinicznych [85–87]. Wskazaniem do rewaskularyzacji są utrzymywanie się objawów mimo leczenia zachowawczego i/lub chęć poprawy rokowania [47]. Dlatego

też rewaskularyzacja i leczenie zachowawcze powinny być postrzegane jako uzupełniające się, a nie konkurencyjne metody terapii. Dowody i zalecenia dotyczące pacjentów z cukrzycą przedstawiono w rozdziale 10.

Dławica piersiowa wiąże się z pogorszeniem jakości życia, zmniejszeniem wydolności fizycznej, pogorszeniem stanu psychicznego oraz wielokrotnymi hospitalizacjami i wizytami ambulatoryjnymi [88]. W porównaniu ze strategią samego leczenia zachowawczego rewaskularyzacja za pomocą PCI lub CABG skuteczniej zmniejsza dławicę, ogranicza zapotrzebowanie na leki przeciwdławicowe oraz poprawia tolerancję wysiłku fizycznego i jakość życia (patrz dodatek internetowy, dodatkowa tabela 2) [54, 89–96].

Niedokrwienie u pacjentów ze stabilną CAD ma znaczenie prognostyczne, zwłaszcza jeżeli występuje podczas małego obciążenia [97, 98]. Rewaskularyzacja zmniejsza niedokrwienie mięśnia sercowego skuteczniej niż samo leczenie zachowawcze [92, 97, 99, 100]. Rozległość, umiejscowienie i zaawansowanie zwężeń tętnic wieńcowych, oceniane za pomocą koronarografii lub angiotomografii komputerowej, są — obok niedokrwienia i czynności LV — ważnymi czynnikami prognostycznymi [101–103].

6.2. DOWODY NAUKOWE BĘDĄCE PODSTAWĄ REWASKULARYZACJI

Dowody z badań naukowych uzasadniają rewaskularyzację za pomocą PCI i/lub CABG w porównaniu z leczeniem zachowawczym pochodzą z kilku RCT, które podsumowano w tabeli 5. Należy uwzględnić to, że obecnie najlepsze wyniki rewaskularyzacji za pomocą PCI uzyskuje się, stosując DES nowej generacji, a w przypadku CABG poprzez maksymalne wykorzystanie pomostów tętniczych. Mimo że zabiegi rewaskularyzacyjne wiążą się z ryzykiem okołozabiegowego MI definiowanego na podstawie oznaczeń biomarkerów, z kilku badań wynika, że niekorzystny wpływ na rokowanie ma wzrost stężenia biomarkerów przed PCI, ale nie po PCI [104]. Mimo że samoistny MI wywiera dobrze poznany niekorzystny wpływ na rokowanie, a zwłaszcza na śmiertelność, na podstawie wyników niedawno przeprowadzonych badań można sądzić, że w porównaniu z leczeniem zachowawczym PCI wiąże się z mniejszym ryzykiem samoistnego MI [105].

Mimo że poszczególne RCT i ich późniejsze metaanalizy znajdują się na szczycie hierarchii źródeł informacji w medycynie opartej na dowodach naukowych [106–108], ekstrapolacja tych danych w odniesieniu do rutynowej praktyki klinicznej ma pewne ograniczenia. Większość RCT obejmowała głównie mężczyzn, którzy byli stosunkowo młodzi [z wyjątkiem badania *Trial of Invasive Medical Therapy in the Elderly* (TIME)], mieli zachowaną czynność LV i nie byli wcześniej poddawani rewaskularyzacji. Pacjenci byli dokładnie wyselekcjonowani, ponieważ randomizacji dokonywano zwykle po określeniu anatomii zmian w tętnicach wieńcowych za pomocą koronarografii bez rutynowej oceny

niedokrwienia. W protokołach wszystkich RCT, w których porównywano różne strategie leczenia, dopuszczono późniejszą rewaskularyzację u chorych, których stan pogorszył się podczas leczenia zachowawczego. W rezultacie odsetek pacjentów, u których nie przeprowadzono rewaskularyzacji, zmniejszał się stopniowo w trakcie obserwacji, co maskowało różnice między dwoma porównywanymi strategiami i powodowało, że analiza wg zamiaru leczenia stawała się bardziej problematyczna. Należy wreszcie zauważyć, że ograniczony czas obserwacji (zwykle poniżej 5 lat) nie pozwala na pełne uwidocznienie się korzyści z CABG, które początkowo narastają z czasem, ale później mogą się również zmniejszać ze względu na postępującą niewydolność pomostów żylnych.

6.2.1. Rewaskularyzacja za pomocą PCI

Skuteczność PCI w połączeniu z leczeniem zachowawczym u pacjentów ze stabilną CAD oceniono w kilku RCT [54, 91, 94], ich metaanalizach [106, 107, 117–120] i dużych rejestrach [121]. Najważniejsze niedawno przeprowadzone badania i uzyskane w nich dane podsumowano w tabeli 5.

Do badania *Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation* (COURAGE) [91] włączono 2287 pacjentów ze stabilną CAD, u których wykazano obiektywne cechy niedokrwienia mięśnia sercowego i obecność istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych, przypisując ich losowo do grupy poddanej samej terapii zachowawczej lub do grupy leczonej zachowawczo w połączeniu z PCI z użyciem BMS. W czasie obserwacji, której mediana wyniosła 4,6 roku, między grupami PCI i leczenia zachowawczego nie stwierdzono istotnej różnicy w częstości występowania złożonego punktu końcowego obejmującego zgon, MI i udary mózgu. Przeżycie bez dławicy było istotnie dłuższe w grupie PCI po roku i 3 latach, ale różnica ta zanikła po 5 latach, a do tego czasu dodatkową rewaskularyzację przeprowadzono u 21% chorych w grupie PCI i 33% osób w grupie leczenia zachowawczego ($p < 0,001$). Nasilenie zmian w tętnicach wieńcowych u uczestników badania COURAGE było umiarkowane, u większości pacjentów (70%) na początku obserwacji nie stwierdzano niedokrwienia lub wykazano jedynie niewielkie niedokrwienie i czynność LV u większości osób była prawidłowa [122]. Pacjentów z chorobą pnia lewej tętnicy wieńcowej wyłączało z badania.

Badanie *Medical, Angioplasty or Surgery Study II* (MASS II), w którym uczestniczyło 611 pacjentów z chorobą wielonaczyniową, wszystkich zrekrutowanych w jednym ośrodku, jest jedyną RCT porównującą leczenie zachowawcze z PCI (u 72% osób z użyciem BMS, u 28% osób tylko angioplastyka balonowa) oraz CABG. W ciągu 10-letniej obserwacji śmiertelność ogólna wyniosła 31% w grupie leczenia zachowawczego oraz 24,1% w grupie PCI ($p = 0,09$), częstość występowania MI odpowiednio 20,7% i 13,3% ($p = 0,01$), a przeżycie bez dławicy 43% i 59% ($p < 0,001$) [94].

Tabela 5. Rewaskularyzacja w porównaniu z leczeniem zachowawczym

Rok publikacji	Badanie	N	Początkowa charakterystyka					Główny punkt końcowy			Maksymalna obserwacja kliniczna			
			Wiek [lata]	Kobiety [%]	Cukrzyca [%]	MVD [%]	LVEF [%]	Definicja	Liczba lat	Wyniki	Liczba lat	Zgon	MI	Rewaskularyzacja
CABG														
1980	ECSS [109]	768	< 65 ^c	0	–	100	> 50 ^c	–	–	–	8	11,4% vs. 20,1% ^a	–	–
1984	VA [110]	686	–	–	–	86	–	–	–	18	70% vs. 67%	49% vs. 41%	41% vs. 62% ^d	
1984	CASS [111]	780	51	10	9	73	–	–	–	10	19,2% vs. 21,8%	–	8,9% vs. 36,9% ^e	
2011	STICH [112]	1212	60	12	39	91	27	Zgon	4,7	36% vs. 41%	4,7	36% vs. 41%	–	–
Angioplastyka balonowa														
1997	RITA-2 [89]	1018	–	18	9	40	–	Zgon lub MI	2,7	6,3% vs. 3,3% ^a	7	8,5% vs. 8,4%	6,3% vs. 4,5% ^d	27,2% vs. 35,4% ^d
1999	AVERT [113]	341	58	16	16	43	61	Zgon sercowy, NZK, MI, udar, rewaskularyzacja lub hospitalizacja z powodu dławicy	1,5	20,9% vs. 13,4% ^a	1,5	0,6% vs. 0,6% ^b	2,8% vs. 2,4% ^d	16% vs. 12% ^d
2003	ALKK [114]	300	58	13	16	0	–	MI, rewaskularyzacja lub ponowna hospitalizacja z powodu ciężkiej dławicy	1	10% vs. 18%	4,7	4,0% vs. 11,2% ^a	6,7% vs. 7,9%	17% vs. 24%
2007	SWISSI-II [92]	201	55	12	11	–	57	Zgon sercowy, MI lub rewaskularyzacja	10,2	28,1% vs. 63,8% ^a	10,2	6,3% vs. 21,0% ^a	11,5% vs. 38,1% ^a	27,1% vs. 43,8% ^a
BMS/CABG														
2001	TIME [90]	305	80	43	23	79	53	Zgon, MI lub hospitalizacja z powodu ACS	0,5	19,0% vs. 49,3% ^a	1	11,1% vs. 8,1%	–	–
2004	MASS-II [94]	611	60	31	29	100	67	Zgon sercowy, MI lub rewaskularyzacja	1	6,4% (CABG) vs. 24,4% (BMS) vs. 14,3% (lec. zach.) ^a	10	25,1% (CABG) vs. 24,9% (PCI) vs. 31% (lec. zach.) ^a	10,3% (CABG) vs. 13,3% (PCI) vs. 20,7% (lec. zach.) ^a	7,4% (CABG) vs. 41,9% (PCI) vs. 39,4% (lec. zach.) ^a
BMS														
2006	OAT [115]	2166	59	22	21	18	48	Zgon, MI, lub niewydolność serca w IV klasie wg NYHA	4	17,2% vs. 15,6%	4	9,1% vs. 9,4%	6,9% vs. 5,0%	18,4% vs. 22,0% ^a
2007	COURAGE [91]	2287	62	15	33	69	61	Zgon lub MI	4,6	19,0% vs. 18,5%	4,6	7,6% vs. 8,3%	13,2% vs. 12,3%	21,1% vs. 32,6% ^a
2008	JSAP [116]	384	64	26	40	32	65	Zgon, ACS, udar lub hospitalizacja w trybie nagłym	3,3	22,0% vs. 33,2% ^a	3,3	2,9% vs. 3,9%	1,6% vs. 3,8%	21,4% vs. 36,5% ^a
DES														
2012	FAME-2 [54]	888	64	22	27	42	–	Zgon, MI lub pilna rewaskularyzacja	1	4,3% vs. 12,7% ^a	1	0,2% vs. 0,7%	3,4% vs. 3,2%	3,1% vs. 19,5% ^a

ACS — ostry zespół wieńcowy; BMS — niepowlekany stent metalowy; CABG — pomostowanie tętnic wieńcowych; DES — stent uwalnający lek; lec. zach. — leczenie zachowawcze; LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory; MI — zawał serca; MVD — choroba wielonaczyniowa; N — liczba pacjentów; NYHA — *New York Heart Association*; NZK — nagle zatrzymanie krążenia

^ap < 0,05

^bZgony sercowe

^cKryteria włączenia

^dNie przeprowadzono analiz statystycznych

^ePonowne CABG, z wyłączeniem przeszłokornej interwencji wieńcowej

Uwzględniono tylko próby kliniczne z udziałem co najmniej 100 pacjentów w każdym ramieniu leczenia. Wiek i LVEF podano jako wartości średnie

W badaniu *Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation 2* (FAME-2) [54] pacjenci ze stabilną CAD oraz co najmniej jednym czynnościowo istotnym zwężeniem (FFR w ocenie inwazyjnej $\leq 0,80$) byli losowo przypisywani do grupy poddanej samej terapii zachowawczej lub grupy leczonej zachowawczo w połączeniu z PCI w zależności od wyników oceny FFR. Do badania zaplanowano włączenie 1632 pacjentów, ale komitet ds. monitorowania danych i bezpieczeństwa przerwał badanie po zrekrutowaniu do niego 888 pacjentów ze względu na bardzo istotną różnicę częstości występowania głównego punktu końcowego (obejmującego zgon, MI i pilne rewaskularyzacje) na korzyść PCI w zależności od wyników oceny FFR, uznając, że jest mało prawdopodobne, aby ta różnica została zneutralizowana przez włączenie do badania większej liczby pacjentów. Ostateczna analiza wykazała, że częstość występowania głównego punktu końcowego wyniosła 4,3% w grupie PCI i 12,7% w grupie leczenia zachowawczego ($p < 0,001$), ale bez różnicy częstości występowania zgonów i MI między grupami. Interpretacja wyników badania FAME-2 jest skomplikowana, ponieważ na decyzję o pilnej rewaskularyzacji mógł wpływać otwarty charakter próby klinicznej. Definicja „pilnej rewaskularyzacji” spełniała kryteria obrazu klinicznego ostrego zespołu wieńcowego (ACS) i u 50% pacjentów poddanych pilnej rewaskularyzacji stwierdzono obiektywne cechy utrzymującego się niedokrwienia.

W większości metaanaliz porównujących strategię PCI z początkowym leczeniem zachowawczym nie uzyskano dowodów poprawy przeżywalności lub zmniejszenia częstości występowania MI, które przemawiałyby za strategią inwazyjną [117, 118, 123, 125]. W dwóch metaanalizach stwierdzono nieco lepszą przeżywalność w przypadku PCI w porównaniu z leczeniem zachowawczym, ale na te wyniki mogło wpłynąć uwzględnienie grupy pacjentów po niedawno przeżytym (w ciągu < 4 tygodni) MI [107, 119]. W jednej metaanalizie, w której uwzględniono nowsze RCT, wykazano, że w porównaniu ze strategią początkowego leczenia zachowawczego wykonywanie PCI nie wiązało się z istotnym zmniejszeniem śmiertelności ogólnej (ryzyko względne (RR) 0,85; 95% przedział ufności (CI) 0,71–1,01), śmiertelności z przyczyn sercowych (RR 0,71; 95% CI 0,47–1,06), częstości występowania MI (RR 0,93; 95% CI 0,70–1,24) i częstości ponownych rewaskularyzacji (RR 0,93; 95% CI 0,76–1,14) w krótko- i długoterminowej obserwacji [96]. W metaanalizie 5 RCT z udziałem 5286 pacjentów, w których na początku obserwacji w poszczególnych ośrodkach oceniano występowanie niedokrwienia, nie stwierdzono różnic między PCI a leczeniem zachowawczym pod względem zgonów, MI, nieplanowanych rewaskularyzacji lub dławicy w trakcie obserwacji, której mediana czasu trwania wyniosła 5 lat [100].

W bazie *Cardiac Diagnostic Catheterization Database* stanu Nowy Jork odnaleziono dane 9586 pacjentów, u któ-

rych w latach 2003–2008 wykonano PCI ($n = 8486$; 89%) lub zastosowano leczenie zachowawcze ($n = 1100$; 11%). Porównanie 933 pacjentów w każdej grupie, dobranych z wykorzystaniem skali skłonności, wykazało, że w ciągu 4-letniej obserwacji wykonywanie PCI wiązało się z mniejszą łączną częstością zgonów i MI (16,5% vs. 21,2%; $p = 0,003$), a także mniejszą częstością występowania poszczególnych elementów tego punktu końcowego: zgonów (10,2% vs. 14,5%; $p = 0,02$) oraz MI (8,0% vs. 11,3%; $p = 0,007$) [121]. Autorzy przestrzegli jednak, że część tej różnicy wyników terapii można wytłumaczyć różnicami między grupami pod względem rutynowo stosowanego leczenia zachowawczego.

6.2.2. Przeszkórne interwencje wieńcowe z użyciem DES w porównaniu z BMS

Głównym ograniczeniem większości wcześniejszych porównań było niestosowanie DES. W kilku metaanalizach RCT, w których porównano DES wczesnej generacji z BMS, stwierdzono podobną częstość występowania zgonów, zgonów z przyczyn sercowych oraz MI niezakończonych zgonem, ale stosowanie DES wiązało się ze względnym zmniejszeniem ryzyka (RRR) potrzeby późniejszej lub ponownej rewaskularyzacji tego samego naczynia o 50–70% [124, 125].

Stenty uwalniające lek nowej generacji, z konstrukcjami z cienkich rozporów, biokompatybilnymi trwałymi lub biodegradowalnymi polimerami oraz lekami antyproliferacyjnymi z grupy limusów, umożliwiły dalszą poprawę skuteczności i bezpieczeństwa w porównaniu z DES wczesnej generacji i BMS (więcej informacji — patrz rozdział 17). W porównaniu z DES wczesnej generacji częstość ponownych rewaskularyzacji zmniejszyła się o 10–20% [126–129]. W porównaniu z BMS oraz DES wczesnej generacji stwierdzono również poprawę bezpieczeństwa leczenia, w tym zmniejszenie częstości występowania zgonów, MI i zakrzepicy w stencie. W kilku badaniach stwierdzono, że ryzyko pewnej lub prawdopodobnej zakrzepicy w stencie było średnio o 50% mniejsze niż w przypadku DES wczesnej generacji, zwłaszcza w późnej fazie [128–131], a w niektórych badaniach stwierdzono mniejsze ryzyko zakrzepicy w stencie w porównaniu z BMS [125, 131]. W pośrednim porównaniu DES i BMS w różnych badaniach, obejmującym 76 RCT i 117 762 osobolat obserwacji, nie stwierdzono mniejszego ryzyka zgonu, ale mniejsze ryzyko (o 20–35%) MI w przypadku DES (z wyjątkiem stentów uwalniających paklitaksel) niż BMS [132]. W randomizowanym badaniu *Basel Stent Kosten Effektivitäts Trial—Prospective Validation Examination* (BASKET-PROVE), porównującym DES z BMS u pacjentów, u których interwencje wieńcowe wykonywano w dużych naczyniach (> 3 mm), nie zanotowano istotnych różnic między stentami uwalniającymi sirolimus, stentami uwalniającymi ewerolimus i BMS pod względem częstości występowania zgonów lub MI, chociaż po 2 latach obserwacji stwierdzono

Wskazania do rewaskularyzacji u pacjentów ze stabilną dławicą piersiową lub niemym niedokrwieniem

Rozległość CAD (anatomiczna i/lub czynnościowa)	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
W celu poprawy rokowania			
Zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej > 50% ^d	I	A	[108, 134, 135]
Każde zwężenie > 50% w proksymalnym odcinku LAD ^d	I	A	[94, 108, 135, 136]
Choroba dwu- lub trójnaczyńowa ze zwężeniem > 50% ^d i upośledzoną czynnością LV (LVEF < 40%) ^d	I	A	[93, 94, 108, 112, 121, 135, 137–142]
Duży obszar niedokrwienia (> 10% LV)	I	B	[54, 91, 97, 99, 143, 144]
Pojedyncza pozostała drożna tętnica wieńcowa ze zwężeniem > 50% ^d	I	C	
W celu zmniejszenia objawów			
Każde zwężenie tętnicy wieńcowej > 50% ^d w przypadku występowania dławicy ograniczającej aktywność lub jej ekwiwalentu, niereagujących na leczenie zachowawcze	I	A	[54, 96, 105, 108, 118–120, 145]

CAD — choroba wieńcowa; LAD — gałąź przednia zstępująca lewej tętnicy wieńcowej; LV — lewa komora; LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory

^aKlasa zaleceń^bPoziom wiarygodności danych^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia^dZ udokumentowanym niedokrwieniem lub cząstkową rezerwą przepływu $\leq 0,80$ w przypadku zwężenia < 90%

mniejsze ryzyko zgonu z przyczyn sercowych lub MI wśród pacjentów leczonych za pomocą DES (DES łącznie vs. BMS: RR 0,60; 95% CI 0,39–0,93; $p = 0,02$) [133]. Metaanaliza danych uzyskanych u poszczególnych pacjentów w 3 RCT z udziałem 4989 osób, w których porównano stenty nowej generacji uwalniające ewerolimus ze stentami wczesnej generacji uwalniającymi paklitaksel, wykazała mniejsze ryzyko zgonu [3,2% vs. 5,1%; hazard względny (HR) 0,65; 95% CI 0,49–0,86; $p = 0,003$], zgonu z przyczyn sercowych lub MI (4,4% vs. 6,3%; HR 0,70; 95% CI 0,54–0,90; $p = 0,005$) oraz zakrzepicy w stencie (0,7% vs. 1,7%; HR 0,45; 95% CI 0,26–0,78; $p = 0,003$) po 3 latach obserwacji [126]. W łącznej analizie danych uzyskanych u poszczególnych pacjentów w 26 RCT obejmujących 11 557 kobiet stwierdzono mniejszą łączną częstość występowania zgonów i MI w ciągu 3 lat wśród kobiet leczonych za pomocą DES nowej generacji (9,2%) w porównaniu z zarówno DES wczesnej generacji (10,9%), jak i BMS (12,8%; $p = 0,001$) [129]. Również częstość występowania niewątpliwej lub prawdopodobnej zakrzepicy w stencie była najmniejsza w przypadku DES nowej generacji (1,1%), nieco częstsza w przypadku BMS (1,3%), a najczęstsza w przypadku DES wczesnej generacji (2,1%; $p = 0,01$).

6.2.3. Rewaskularyzacja za pomocą CABG

W metaanalizie 7 RCT w pewnych podgrupach pacjentów ze stabilną CAD jednoznacznie wykazano przewagę CABG nad strategią początkowego leczenia zachowawczego [108]. Udowodniono, że CABG wiązało się z poprawą przeżywalności u pacjentów z chorobą pnia lewej tętnicy wieńcowej lub trójnaczyńową stabilną CAD, zwłaszcza gdy obejmowała ona zwężenie w proksymalnym odcinku LAD. Korzyści były większe u pacjentów z nasilonymi objawami,

dotadnim wynikiem próby wysiłkowej już na początku obciążenia i upośledzoną czynnością LV. Warto zauważyć, że w tych wczesnych badaniach tylko u 10% pacjentów wykonano pomost z tętnicy piersiowej wewnętrznej (IMA), co jest ważnym wyznacznikiem rokowania po CABG. Ponadto w trakcie obserwacji 40% osób z grupy leczonej zachowawczo przeszło do grupy poddanej CABG. W nowszej metaanalizie stwierdzono, że CABG wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka zgonu w porównaniu z leczeniem zachowawczym (HR 0,62; 95% CI 0,50–0,77) [107].

W randomizowanym badaniu MASS II porównano leczenie zachowawcze z PCI i CABG. W 10-letniej obserwacji leczenie za pomocą CABG wiązało się z redukcją częstości zgonów z przyczyn sercowych, MI i dławicy piersiowej [94]. W badaniu *Surgical Treatment Ischemic Heart Failure* (STICH) 1212 pacjentów z CAD i frakcją wyrzutową LV (LVEF) $\leq 35\%$ przypisano losowo do grupy leczonej zachowawczo lub poddanej CABG. Z badania wyłączano pacjentów z chorobą pnia lewej tętnicy wieńcowej, a przed końcem obserwacji u 17% pacjentów w grupie leczonej zachowawczo wykonano CABG, natomiast u 6% chorych — PCI. W analizie wg zamiaru leczenia śmiertelność ogólna nie była istotnie mniejsza w grupie CABG niż w grupie leczonej zachowawczo (36% vs. 41%, HR 0,86; 95% CI 0,72–1,04, $p = 0,12$), natomiast łączna częstość zgonów z dowolnej przyczyny i hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych była mniejsza wśród osób poddanych CABG (58% vs. 68%; HR 0,74; 95% CI 0,64–0,85; $p < 0,001$). Wyniki leczenia pod względem wszystkich innych drugorzędowych klinicznych punktów końcowych również wypadły korzystnie dla CABG. Wykonanie CABG wiązało się także z redukcją ryzyka głównego punktu końcowego, tj. zgonów, w analizie wg faktycznie zastosowanego leczenia (HR 0,70; 95% CI 0,58–0,84; $p < 0,001$) [112].

6.3. CABG VS. PCI

W wielu badaniach porównujących te dwie strategie rewaskularyzacji wykazano, że ani sama PCI, ani samo CABG nie może być rozwiązaniem w całej populacji pacjentów ze stabilną CAD, którzy wymagają rewaskularyzacji. CABG umożliwia jednak pełniejszą rewaskularyzację niż PCI, a wszczepianie pomostu do środkowej części tętnicy wieńcowej powoduje, że złożoność zmian w początkowych odcinkach tych naczyń staje się mniej istotna w kontekście samego zabiegu, zwłaszcza w przypadku przewlekłego zamknięcia w odcinku proksymalnym. Dowody z RCT, w których porównywano CABG z PCI, podsumowano w tabeli 6.

6.3.1. Choroba proksymalnego odcinka LAD

W dwóch metaanalizach — jednej obejmującej 9 RCT z udziałem 1210 pacjentów z izolowanym proksymalnym zwężeniem LAD, których obserwowano przez okres do 5 lat [160], a drugiej obejmującej 6 RCT i 2 badania nierandomizowane, w których uczestniczyło łącznie 1952 pacjentów z izolowanym proksymalnym zwężeniem LAD obserwowanych przez okres do 4 lat [161] — nie stwierdzono istotnej różnicy częstości występowania zgonów, MI i udarów mózgu, natomiast leczenie za pomocą PCI wiązało się z 3-krotnie większą częstością nawrotów dławicy i 5-krotnie większą częstością ponownych rewaskularyzacji w porównaniu z CABG. W większości z powyższych badań w grupach PCI stosowano BMS, podczas gdy użycie DES wiąże się ze znacznym zmniejszeniem częstości ponownych rewaskularyzacji. Podobnie, ale w niewielu próbach klinicznych u pacjentów z izolowanym proksymalnym zwężeniem LAD przedstawiono długoterminowe wyniki leczenia, mimo że udokumentowano, że po 20 latach obserwacji drożność pomostów z IMA w ocenie koronarograficznej przekracza 90%. Ponadto poprawę przeżywalności po wszczepieniu pomostu z IMA u pacjentów z wielonaczyniową CAD, początkowo stwierdzoną w 10-letniej obserwacji, obecnie wykazano również 20 i 30 lat po operacji, zwłaszcza w przypadku wykorzystania obu IMA [162–165].

6.3.2. Choroba pnia lewej tętnicy wieńcowej

Przez kilka dziesięcioleci CABG uważano za standardowe leczenie istotnej choroby pnia lewej tętnicy wieńcowej u pacjentów, którzy mogą być poddani operacji, głównie na podstawie wyników uzyskanych w rejestrze *Coronary Artery Surgery Study* (CASS) [108]. Wyrażano pogląd, że szansę powodzenia PCI w leczeniu zwężeń pnia lewej tętnicy wieńcowej zmniejszają dwa ważne czynniki patofizjologiczne: 1) do 80% zwężeń pnia obejmuje jego rozwidlenie, a wiadomo, że obecność zwężenia w tym miejscu wiąże się z większym ryzykiem restenozy; oraz 2) nawet u 80% pacjentów ze zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej występuje wielonaczyniowa stabilna CAD, w której CABG poprawia przeżywalność niezależnie od obecności zwężenia pnia [159, 166, 167].

Nowsze dane wskazują jednak na to, że PCI pozwala na uzyskanie co najmniej równoważnych wyników jak CABG w leczeniu mniej nasilonych zwężeń pnia lewej tętnicy wieńcowej w okresie do 5 lat obserwacji.

Badanie SYNTAX obejmowało prospektywnie zaplanowaną analizę o ograniczonej mocy statystycznej dotyczącą podgrupy 705 pacjentów z przeważającą chorobą dystalnego odcinka pnia lewej tętnicy wieńcowej, których przypisano losowo do CABG lub PCI. Głównym punktem końcowym były MACCE — zgon, MI, udary mózgu i ponowne rewaskularyzacje — których łączna częstość występowania w ciągu rocznej obserwacji była podobna w przypadku obu strategii rewaskularyzacji (13,7% w grupie CABG vs. 15,8% w grupie PCI, $p = 0,44$) [168]. Po 5-letniej obserwacji częstość występowania zgonów (14,6% w grupie CABG vs. 12,8% w grupie PCI, $p = 0,53$) oraz MI (4,8% w grupie CABG vs. 8,2% w grupie PCI, $p = 0,10$) nie różniła się istotnie, natomiast CABG wiązało się z większą częstością występowania udarów mózgu (4,3% vs. 1,5%; $p = 0,03$) i mniejszą potrzebą ponownej rewaskularyzacji (15,5% vs. 26,7%; $p < 0,001$), bez istotnej różnicy w łącznej częstości występowania MACCE (31,0% vs. 36,9%; $p = 0,12$) [17, 169]. Wyniki terapii za pomocą PCI i CABG pod względem występowania MACCE były podobne w dolnym i środkowym tercylu wyniku w skali SYNTAX (dolny tercyl — 0–22 pkt.: 30,4% vs. 31,5%; $p = 0,74$; środkowy tercyl — 23–32 pkt.: 32,7% vs. 32,3%; $p = 0,88$). U pacjentów z ponad 32 punktami w skali SYNTAX leczenie za pomocą CABG wiązało się z trendem w kierunku mniejszej śmiertelności (14,1% vs. 20,9%; $p = 0,11$) i istotnie mniejszą potrzebą ponownej rewaskularyzacji (11,6% vs. 34,1%; $p < 0,001$), ale za cenę liczbowo większego ryzyka udaru mózgu (4,9% vs. 1,6%; $p = 0,13$).

W badaniu *Premier of Randomized Comparison of Bypass Surgery versus Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease* (PRECOMBAT) 600 pacjentów z chorobą pnia lewej tętnicy wieńcowej przypisano losowo do PCI lub CABG [159]. Głównym punktem końcowym była łączna częstość zgonów, MI, udarów mózgu i ponownych rewaskularyzacji w ciągu roku, która wyniosła 6,7% w grupie CABG i 8,7% w grupie PCI ($p = 0,37$). Łączna częstość występowania zgonów, MI i udarów mózgu w ciągu roku wyniosła 4,0% w grupie CABG i 3,3% w grupie PCI ($p = 0,66$). Brak istotnych różnic między dwoma grupami utrzymał się w ciągu 2 lat od randomizacji i dotyczył zarówno śmiertelności (3,4% w grupie CABG i 2,4% w grupie PCI; $p = 0,45$), jak i łącznej częstości występowania zgonów, MI i udarów mózgu (4,4% w grupie CABG i 4,7% w grupie PCI; $p = 0,83$). W przeciwieństwie do wyników badania SYNTAX częstość występowania udaru mózgu była podobna po PCI (0,4%) i CABG (0,7%).

W metaanalizie [170] połączono wyniki trzech RCT, w których porównywano PCI z CABG w przypadku choroby pnia lewej tętnicy wieńcowej [158, 159, 171], oraz jednej

Tabela 6. Rewaskularyzacja przezskórna w porównaniu z chirurgiczną

Rok publikacji	Badanie	N	Początkowa charakterystyka					Główny punkt końcowy			Maksymalna obserwacja kliniczna				
			Wiek [lata]	Kobiety [%]	Cukrzyca [%]	MVD [%]	LVEF [%]	Definicja	Liczba lat	Wyniki	Liczba lat	Zgon	MI	Rewasku- laryzacja	Udar
Angioplastyka balonowa															
1993	RITA-I [146]	1011	–	19	6	55	–	Zgon lub MI	2,5	9,8% vs. 8,6%	6,5	7,6% vs. 9,0%	10,8% vs. 7,4%	44,3% vs. 10,8% ^a	1,8% vs. 2,0% (po 2,5 roku)
1994	GABI I [47]	359	–	20	12	100	–	Dławica	1	29% vs. 26%	13	25,0% vs. 21,9%	4,3% vs. 5,6%	82,9% vs. 58,8% ^a	–
1994	EAST [148]	392	62	26	23	100	61	Zgon, MI lub duży ubytek perfuzji w scyntygrafii talowej	3	28,8% vs. 27,3%	8	20,7% vs. 17,3%	3,0% vs. 10,3% ^a (po 3 la- tach)	65,3% vs. 26,5% ^a	0,5% vs. 1,5% (po 3 la- tach)
1995	CABRI [149]	1054	60	22	12	99	63	Zgon	1	3,9% vs. 2,7%	4	10,9% vs. 7,4%	4,9% vs. 3,5% (po roku)	33,6% vs. 6,5% ^a (po roku)	–
1996	BARI [150]	1829	62	27	25	100	57	Zgon	5	13,7% vs. 10,7%	10	29,0% vs. 26,5%	–	76,8% vs. 20,3% ^a	0,2% vs. 0,8% (w szpitalu)
BMS															
2001	AWESOME [151]	454	67	–	31	82	45	Zgon	3	20% vs. 21%	3	20% vs. 21%	–	–	–
2001	ERACI II [152]	450	62	21	17	100	–	Zgon, MI, udar lub ponowna rewaskularyzacja	0,1	3,6% vs. 12,3% ^a	5	7,1% vs. 11,5%	2,8% vs. 6,2%	28,4% vs. 7,2% ^a	0% vs. 0,9% (po 30 dniach)
2001	ARTS [153]	1205	61	23	17	99	61	Zgon, MI, udar lub ponowna rewaskularyzacja	1	26,2% vs. 12,2% ^a	5	8,0% vs. 7,6%	6,7% vs. 5,6%	30,3% vs. 8,8% ^a	3,8% vs. 3,5%
2002	SoS [154]	988	61	21	14	100	57	Ponowna rewaskularyzacja	2	21% vs. 6% ^a	6	10,9% vs. 6,8% ^a	5% vs. 8% (po 2 la- tach)	21% vs. 6% ^a (po 2 latach)	–
2003	OCTOSTENT [155]	280	60	29	11	29	–	Zgon, MI, udar lub ponowna rewaskularyzacja	1	14,5% vs. 8,5%	1	0% vs. 2,8%	4,4% vs. 4,9%	15,2% vs. 4,2% ^a	0% vs. 0%
2005	Thiele [156]	220	62	25	30	0	63	Zgon sercowy, MI lub TVR	0,5	31% vs. 15% ^a	5,6	10% vs. 12%	5% vs. 7%	32% vs. 10% ^a (TVR)	–
PES															
2009	SYNTAX [157]	1800	65	22	25	100	–	Zgon, MI, udar lub ponowna rewaskularyzacja	1	17,8% vs. 12,4% ^{a, c}	5	13,9% vs. 11,4%	9,7% vs. 3,8% ^a	25,9% vs. 13,7% ^a	2,4% vs. 3,7%
SES															
2011	Boudriot [158]	201	68	25	36	72	65	Zgon, MI, udar lub ponowna rewaskularyzacja	1	13,9% vs. 19% ^c	1	2% vs. 5%	3% vs. 3%	14% vs. 5,9%	–
2011	PRECOMBAT [159]	600	62	24	32	90	61	Zgon, MI, udar lub TVR	1	8,7% vs. 6,7% ^b	2	2,4% vs. 3,4%	1,7% vs. 1,0%	9,0% vs. 4,2% ^a	0,4% vs. 0,7%

BMS — niepowlekaný stent metalowy; DES — stent uwalniający lek; LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory; MI — zawał serca; MVD — choroba wielonaczyniowa; N — liczba pacjentów; PES — stent uwalniający paklitaksel; SES — stent uwalniający sirolimus; TVR — ponowna rewaskularyzacja tego samego naczynia

^ap < 0,05

^bSpełnione kryterium braku niższości leczenia

^cUwzględniono tylko próby kliniczne, w których kryterium braku niższości leczenia nie zostało spełnione, z udziałem co najmniej 100 pacjentów w każdym ramieniu terapii
Wiek i LVEF podano jako wartości średnie

prospektywnie zaplanowanej analizy podgrupy pacjentów z chorobą pnia lewej tętnicy wieńcowej w największej RCT [168]. W sumie w tej metaanalizie oceniono roczne wyniki leczenia u 1611 pacjentów. Łączna częstość zgonów, MI, udarów mózgu i ponownych rewaskularyzacji tego samego naczynia wyniosła 11,8% w grupie CABG i 14,5% w grupie PCI ($p = 0,11$), natomiast łączna częstość występowania zgonów, MI i udarów mózgu była równa 6,8% w grupie CABG i 5,3% w grupie PCI ($p = 0,26$). Nie stwierdzono istotnej różnicy w zakresie śmiertelności (4,1% w grupie CABG vs. 3,0% w grupie PCI; $p = 0,29$) ani częstości występowania MI (2,8% w grupie CABG vs. 2,9% w grupie PCI; $p = 0,95$), natomiast w grupie CABG zanotowano większą częstość występowania udarów mózgu (1,7% vs. 0,1%; $p = 0,01$), ale mniejszą częstość ponownych rewaskularyzacji tego samego naczynia (5,4% vs. 11,4%; $p < 0,001$).

W rejestrze *ASAN Medical Centre-Left Main Revascularization Registry* porównano wyniki terapii pacjentów z chorobą pnia lewej tętnicy wieńcowej, których w tym samym okresie leczono za pomocą PCI lub CABG. W 2 analizach — jednej dotyczącej 10-letnich wyników leczenia u 100 chorych leczonych z użyciem BMS i 250 osób poddanych CABG oraz drugiej dotyczącej 5-letnich wyników leczenia u 176 pacjentów leczonych za pomocą DES i 219 pacjentów poddanych CABG — nie stwierdzono różnicy w zakresie śmiertelności ani łącznej częstości występowania zgonów, MI i udarów mózgu między dwoma sposobami leczenia. W obu porównaniach CABG wiązało się z mniejszą potrzebą ponownej rewaskularyzacji [172]. W rejestrze obejmującym 810 pacjentów z chorobą pnia lewej tętnicy wieńcowej poddanych CABG (335 osób) lub PCI (475 osób), który prowadzono równoległe

z RCT, nie stwierdzono istotnej różnicy między tymi dwoma metodami terapii pod względem łącznej częstości występowania zgonów, MI i udarów mózgu w ciągu 2 lat, natomiast częstość ponownych interwencji była istotnie mniejsza wśród pacjentów poddanych CABG [159].

6.3.3. Trójnaczyńniowa choroba wieńcowa

W metaanalizie danych uzyskanych u poszczególnych pacjentów w RCT przeprowadzonych przed wprowadzeniem DES nie stwierdzono różnicy w zakresie śmiertelności między PCI a CABG, chociaż leczenie za pomocą CABG wiązało się z mniejszą śmiertelnością wśród chorych na cukrzycę oraz pacjentów w wieku 65 lat lub starszych [106]. W metaanalizie 6 randomizowanych badań z udziałem 6055 pacjentów, w których porównano CABG z użyciem pomostów tętniczych oraz PCI (angioplastyka balonowa, BMS i DES), stwierdzono istotnie mniejszą śmiertelność (RR 0,73; 95% CI 0,62–0,86), częstość występowania MI (RR 0,58; 95% CI 0,48–0,72) i częstość ponownych rewaskularyzacji (RR 0,29; 95% CI 0,21–0,41) w grupie poddanej CABG [173]. Zaobserwowano również trend w kierunku większego ryzyka udaru mózgu w przypadku CABG (RR 1,36; 95% CI 0,99–1,86; $p = 0,06$). Kilka RCT i metaanaliz wskazuje na to, że CABG wiąże się z większym ryzykiem udaru mózgu niż PCI, ale ta różnica ryzyka zmniejsza się w obserwacji długoterminowej [174, 175].

W badaniu SYNTAX przypisano losowo 1800 pacjentów z chorobą pnia lewej tętnicy wieńcowej i/lub trójnaczyńniową CAD do wszczepienia stentu wczesnej generacji uwalniającego paklitaksel lub CABG [157]. Główny złożony punkt końcowy, który stanowiły MACCE, wystąpił w ciągu roku u 12,4% pacjentów poddanych CABG i 17,8% pacjentów

Zalecenia dotyczące rodzaju rewaskularyzacji (CABG lub PCI) u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową, anatomią zmian w tętnicach wieńcowych odpowiednią do leczenia obiema metodami oraz małą przewidywaną śmiertelnością chirurgiczną

Zalecenia w zależności od rozległości CAD	CABG		PCI		Piśmiennictwo ^c
	Klasa ^a	Poziom ^b	Klasa ^a	Poziom ^b	
Choroba jedno- lub dwunaczyńniowa bez zwężenia w proksymalnym odcinku LAD	IIb	C	I	C	
Choroba jednonaczyńniowa ze zwężeniem w proksymalnym odcinku LAD	I	A	I	A	[107, 108, 160, 161, 178, 179]
Choroba dwunaczyńniowa ze zwężeniem w proksymalnym odcinku LAD	I	B	I	C	[108, 135, 137]
Choroba pnia lewej tętnicy wieńcowej oraz ≤ 22 punkty w skali SYNTAX	I	B	I	B	[17, 134, 170]
Choroba pnia lewej tętnicy wieńcowej oraz 23–32 punkty w skali SYNTAX	I	B	IIa	B	[17]
Choroba pnia lewej tętnicy wieńcowej oraz > 32 punkty w skali SYNTAX	I	B	III	B	[17]
Choroba trójnaczyńniowa oraz ≤ 22 punkty w skali SYNTAX	I	A	I	B	[17, 157, 175, 176]
Choroba trójnaczyńniowa oraz 23–32 punkty w skali SYNTAX	I	A	III	B	[17, 157, 175, 176]
Choroba trójnaczyńniowa oraz > 32 punkty w skali SYNTAX	I	A	III	B	[17, 157, 175, 176]

CABG — pomostowanie tętnic wieńcowych; CAD — choroba wieńcowa; LAD — gałąź przednia zstępująca lewej tętnicy wieńcowej; PCI — przezskórna interwencja wieńcowa; SYNTAX — *SYNergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXus and Cardiac Surgery*

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

poddanych PCI ($p = 0,002$). Po 5 latach łączna częstość występowania MACCE była istotnie mniejsza w grupie CABG niż w grupie PCI (26,9% vs. 37,3%; $p < 0,001$). Zmarło odpowiednio 11,4% vs. 13,9% osób ($p = 0,10$), MI wystąpił u 3,8% vs. 9,7% chorych ($p < 0,0001$), incydent naczyniowo-mózgowy u 3,7% vs. 2,4% pacjentów ($p = 0,09$), a ponownej rewaskularyzacji wymagało 13,7% vs. 25,9% osób ($p < 0,0001$) [17]. W podgrupie 1095 pacjentów, u których występowała trójnaczyńowa CAD, CABG w porównaniu z PCI wiązało się z mniejszą śmiertelnością ogólną (9,2% vs. 14,6%; $p = 0,006$), śmiertelnością z przyczyn sercowych (5,3% vs. 9,0%; $p = 0,003$), częstością występowania MI (3,3% vs. 10,6%; $p < 0,001$) oraz częstością ponownych rewaskularyzacji (12,6% vs. 25,4%; $p < 0,001$) [176]. Wśród pacjentów z małą liczbą punktów w skali SYNTAX (0–22 pkt.) częstość występowania MACCE w grupach CABG i PCI była podobna (26,8% vs. 33,3%; $p = 0,21$). Natomiast wśród osób z pośrednią lub dużą liczbą punktów w skali SYNTAX leczenie za pomocą CABG wiązało się z mniejszą częstością występowania MACCE (odpowiednio 22,6% vs. 37,9%; $p = 0,0008$ oraz 24,1% vs. 41,9%; $p = 0,0005$), a także mniejszą częstością komponentów tego złożonego punktu końcowego: zgonów, MI i ponownych rewaskularyzacji [176]. Warto zauważyć, że wśród pacjentów, których włączono do rejestru CABG badania SYNTAX ze względu na to, że nie kwalifikowali się do PCI, częstość występowania MACCE była mniejsza niż w randomizowanej grupie poddanej CABG (23,3% vs. 26,9%), być może ze względu na większy odsetek chorych, u których przeprowadzono pełną rewaskularyzację (odpowiednio 76% i 63%) [17].

W badaniu obserwacyjnym, w którym wykorzystano dane z rejestru prowadzonego w stanie Nowy Jork, oceniono pacjentów z CABG poddanych izolowanej operacji CABG (13 212 osób) lub leczonych za pomocą DES (20 161 osób) w latach 2003–2005, koncentrując się na 5-letniej przeżywalności [177]. Bezwzględna różnica przeżywalności w całej badanej populacji była mała (78,5% w grupie CABG vs. 76% w grupie PCI). Główną analizę przeprowadzono po dobraniu z użyciem skali skłonności 8121 par pacjentów, wśród których przeżywalność 5-letnia wyniosła 80,4% po CABG i 73,6% po PCI z użyciem DES (HR 0,71; 95% CI 0,67–0,77; $p < 0,001$). Mniejsze ryzyko zgonu stwierdzono we wszystkich podgrupach z wyjątkiem pacjentów z dwunaczyńową CAD bez zmian w proksymalnym odcinku LAD. Należy zwrócić uwagę na dwa główne wyniki tego badania: 1) zajęcie LAD wiązało się z lepszą przeżywalnością w przypadku CABG; oraz 2) lepsza przeżywalność w grupie CABG ujawniła się dopiero w drugiej połowie 5-letniej obserwacji. W rejestrze ASCERT, obejmującym planowo leczonych pacjentów w wieku powyżej 65 lat z dwu- lub trójnaczyńową CAD, CABG wykonano u 86 244 pacjentów, a PCI u 103 549 pacjentów (w 78% przypadków z użyciem DES wczesnej generacji). W analizie przeprowadzonej z wykorzystaniem skali skłonności oraz wag

odwrotności prawdopodobieństwa śmiertelność po 4 latach — ale nie po roku — była mniejsza w grupie CABG niż w grupie PCI (16,4% vs. 20,8%; RR 0,79; 95% CI 0,76–0,82) [26]. Obserwacyjny charakter tych badań nie pozwala na ocenę, w jaki sposób wybierano metodę leczenia u poszczególnych pacjentów i mimo korekt statystycznych nie można wykluczyć wpływu rezydualnych czynników zakłócających. Ponadto stosowano DES wczesnej generacji, które są pozbawione zalet nowszej generacji stentów [125–131, 133]. W przypadku bardziej nasilonej trójnaczyńowej CAD można więc zaobserwować istotną zgodność w wynikach wskazujących przewagę CABG nad PCI pod względem poprawy przeżywalności.

7. Rewaskularyzacja w ostrych zespołach wieńcowych bez uniesienia odcinka ST

Ostre zespoły wieńcowe bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI-ACS) są najczęstszym typem ACS, a śmiertelność i chorobowość w długoterminowej obserwacji pozostają duże, równoważne śmiertelności i chorobowości wśród pacjentów z MI z uniesieniem odcinka ST (STEMI). Głównymi celami koronarografii i późniejszej rewaskularyzacji są zmniejszenie objawów klinicznych oraz poprawa rokowania. Wybierając metodę terapii, należy również uwzględnić ogólną jakość życia, czas pobytu w szpitalu i potencjalne zagrożenia związane z leczeniem inwazyjnym i farmakoterapią.

Wczesna stratyfikacja ryzyka jest ważna w identyfikacji pacjentów z dużym natychmiastowym i długoterminowym ryzykiem zgonu i incydentów sercowo-naczyniowych, u których wczesna strategia inwazyjna w połączeniu z leczeniem zachowawczym może zmniejszyć to ryzyko. U osób we wstrząsie kardiogenym lub po resuscytacji należy wykonać natychmiastową koronarografię (w ciągu 2 h) ze względu na duże prawdopodobieństwo CAD z krytycznie nasilonymi zmianami, jednak równie istotna jest identyfikacja pacjentów z grupy małego ryzyka, u których leczenie inwazyjne i zachowawcze przynosi niewiele korzyści lub nawet może być szkodliwe. Szczegółowe informacje na temat stratyfikacji ryzyka, zwłaszcza w zakresie interpretacji stężenia troponiny, przedstawiono w wytycznych ESC dotyczących NSTEMI-ACS [180].

7.1. WCZESNA STRATEGIA INWAZYJNA LUB ZACHOWAWCZA

W metaanalizie 7 RCT, w których porównano rutynową koronarografię, a następnie rewaskularyzację ze strategią selektywnego leczenia inwazyjnego, wykazano mniejszą łączną częstość zgonów i MI [iloraz szans (OR) 0,82; 95% CI 0,72–0,93; $p = 0,001$] [181]. Strategia rutynowej rewaskularyzacji wiązała się z ryzykiem wczesnego zgonu i MI podczas początkowej hospitalizacji, ale w 4 z 7 prób klinicznych

uwzględnionych w tej metaanalizie nie stosowano wspólnego leczenia ze względu na minimalne wykorzystanie stentów i inhibitorów receptora glikoproteinowego (GP) IIb/IIIa. W innej metaanalizie, obejmującej 7 prób klinicznych, w których wykorzystywano bardziej aktualną uzupełniającą farmakoterapię, wykazano istotne zmniejszenie ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny (RR 0,75; 95% CI 0,63–0,90; $p < 0,001$) i MI (RR 0,83; 95% CI 0,72–0,96; $p = 0,012$) w ciągu 2-letniej obserwacji w przypadku wczesnej strategii inwazyjnej w porównaniu ze strategią zachowawczą, bez wzrostu ryzyka zgonu i MI w ciągu pierwszego miesiąca [182]. W kolejnej metaanalizie 8 RCT wykazano istotnie mniejszą częstość zgonów, MI i ponownych hospitalizacji z powodu ACS w ciągu roku (OR 0,78; 95% CI 0,61–0,98) w przypadku strategii inwazyjnej [183]. Te korzyści wynikały głównie z poprawy rezultatów terapii u pacjentów z dodatnimi wynikami oznaczeń biomarkerów (grupa dużego ryzyka). W analizie przeprowadzonej oddzielnie dla obu płci stwierdzono podobne korzyści u kobiet i mężczyzn z dodatnimi wynikami oznaczeń biomarkerów. Należy podkreślić, że u kobiet z ujemnymi wynikami oznaczeń biomarkerów zaobserwowano tendencję do większej częstości występowania incydentów w przypadku wczesnej strategii inwazyjnej, a więc można sądzić, że należy unikać wczesnych zabiegów inwazyjnych u kobiet z grupy małego ryzyka z ujemnymi wynikami oznaczeń biomarkerów. Wyniki nowszej metaanalizy, w której wykorzystano dane uzyskane u poszczególnych pacjentów w 3 badaniach porównujących rutynową i selektywną strategię inwazyjną, ujawniły mniejszą częstość występowania zgonów i MI w ciągu 5-letniej obserwacji (HR 0,81; 95% CI 0,71–0,93; $p = 0,002$), z największą różnicą u pacjentów z grupy dużego ryzyka [184]. Stwierdzono, że niezależnymi wskaźnikami predykcyjnymi zgonów i MI w trakcie obserwacji były: wiek, cukrzyca, uprzednio przeżyty MI, obniżenie odcinka ST, nadciśnienie tętnicze, wskaźnik masy ciała ($< 25 \text{ kg/m}^2$ lub $> 35 \text{ kg/m}^2$) i metoda leczenia. Wszystkie te wyniki przemawiają za rutynową strategią inwazyjną, ale podkreślają znaczenie stratyfikacji ryzyka w procesie podejmowania decyzji dotyczących postępowania terapeutycznego.

7.2. MOMENT WYKONYWANIA KORONAROGRAFII I INTERWENCJI

Pacjenci z grupy największego ryzyka [tj. z dławicą oporną na leczenie, ciężką niewydolnością serca (HF) lub we wstrząsie kardiogennym, z groźnymi dla życia komorowymi zaburzeniami rytmu bądź w niestabilnym stanie hemodynamicznym] na ogół nie byli włączani do RCT, aby nie wstrzymać leczenia potencjalnie ratującego życie. Przyjmuje się zasadniczo, że u takich pacjentów niezależnie od obrazu elektrokardiograficznego (EKG) i wyników oznaczeń biomarkerów wskazana jest niezwłoczna (w ciągu 2 h) ocena inwazyjna [180].

Wczesną strategią inwazyjną (w ciągu 0,5–14 h od rozpoznania) w porównaniu z opóźnioną strategią inwazyjną

(w ciągu 21–86 h) oceniano w kilku RCT. W metaanalizie 3 niedawno przeprowadzonych badań wykazano, że wczesne cewnikowanie serca, a następnie interwencja wieńcowa w ciągu pierwszego dnia hospitalizacji były bezpieczne i miały przewagę pod względem mniejszego ryzyka ponownego ACS (–41%) i krótszego pobytu w szpitalu (–28%) [185]. Podobne wyniki uzyskano później w innej metaanalizie [186].

Coraz więcej danych wskazuje na korzyści ze strategii inwazyjnej w ciągu 24 godzin u pacjentów z grupy dużego ryzyka. W badaniu *Timing of Intervention in Patients with Acute Coronary Syndromes* (TIMACS) stwierdzono istotne zmniejszenie (o 38%) częstości występowania zgonów, MI i udarów mózgu w ciągu 6 miesięcy wśród chorych z grupy dużego ryzyka [wynik > 140 pkt. w skali z badania *Global Registry of Acute Coronary Events* (GRACE)] w przypadku wczesnej strategii inwazyjnej (≤ 24 h) w porównaniu ze strategią opóźnionego leczenia inwazyjnego (≥ 36 h) [187]. Nie stwierdzono natomiast istotnej różnicy u pacjentów z grupy małego i pośredniego ryzyka (wynik ≤ 140 pkt. w skali GRACE). Należy podkreślić, że w tym badaniu nie stwierdzono mniejszego bezpieczeństwa wczesnej strategii inwazyjnej. W analizie danych z badania *Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy* (ACUITY) opóźnienie PCI o więcej niż 24 godziny było niezależnym wskaźnikiem predykcyjnym śmiertelności 30-dniowej i rocznej [188]. Ten wzrost częstości występowania incydentów niedokrwienych był najwyraźniejszy wśród pacjentów z grupy umiarkowanego i dużego ryzyka [wg skali z badania *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI)].

Podsumowując, moment wykonywania koronarografii i rewaskularyzacji powinien zależeć od profilu ryzyka u danego pacjenta. U osób z grupy bardzo dużego ryzyka (zgodnie z definicją podaną wyżej) należy rozważyć pilną koronarografię (w ciągu 2 h). U chorych z grupy dużego ryzyka (spełniających co najmniej jedno główne kryterium dużego ryzyka) rozsądne wydaje się wdrożenie wczesnej strategii inwazyjnej w ciągu 24 godzin. W grupach mniejszego ryzyka, z wynikiem poniżej 140 punktów w skali GRACE, ale z co najmniej jednym drugorzędowym kryterium dużego ryzyka (tab. 7) ocena inwazyjna może zostać opóźniona bez wzrostu ryzyka, ale należy jej dokonać w trakcie tej samej hospitalizacji, najlepiej w ciągu 72 godzin od przyjęcia do szpitala. U innych pacjentów z grupy małego ryzyka, u których objawy nie nawracają, przed wypisem ze szpitala trzeba przeprowadzić nieinwazyjną ocenę w kierunku indukowanego niedokrwienia.

7.3. RODZAJ REWASKULARYZACJI

Nie przeprowadzono żadnych RCT, w których porównano by PCI z CABG u pacjentów z NSTEMI-ACS. We wszystkich próbach klinicznych porównujących wczesną i opóźnioną strategię inwazyjną lub strategię inwazyjną ze strategią leczenia zachowawczego decyzje dotyczące tego, czy wykonać CABG, czy PCI, pozostawiano badaczom.

Tabela 7. Kryteria dużego ryzyka wskazujące na pilność leczenia inwazyjnego

Kryteria główne	
1.	Istotny wzrost lub spadek stężenia troponiny
2.	Dynamiczne zmiany odcinka ST lub załamka T (objawowe lub nieme klinicznie)
3.	Wynik > 140 punktów w skali GRACE
Kryteria drugorzędowe	
4.	Cukrzyca
5.	Niewydolność nerek (eGFR < 60 ml/min/1,73 m ²)
6.	Upośledzona czynność lewej komory (frakcja wyrzutowa < 40%)
7.	Wczesna dławica pozawałowa
8.	Niedawna PCI
9.	Wcześniejsze CABG
10.	Wynik w skali GRACE wskazujący na ryzyko pośrednie do dużego (http://www.gracescore.org)

CABG — pomostowanie tętnic wieńcowych; eGFR — oszacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego; GRACE — *Global Registry of Acute Coronary Events*; PCI — przeszczepna interwencja wieńcowa

U chorych, u których uzyskano stabilizację stanu klinicznego, wyboru metody rewaskularyzacji można dokonywać analogicznie jak u osób ze stabilną CAD. U ok. 1/3 pacjentów koronarografia wykaże chorobę jednonaczyniową, która w większości przypadków umożliwia PCI *ad hoc*. U kolejnych 50% osób zostanie stwierdzona choroba wielonaczyniowa. W tym przypadku decyzja o wyborze leczenia jest bardziej skomplikowana, ponieważ trzeba wybierać między PCI zmiany odpowiedzialnej za NSTEMI-ACS, wielonaczyniową PCI, CABG i rewaskularyzacją hybrydową. Proporcje między PCI a CABG u pacjentów z chorobą wielonaczyniową nadającą się do rewaskularyzacji wynoszą ok. 80% vs. 20% [189]. Strategia rewaskularyzacji u osób z wielonaczyniową CAD powinna być określana wcześniej przez wielodyscyplinarny zespół specjalistów (*Heart Team*) i zależeć od stanu klinicznego pacjenta, a także od stopnia ciężkości i rozkładu CAD oraz charakterystyki poszczególnych zmian w tętnicach wieńcowych. Wykazano, że wynik w skali SYNTAX jest silnym wskaźnikiem predykcyjnym zgonów, MI i ponownych rewaskularyzacji tego samego naczynia [190].

Pierwszym wyborem u większości pacjentów z NSTEMI-ACS i chorobą wielonaczyniową jest zwykle PCI zmiany odpowiedzialnej za NSTEMI-ACS, ale nie przeprowadzono prospektywnych badań porównujących PCI zmiany odpowiedzialnej za NSTEMI-ACS z wczesnym CABG. U ustabilizowanych pacjentów z chorobą wielonaczyniową i wieloma punktami w skali SYNTAX (> 22), zwłaszcza jeżeli nie ma jednoznacznie zidentyfikowanej zmiany odpowiedzialnej za NSTEMI-ACS, preferowana powinna być strategia pilnego CABG. Strategia wielonaczyniowej PCI obejmującej istotne zwężenia nadające się do takiego leczenia — zamiast PCI ograniczonej do zmiany

odpowiedzialnej za NSTEMI-ACS — nie została oceniona w odpowiedni, randomizowany sposób. Wielonaczyniową PCI porównano z PCI ograniczoną do jednego naczynia w dużej bazie danych obejmującej 105 866 osób z wielonaczyniową CAD oraz NSTEMI-ACS i stwierdzono, że wiązała się ona z mniejszą częstością technicznego powodzenia zabiegów, ale z podobną śmiertelnością i chorobowością w okresie wewnątrzszpitalnym [191]. Pełna rewaskularyzacja podczas początkowego zabiegu nie była związana z mniejszą śmiertelnością w ciągu 3 lat w porównaniu ze strategią etapowych zabiegów [192]. Wydaje się jednak, że niepełna rewaskularyzacja koreluje z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych w ciągu roku [193].

Zabieg CABG porównano z PCI w analizie, w której pacjenci z chorobą wielonaczyniową uczestniczący w badaniu ACUITY zostali dobrani do siebie z wykorzystaniem skali skłonności [189]. Wśród osób poddanych PCI stwierdzono mniejszą częstość występowania udarów mózgu, MI, krwawień i uszkodzenia nerek, podobną śmiertelność w miesięcznej oraz rocznej obserwacji, ale istotnie większą częstość nieplanowanych rewaskularyzacji zarówno po miesiącu, jak i po roku. Odpowiedniego doboru par pacjentów udało się jednak dokonać tylko w przypadku 43% osób poddanych CABG, a w grupie PCI stwierdzono silny trend w kierunku większej częstości występowania poważnych niepożądanych incydentów sercowych (MACE) w ciągu roku obserwacji w porównaniu z CABG (25,0% vs. 19,5%; $p = 0,05$). Te wyniki są zgodne z rezultatami uzyskanymi po roku i 5 latach wśród osób z chorobą wielonaczyniową w badaniu SYNTAX, w którym zarówno w grupie PCI, jak i w grupie CABG uczestniczyło 28,5% pacjentów po niedawnym ACS [17, 157]. Nie przedstawiono jednak wyników oddzielnej subanalizy dotyczącej tych chorych.

Zasadność PCI zmiany odpowiedzialnej za NSTEMI-ACS nie zawsze wymaga indywidualnej oceny przez wielodyscyplinarny zespół specjalistów, kiedy na podstawie danych klinicznych lub koronarograficznych zabieg ten powinien zostać wykonany *ad hoc* po koronarografii. Dotyczy to przypadków utrzymującego się lub nawracającego niedokrwienia, niestabilności hemodynamicznej, obrzęku płuc, nawracających komorowych zaburzeń rytmu lub całkowitego zamknięcia tętnicy odpowiedzialnej za NSTEMI-ACS, kiedy konieczna jest pilna rewaskularyzacja. We wszystkich innych sytuacjach rewaskularyzacja powinna zostać przedyskutowana przez wielodyscyplinarny zespół z wykorzystaniem protokołów opracowanych w każdym ośrodku na podstawie skali SYNTAX, definiujących określone anatomiczne i kliniczne kryteria określające pacjentów, którzy mogą być leczeni *ad hoc* lub kierowani na CABG. Po wykonaniu PCI zmiany odpowiedzialnej za NSTEMI-ACS chorzy z wynikiem mieszczącym się w dwóch górnych tercylach skali SYNTAX powinni być konsultowani przez wielodyscyplinarny zespół specjalistów w kontekście czynnościowej oceny pozostałych zmian. Obejmuje to

Zalecenia dotyczące oceny inwazyjnej i rewaskularyzacji w NSTEMI-ACS

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
Pilna koronarografia (w ciągu 2 h) jest zalecana u pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka związanego z niedokrwieniem (dławica oporna na leczenie, współistniejąca niewydolność serca, wstrząs kardiogeny, zagrażająca życiu arytmia komorowa lub niestabilność hemodynamiczna)	I	C	
Wczesna strategia inwazyjna (w ciągu 24 h) jest zalecana u pacjentów z co najmniej jednym głównym kryterium dużego ryzyka (tab. 7)	I	A	[185, 187]
Strategia inwazyjna (w ciągu 72 h od przyjęcia do szpitala) jest wskazana u pacjentów z co najmniej jednym kryterium dużego ryzyka (tab. 7) lub nawracającymi objawami	I	A	[180]
U pacjentów z grupy małego ryzyka bez nawracających objawów zaleca się nieinwazyjne udokumentowanie indukowanego niedokrwienia przed podjęciem decyzji o ocenie inwazyjnej	I	A	[180, 197, 198]
Zaleca się, aby wyboru strategii rewaskularyzacji (PCI zmiany odpowiedzialnej za ACS wykonywana <i>ad hoc</i> /wielonaczyniowa PCI/CABG) dokonywać na podstawie stanu klinicznego pacjenta, chorób współistniejących i stopnia ciężkości choroby, tj. rozkładu i angiograficznej charakterystyki zmian w tętnicach wieńcowych (np. w ocenie za pomocą skali SYNTAX) zgodnie z lokalnym protokołem przyjętym przez wielodyscyplinarny zespół ekspertów (<i>Heart Team</i>)	I	C	
W celu przeskórnego leczenia istotnych zmian w tętnicach wieńcowych u pacjentów z ACS zaleca się DES nowej generacji	I	A	[125, 129, 132, 133, 196, 199, 200]

ACS — ostry zespół wieńcowy; CABG — pomostowanie tętnic wieńcowych; DES — stent uwalnający lek; NSTEMI-ACS — ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST; PCI — przeskórna interwencja wieńcowa; SYNTAX — *SYNergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXus and Cardiac Surgery*

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

również ocenę chorób współistniejących i indywidualnej charakterystyki pacjentów.

7.3.1. Pomostowanie tętnic wieńcowych

Ponieważ nie przeprowadzono żadnego randomizowanego badania porównującego strategię wczesnego i opóźnionego CABG, ogólnie przyjętym postępowaniem jest odczekiwanie 48–72 godzin u pacjentów po PCI zmiany odpowiedzialnej za NSTEMI-ACS, u których występuje ciężka rezydualna CAD, tj. pozostały nasilone zmiany w tętnicach wieńcowych wymagające dalszego leczenia chirurgicznego. W analizie dużej bazy danych obejmującej niewyselekcjonowanych pacjentów hospitalizowanych z powodu ACS wczesne wykonywanie CABG, nawet u osób z grupy większego ryzyka, wiązało się z małą śmiertelnością wewnątrzszpitalną [194]. W nieskorygowanych i skorygowanych analizach danych z rejestrów nie stwierdzono różnic w wynikach terapii między pacjentami poddawanymi wczesnemu (≤ 48 h) lub późnemu wewnątrzszpitalnemu (> 48 h) leczeniu chirurgicznemu, chociaż CABG było częściej opóźniane u pacjentów z grupy większego ryzyka. Pozwala to sądzić, że właściwy moment operacji mógłby być określany na podstawie wielodyscyplinarnej oceny klinicznej [195]. U pacjentów, u których podejmuje się decyzję o CABG, moment operacji powinien więc być ustalany indywidualnie, w zależności od objawów klinicznych, stabilności hemodynamicznej, anatomii zmian w tętnicach wieńcowych i występowania objawów niedokrwienia. W przypadku utrzymującego się lub nawracającego niedokrwienia, komorowych zaburzeń rytmu

lub niestabilności hemodynamicznej CABG należy wykonać niezwłocznie. U osób z chorobą pnia lewej tętnicy wieńcowej lub trójnaczyniową CAD z zajęciem proksymalnego odcinka LAD operacja powinna zostać przeprowadzona podczas tego samego pobytu w szpitalu. W procesie decyzyjnym należy rozważyć ryzyko powikłań krwotocznych, kiedy w początkowej fazie postępowania rozpoczyna się intensywną terapię przeciwplateletową, jednak wcześniejsze zastosowanie podwójnego leczenia przeciwplateletowego (DAPT) należy traktować tylko jako względne przeciwwskazanie do wczesnego CABG, chociaż wymaga ono podjęcia szczególnych środków w celu zminimalizowania krwawień.

7.3.2. Przeskórna interwencja wieńcowa

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania DES nie zostały poddane odrębnej prospektywnej ocenie w populacji pacjentów z NSTEMI-ACS, ale chorzy ci stanowili do 50% pacjentów włączanych do większości prób klinicznych, w których oceniano stentowanie, zwłaszcza jeżeli protokół badania zakładał zrekrutowanie do niego wszystkich pacjentów trafiających do danego ośrodka. Nie ma szczególnych zastrzeżeń do bezpieczeństwa tego leczenia u osób z NSTEMI-ACS, ponieważ wykazano lepsze bezpieczeństwo i skuteczność DES nowej generacji zarówno u pacjentów ze stabilną CAD, jak i u chorych ze STEMI. W rezultacie DES nowej generacji są preferowane w stosunku do BMS jako podstawowy rodzaj stentu [196]. DAPT powinno być kontynuowane przez 12 miesięcy niezależnie od rodzaju stentu.

8. Rewaskularyzacja w zawale serca z uniesieniem odcinka ST

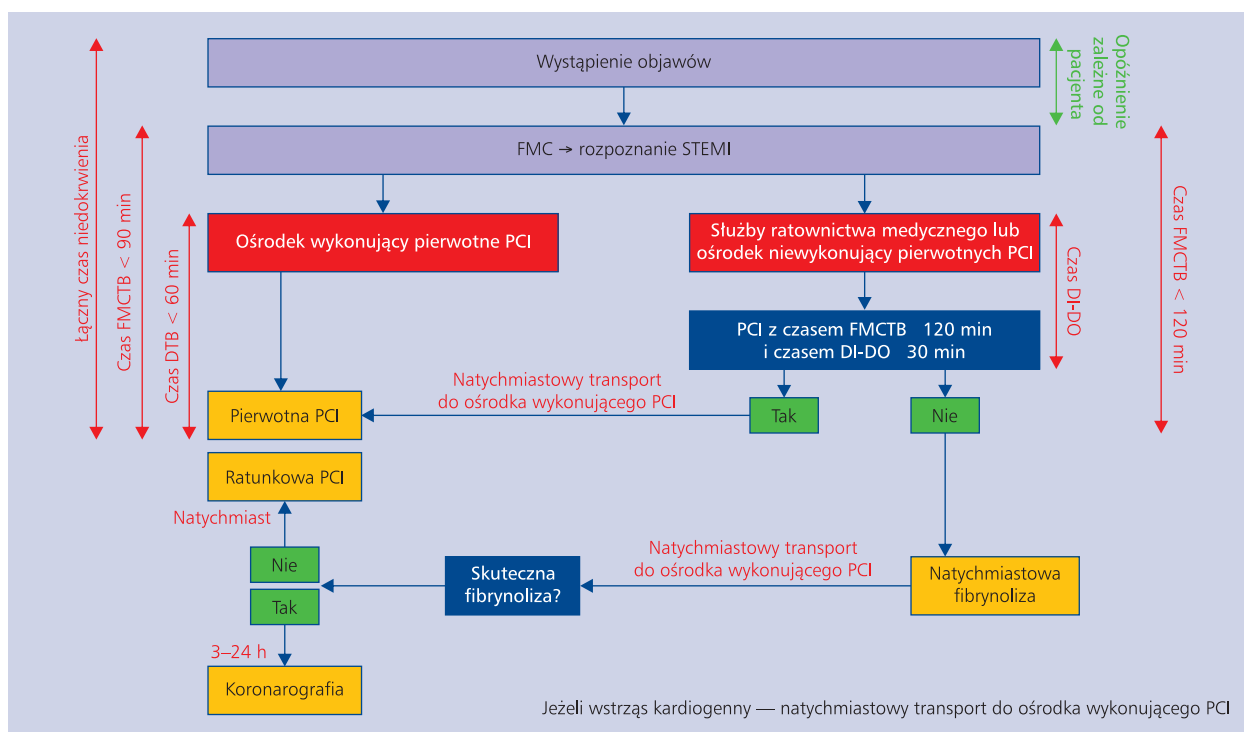
8.1. OPÓŹNIENIE LECZENIA

Opóźnienie zastosowania leczenia reperfuzyjnego jest kwestią o zasadniczym znaczeniu w terapii STEMI, ponieważ największe korzyści z tego leczenia uzyskuje się w ciągu pierwszych 2–3 godzin od początku wystąpienia objawów [201, 202]. Najważniejszym czynnikiem jest prawdopodobnie łączny czas niedokrwienia od początku objawów do zastosowania leczenia reperfuzyjnego (rozpoczęcia fibrynolizy lub mechanicznej reperfuzji za pomocą pierwotnej PCI). Celem jest zapewnienie optymalnego postępowania z minimalizacją opóźnień, co umożliwi poprawę klinicznych wyników terapii (ryc. 2) [201]. Skrócenie czasu od pierwszego kontaktu z systemem opieki medycznej do napełnienia balonu (FMCTB, *first-medical-contact-to-balloon*) — zdefiniowanego jako czas od dotarcia pacjenta do drzwi (pierwszego) szpitala lub innego elementu systemu opieki medycznej do momentu wykonania pierwotnej PCI — zależy od sprawnej koordynacji opieki między instytucją pierwszego kontaktu lub szpitalem kierującym chorego, służbami ratownictwa medycznego (pogotowiem ratunkowym)

oraz szpitalem, do którego pacjent jest kierowany. Ocenia się, że obecnie ok. 66% pacjentów osiąga zalecany w wytycznych łączny czas od pierwszych drzwi szpitalnych do napełnienia balonu krótszy niż 120 minut [203]. Czas od przybycia do szpitala do napełnienia balonu (DTB, *door-to-balloon*) dotyczy pacjentów trafiających do razu do ośrodków mogących wykonać PCI i powinien być krótszy niż 60 minut. Czas od dotarcia do ośrodka niewykonującego PCI do opuszczenia tego ośrodka przez pacjenta (DI-DO, *door-in to door-out*) jest wskaźnikiem jakości opieki, który ocenia terminowość i jakość początkowego postępowania przed reperfuzją. Definiuje się go jako czas od dotarcia pacjenta do pierwszego szpitala, z którego chory ze STEMI jest kierowany dalej, do opuszczenia tego szpitala przez pacjenta. Czas DI-DO wynoszący nie więcej niż 30 minut wiąże się z mniejszym opóźnieniem reperfuzji (tj. z czasem od przybycia do pierwszych drzwi szpitalnych do napełnienia balonu < 120 min) oraz mniejszą śmiertelnością wewnątrzszpitalną i powinien być wprowadzony w szpitalach niewykonujących PCI jako wskaźnik jakości opieki [204, 205].

8.2. WYBÓR STRATEGII REPERFUZJI

Pierwotną PCI definiuje się jako przezskórną interwencję z użyciem cewników w STEMI bez wcześniejszej fibrynolizy.



Rycina 2. Schemat organizacji opieki nad pacjentami z STEMI, opisujący leczenie przed- i wewnątrzszpitalne oraz strategie reperfuzji w ciągu 12 godzin od pierwszego kontaktu z systemem opieki medycznej, a także idealne przedziały czasowe interwencji; DI-DO (*door-in to door-out*) — czas od dotarcia do ośrodka niewykonującego PCI do jego opuszczenia; DTB (*door-to-balloon*) — czas od dotarcia do ośrodka wykonującego PCI do napełnienia balonu („od drzwi do napełnienia balonu”); FMC — pierwszy kontakt z systemem opieki medycznej; FMCTB (*first-medical-contact-to-balloon*) — czas od pierwszego kontaktu z systemem opieki medycznej do napełnienia balonu; PCI — przezskórna interwencja wieńcowa; STEMI — zawał serca z uniesieniem odcinka ST

Pierwotna PCI w celu reperfuzji mięśnia sercowego w STEMI — wskazania i logistyka

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
Wskazania			
Leczenie reperfuzyjne jest wskazane u wszystkich pacjentów, u których od początku objawów upłynęło < 12 h i utrzymuje się uniesienie odcinka ST lub (domniemany) nowy LBBB	I	A	[207–209]
Pierwotna PCI jest leczeniem reperfuzyjnym zalecanym jako preferowane w stosunku do fibrylizacji, jeżeli może zostać wykonana odpowiednio szybko przez doświadczony zespół	I	A	[219, 220]
U pacjentów, u których od początku objawów upłynęło > 12 h, pierwotna PCI jest wskazana w przypadku utrzymującego się niedokrwienia, zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca lub jeżeli nawracają ból i zmiany w elektrokardiogramie	I	C	
Pierwotna PCI jest wskazana u pacjentów z ciężką ostrą niewydolnością serca lub we wstrząsie kardiogenym z powodu STEMI niezależnie od czasu, jaki upłynął od początku wystąpienia objawów	I	B	[221]
Leczenie reperfuzyjne za pomocą pierwotnej PCI powinno się rozważyć u pacjentów trafiających do szpitala późno (w ciągu 12–48 h) od początku wystąpienia objawów	Ila	B	[222–224]
Logistyka			
Zaleca się, aby przedszpitalne leczenie pacjentów z STEMI opierało się na regionalnych sieciach zaprojektowanych w taki sposób, aby umożliwiać niezwłoczne i skuteczne leczenie reperfuzyjne, a także oferować możliwość wykonania pierwotnej PCI u jak największej liczby osób	I	B	[225, 226]
Zaleca się, aby wszystkie służby ratownictwa medycznego, szpitalne oddziały ratunkowe, oddziały intensywnej opieki kardiologicznej i pracownie cewnikowania serca postugiwały się pisemnym, aktualnym protokołem leczenia STEMI, najlepiej wspólnym w obrębie sieci obejmującej dany rejon	I	C	
Zaleca się, aby ośrodki dysponujące możliwością wykonywania pierwotnych PCI pełniły dyżury przez 24 godziny na dobę 7 dni w tygodniu i wykonywały pierwotną PCI jak najszybciej, najpóźniej w ciągu 60 min od przybycia pacjenta do szpitala	I	B	[227–229]
Pacjenci transportowani do ośrodka wykonującego PCI w celu przeprowadzenia tam pierwotnej PCI powinni omijać szpitalny oddział ratunkowy i być przewożeni bezpośrednio do pracowni cewnikowania serca	Ila	B	[230–232]

LBBB — blok lewej odnogi pęczka Hisa; PCI — przeszkońska interwencja wieńcowa; STEMI — zawał serca z uniesieniem odcinka ST

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

Metoda ta zastąpiła fibrylizację jako preferowaną strategię reperfuzji u pacjentów z STEMI, pod warunkiem, że takie leczenie można przeprowadzić odpowiednio szybko w ośrodku wykonującym wiele zabiegów PCI i dysponującym doświadczonymi operatorami oraz pracownią cewnikowania serca czynną przez 24 godziny przez 7 dni w tygodniu [201, 206–209]. W sytuacjach, w których nie można odpowiednio szybko wykonać PCI, należy rozważyć fibrylizację, zwłaszcza jeżeli takie leczenie można zastosować w okresie przedszpitalnym (np. w karetce pogotowia) [210–212] oraz w ciągu pierwszych 120 minut od początku wystąpienia objawów (ryc. 2) [213–215]. Po fibrylizacji chorego należy przetransportować do ośrodka wykonującego PCI w celu wykonania rutynowej koronarografii u wszystkich pacjentów lub ratunkowej PCI w przypadku nieskuteczności fibrylizacji.

W ciągu ostatniego dziesięciolecia pierwotna PCI stała się dominującym leczeniem reperfuzyjnym w Europie, niezależnie od tego, czy pacjent trafia na pierwotną PCI wcześniej, czy też czas dotarcia chorego do szpitala wykonującego takie zabiegi jest długi [202, 203, 216, 217]. W 4 krajach Unii Eu-

ropejskiej udokumentowano pełne wprowadzenie pierwotnej PCI jako preferowanej strategii reperfuzji, w tym w krajach, w których transport pacjenta może być trudny [218]. W większości pozostałych krajów europejskich fibrylizacja staje się rzadkim leczeniem STEMI, np. w 6% przypadków w Wielkiej Brytanii, 7% w Polsce i 8% we Francji [218]. Godny odnotowania jest fakt, że nawet w krajach, w których poszczególne ośrodki obsługują duże tereny, takich jak Dania — gdzie jeden ośrodek wykonujący pierwotne PCI przypada na 1,4 mln mieszkańców i w związku z tym odległości, na jakie transportuje się pacjentów, są odpowiednio duże — śmiertelność w STEMI należy do najmniejszych odnotowanych w Europie, a śmiertelność wewnątrzszpitalna wynosi tylko 3%. Wstępne rozpoznanie STEMI ma charakter roboczy i opiera się na obrazie EKG, którego wartość predykcyjna wynosi 85% [205]. Do fałszywego zaalarmowania pracowni cewnikowania serca może więc dochodzić w 15–30% przypadków [216], w których PCI można odroczyć, ale fibrylizacja wiązałaby się z ryzykiem. W każdej sytuacji pojawiają się pewne koszty i nieodłączne zagrożenia związane z zabiegiem lub leczeniem.

8.3. PIERWOTNA PRZEZSKÓRNA INTERWENCJA WIENĆCOWA

Poniżej podsumowano główne wskazówki dotyczące pierwotnej PCI i jej optymalizacji.

- Obiektem systematycznej terapii podczas początkowej interwencji powinna być tętnica odpowiedzialna za zawał. Dowody przemawiające za natychmiastową (profilaktyczną) interwencją dotyczącą zmian niezwiązanych z zawałem są przedmiotem dyskusji [233]. Z kolei u pacjentów z rozległymi zmianami w naczyniach innych niż tętnica odpowiedzialna za zawał skuteczność reperfuzji jest mniejsza, a rokowanie po pierwotnej PCI gorsze [188]. Etapowa PCI u osób z chorobą wielonaczyniową w stabilnym stanie hemodynamicznym jest niezależnym wskaźnikiem predykcyjnym przeżywalności, a bezpośrednia (jednoetapowa) rewaskularyzacja u pacjentów z STEMI i chorobą wielonaczyniową wiązała się z częstszym występowaniem incydentów niedokrwiennych niż rewaskularyzacja etapowa [234–236]. W niedawno przeprowadzonym randomizowanym badaniu *Preventive Angioplasty in Acute Myocardial Infarction* (PRAMI) ($n = 465$) profilaktyczna PCI obejmująca tętnice ze zwiększeniem $\geq 50\%$ niezwiązane z zawałem korelowała z mniejszym łącznym ryzykiem zgonu, MI lub dławicy opornej na leczenie w porównaniu z PCI ograniczoną do tętnicy odpowiedzialnej za zawał (HR w grupie profilaktycznej PCI 0,35; 95% CI 0,21–0,58; $p < 0,001$). Względny hazard MI niezakończonego zgonem wyniósł 0,32 (95% CI 0,13–0,75). Trzeba jeszcze określić, w jaki sposób klinicyści mogą identyfikować zmiany niezwiązane z zawałem, które również wymagają rewaskularyzacji, a także czy pełna rewaskularyzacja powinna być wykonywana jedno- czy wieloetapowo. Obecnie wielonaczyniową PCI w STEMI należy rozważać u pacjentów we wstrząsie kardiogenym w przypadku obecności wielu krytycznych zwężeń lub bardzo niestabilnych zmian (angiograficzne objawy możliwej skrzepliny lub uszkodzenia blaszki), a także w przypadku utrzymywania się niedokrwienia po PCI domniemanej zmiany odpowiedzialnej za zawał.
- Dostęp przez tętnicę promieniową powinien być preferowaną metodą dostępu naczyniowego, ponieważ wykazano, że jego stosowanie zmniejsza częstość występowania incydentów ostrych krwawień, zwłaszcza w ACS, i wiązało się z mniejszą śmiertelnością w podgrupie pacjentów z STEMI włączonych do badania *Radial Versus Femoral Access for Coronary Intervention* (RIVAL) [237–239]. Korzyści z dostępu przez tętnicę udową zależą jednak od doświadczenia operatora w stosowaniu tej techniki dostępu naczyniowego [240].
- W przypadku pierwotnej PCI stentowanie powinno być preferowane w stosunku do angioplastyki balonowej [241, 242], ponieważ powoduje ono redukcję ryzyka nagłego zamknięcia naczynia, ponownego MI i ponownej

rewaskularyzacji. Mimo że stosowanie DES wczesnej generacji nie wiązało ze wzrostem ryzyka zgonu, MI lub zakrzepicy w stencie podczas długoterminowej obserwacji [243], wyrażano obawy o zwiększone ryzyko bardzo późnej zakrzepicy w stencie ze względu na opóźnione gojenie się tętnicy w miejscu wszczepienia stentu w zmianę z dużym martwiczym jądrem blaszki miażdżycowej [244, 245]. Nowsze dane dowodzą jednak przewagi nowej generacji stentów uwalniających ewerolimus nad wczesną generacją stentów uwalniających sirolimus pod względem zmniejszania częstości występowania poważnych ostrych incydentów naczyniowych u pacjentów z STEMI [246]. Dwie próby kliniczne zaprojektowano w celu bezpośredniego porównania DES nowej generacji z BMS u chorych z STEMI poddawanych pierwotnej PCI. W badaniu *Everolimus-Eluting Stents Versus Bare-Metal Stents in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction* (EXAMINATION) porównano stent uwalniający ewerolimus z BMS u 1504 pacjentów z STEMI, nie stwierdzając po roku istotnych różnic w zakresie częstości występowania głównego punktu końcowego, obejmującego zgon z wszystkich przyczyn, ponowne MI i wszystkie rewaskularyzacje, między chorymi przypisanymi do wszczepienia stentu uwalniającego ewerolimus a osobami przypisanymi do wszczepienia BMS (11,9% vs. 14,2%; różnica $-2,3\%$; 95% CI od $-5,8$ do $1,1\%$; $p = 0,19$) [247]. Stosowanie stentów uwalniających ewerolimus wiązało się jednak z mniejszym ryzykiem ponownej rewaskularyzacji tej samej zmiany (2,1% vs. 5,0%; $p = 0,003$) i niewątpliwej zakrzepicy w stencie (0,5% vs. 1,9%; $p = 0,02$). W badaniu *Comparison of Biolimus Eluted From an Erodible Stent Coating With Bare-Metal Stents in Acute ST-Elevation Myocardial Infarction* (COMFORTABLE AMI), w którym oceniano pacjentów przypisywanych do zastosowania BMS lub stentu uwalniającego biolimus z polimerem ulegającym biodegradacji, stwierdzono, że ten drugi rodzaj stentów korelował z mniejszym ryzykiem złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn sercowych, MI związane z leczonym naczyniem i ponowną rewaskularyzację tego samego naczynia (4,3% vs. 8,7%; HR 0,49; 95% CI 0,30–0,80; $p = 0,004$), a także mniejszym ryzykiem MI związanego z leczonym naczyniem (0,5% vs. 2,7%; HR 0,20; 95% CI 0,06–0,69; $p = 0,01$) oraz trendem w kierunku mniejszego ryzyka niewątpliwej zakrzepicy w stencie (0,9% vs. 2,1%; HR 0,42; 95% CI 0,15–1,19; $p = 0,10$) [248]. Te różnice w wynikach leczenia utrzymały się w ciągu 2 lat obserwacji, a połączona analiza obu prób klinicznych potwierdziła mniejsze ryzyko zakrzepicy w stencie i ponownego MI w przypadku DES w porównaniu z BMS [249]. W sumie te wyniki wskazują, że DES nowej generacji są bardziej skuteczne i potencjalnie bezpieczniejsze niż BMS podczas pierwotnej PCI w STEMI.

Pierwotna PCI w celu reperfuzji mięśnia sercowego w STEMI — aspekty proceduralne (strategia i metody)

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
Strategia			
Pierwotna PCI powinna być ograniczona do naczynia odpowiedzialnego za zawał, z wyjątkiem wstrząsu kardiogennego i utrzymywania się niedokrwienia po PCI domniemanego naczynia odpowiedzialnego za zawał	IIa	B	[234, 264–266]
Etapową rewaskularyzację zmian innych niż odpowiedzialne za zawał należy rozważyć u pacjentów z STEMI z chorobą wielonaczyniową w przypadku występowania objawów lub niedokrwienia w ciągu dni do tygodni po pierwotnej PCI	IIa	B	[235]
U wybranych pacjentów można rozważyć natychmiastową rewaskularyzację istotnych zmian innych niż odpowiedzialne za zawał podczas tego samego zabiegu co pierwotna PCI dotycząca naczynia odpowiedzialnego za zawał	IIb	B	[267]
U pacjentów z utrzymującym się niedokrwieniem, a także tych, u których nie można wykonać PCI w tętnicy odpowiedzialnej za zawał, należy rozważyć CABG	IIa	C	
Metody			
Podczas pierwotnej PCI zaleca się stentowanie (jako preferowane w stosunku do angioplastyki balonowej)	I	A	[241, 242]
Podczas pierwotnej PCI zaleca się stosowanie DES nowej generacji jako preferowane w stosunku do BMS	I	A	[128, 247, 248, 268, 269]
Dostęp przez tętnicę promieniową powinien być preferowany w stosunku do dostępu przez tętnicę udową, jeżeli zabieg jest wykonywany przez operatora mającego doświadczenie ze stosowaniem dostępu przez tętnicę promieniową	IIa	A	[237, 238, 270]
U wybranych pacjentów można rozważyć aspirację skrzepliny	IIb	A	[250–256, 259]

BMS — niepowlekany stent metalowy; CABG — pomostowanie tętnic wieńcowych; DES — stent uwalniający lek; PCI — przeszkońska interwencja wieńcowa; STEMI — zawał serca z uniesieniem odcinka ST

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

— Aspirację skrzepliny zaproponowano jako uzupełniające leczenie podczas pierwotnej PCI w celu dalszej poprawy perfuzji nasierdziejowej i perfuzji mięśnia sercowego poprzez zapobieganie dystalnej embolizacji fragmentami skrzeplin i blaszek miażdżycowych. Na podstawie poszczególnych RCT i ich metaanaliz można stwierdzić, że manualna trombektomia aspiracyjna podczas pierwotnej PCI może przynosić korzyści, poprawiając perfuzję nasierdziejową i perfuzję mięśnia sercowego oraz zmniejszając częstość występowania MACE i śmiertelność [250–255]. W największym z dotychczasowych randomizowanych badań — *Thrombus Aspiration during PCI in Acute Myocardial Infarction* (TASTE; 7244 pacjentów) — główny punkt końcowy, który obejmował zgony z wszystkich przyczyn, wystąpił w ciągu 30 dni u 2,8% chorych w grupie aspiracji skrzepliny oraz u 3,0% osób w grupie, w której wykonywano tylko PCI (HR 0,94; 95% CI 0,72–1,22; $p = 0,63$) [256]. Incydenty oceniano jednak w krótkoterminowej obserwacji, stwierdzając trend w kierunku zmniejszenia częstości występowania niezwerfikowanych incydentów, w tym zakrzepicy w stencie (odpowiednio 0,2% vs. 0,5%; HR 0,47; 95% CI 0,20–1,02; $p = 0,06$) i ponownych MI (0,5% vs. 0,9%; HR 0,61; 95% CI 0,34–1,07; $p = 0,06$), na korzyść aspiracji skrzepliny. W sumie te wyniki wskazują,

że rutynowe wykonywanie aspiracji skrzepliny nie jest konieczne, ale metodę tę można stosować selektywnie w celu zwiększenia częstości przepływu TIMI 3 lub zapobiegania zakrzepicy w stencie. Nie wykazano korzyści z rutynowej trombektomii reolitycznej w pierwotnej PCI [255, 257–259].

- Hartowanie przez niedokrwienie (*pre-conditioning*) i kontrolowana reperfuzja (*post-conditioning*) wymagają oceny w randomizowanych badaniach, zanim te metody będą mogły zostać zalecone w rutynowej praktyce klinicznej. Odległe hartowanie przez niedokrwienie nie wywołało zbyt dużego entuzjazmu [260]. Wykazano, że wczesne podanie metoprololu przed PCI u pacjentów z STEMI w II lub niższej klasie Killipa zmniejsza obszar zawału i wiąże się z trendem w kierunku rzadszego występowania incydentów niedokrwienych [261]. W próbach klinicznych, w których oceniano stosowanie leków przeciwzakrzepowych i rozszerzających naczynia, wyniki były rozczarowujące.
- Należy unikać niepełnego rozprężenia stentu i implantacji zbyt małych stentów [262]. Dwoma głównymi czynnikami przyczyniającymi się do niepełnego przylegania stentu u pacjentów z STEMI są duża ilość skrzeplin i rozprężanie stentu pod niskim ciśnieniem w celu uniknięcia dystalnej embolizacji. W badaniach z oceną zastępczych punktów

końcowych uzyskano korzystne wstępne wyniki stosowania stentów samorozprężalnych i stentów pokrytych ultracienką mikrosiecią polimeru [263]. Trzeba jednak przeprowadzić duże badania z oceną klinicznych punktów końcowych, zanim będzie można zalecić stosowanie tych urządzeń.

8.4. FIBRYNOLIZA

Mimo częstych przeciwwskazań, ograniczonej skuteczności pod względem wywołania reperfuzji i większego ryzyka krwawienia leczenie fibrynolityczne — najlepiej stosowane w okresie przedszpitalnym — pozostaje metodą uzupełniającą mechaniczną rewaskularyzację, jeżeli tej drugiej nie można przeprowadzić w odpowiednim czasie [207, 208]. Dodatkowe korzyści z pierwotnej PCI w stosunku do fibrynolizy zastosowanej w odpowiednim czasie zmniejszają się, jeżeli opóźnienie związane z PCI przekracza 120 minut, w zależności od wieku pacjenta, czasu trwania objawów i umiejscowienia zawału. Fibrynolizę omówiono szczegółowo w wytycznych ESC dotyczących STEMI [201].

Fibrynolizę przedszpitalną porównano z pierwotną PCI u pacjentów z krótkim czasem trwania objawów w badaniu *Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction* (STREAM) [215]. U osób we wczesnej fazie STEMI (w ciągu 3 h od początku objawów), u których nie można było wykonać pierwotnej PCI w ciągu 60 minut od pierwszego kontaktu z systemem opieki medycznej, fibrynoliza przedszpitalna (z użyciem połowy zwykłej dawki u chorych w wieku > 75 lat) połączona z odpowiednio wczesną koronarografią (po 6–24 h u stabilnych pacjentów) lub ratunkową PCI w przypadku niepowodzenia fibrynolizy, była równie skuteczna jak pierwotna PCI pod względem zmniejszania częstości występowania głównego punktu końcowego, który obejmował zgon, wstrząs, zastoinową HF i ponowne zawały w okresie do 30 dni (odpowiednio 12,4% vs. 14,3%; RR 0,86; 95% CI 0,68–1,09; $p = 0,21$). W grupie fibrynolizy stwierdzono jednak istotnie większą częstość występowania krwawień wewnątrzczaszkowych (1,0% vs. 0,2%; $p = 0,04$), zwłaszcza wśród pacjentów w wieku > 75 lat. Mediana czasu do reperfuzji wyniosła 100 minut w grupie fibrynolizy i 178 minut w grupie pierwotnej PCI, a wartości te były średnio o godzinę krótsze niż opóźnienia w badaniu *Danish Trial in Acute Myocardial Infarction* (DANAMI), w którym wykazano przewagę PCI po przeniesieniu pacjenta do ośrodka wykonującego takie zabiegi nad fibrynolizą wewnątrzszpitalną [219]. Ze względu na brak większej skuteczności i większą częstość występowania krwawień wewnątrzczaszkowych należy nadal kłaść nacisk na odpowiednio szybkie wykonywanie PCI w ramach sieci ośrodków leczenia STEMI jako preferowaną terapię tego stanu. Nie wykazano, aby ułatwiona PCI, zdefiniowana jako rutynowe stosowanie leków fibrynolitycznych w zmniejszonej lub zwykłej dawce w połączeniu z inhibitorami GP IIb/IIIa lub innymi lekami przeciwplatekcyjnymi, które poprzedza

Postępowanie i rewaskularyzacja po fibrynolizie

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
Przeniesienie do ośrodka wykonującego PCI jest wskazane u wszystkich pacjentów w ciągu 24 h po fibrynolizie	I	A	[215, 272–274, 283]
W ciągu 24 h po skutecznej fibrynolizie wskazana jest koronarografia z zamiarem rewaskularyzacji tętnicy odpowiedzialnej za zawał	I	A	[215, 273, 274, 282, 284]
W przypadku wstrząsu kardiogenego lub ostrej ciężkiej niewydolności serca po fibrynolizie wskazana jest koronarografia w trybie nagłym z zamiarem rewaskularyzacji	I	B	[283]
W przypadku niepowodzenia fibrynolizy (ustąpienie uniesienia odcinka ST o mniej niż 50% lub utrzymujący się ból po 60 min) wskazana jest ratunkowa PCI w trybie nagłym	I	A	[273, 282, 284]
PCI w trybie nagłym jest wskazana w przypadku nawracającego niedokrwienia, niestabilności hemodynamicznej, zagrażających życiu komorowych zaburzeń rytmu serca lub cech reokluzji po początkowo skutecznej fibrynolizie	I	A	[282, 284]
Optymalny moment wykonywania koronarografii u stabilnych pacjentów po skutecznej fibrynolizie: 3–24 h	IIa	A	[278]

PCI — przeszłokórna interwencja wieńcowa

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

wykonywanie koronarografii, miała istotną przewagę nad samą pierwotną PCI [271].

8.5. WTÓRNA PRZEZSKÓRNA INTERWENCJA WIEŃCOWA

W kilku randomizowanych badaniach i metaanalizach wykazano, że wczesna rutynowa koronarografia po trombolizie, a następnie PCI (jeżeli jest ona wymagana) zmniejsza częstość występowania ponownych zawałów i nawrotów niedokrwienia w porównaniu ze strategią „ważnego wyczekiwania” (*watchful waiting*), w której koronarografia i rewaskularyzacja były wskazane tylko u pacjentów z samoistnym lub

indukowanym ciężkim niedokrwieniem bądź dysfunkcją LV [272–281]. Korzyści z wczesnej rutynowej PCI po trombolizie obserwowano bez wzrostu ryzyka zdarzeń niepożądanych (udarów mózgu i poważnych krwawień). Na podstawie danych z 4 najnowszych prób klinicznych, w których mediana opóźnienia od początku trombolizy do koronarografii wynosiła 2–6 godzin, zaleca się przedział czasowy 3–24 godzin od skutecznej fibrynolizy [215, 272–274]. W przypadku niepowodzenia fibrynolizy lub cech ponownego zamknięcia naczynia lub ponownego MI z nawrotem uniesienia ST u pacjenta należy wykonać natychmiastową koronarografię i ratunkową PCI [282].

Chorzy trafiający do szpitala w okresie od 12 do 48 godzin od początku wystąpienia objawów, nawet jeżeli nie występuje ból, a ich stan hemodynamiczny jest stabilny, wciąż mogą odnosić korzyści z wczesnej koronarografii i ewentualnej PCI [223, 224]. U osób trafiających do szpitala po upływie dni od ostrego incydentu, z dokonanym MI, rewaskularyzację w przypadku zamknięcia tętnicy odpowiedzialnej za zawał można rozważyć tylko u pacjentów z nawracającą dławicą lub udokumentowanym rezydualnym niedokrwieniem — i udowodnioną żywotnością dużego obszaru mięśnia sercowego w nieinwazyjnym badaniu obrazowym. Rutynowe wykonywanie późnej PCI w obrębie zamkniętej tętnicy pozawałowej po MI u stabilnych pacjentów nie przynosi dodatkowych korzyści w stosunku do leczenia zachowawczego [115].

8.6. POMOSTOWANIE TĘTNIC WIĘNCOWYCH

Pomostowanie tętnic wieńcowych może być wskazane u pacjentów ze STEMI, u których anatomia zmian w tętnicach wieńcowych nie pozwala na wykonanie PCI, ale tętnica związana z zawałem jest drożna, co zapewnia czas na przetransportowanie pacjenta na leczenie chirurgiczne i powoduje, że duży obszar mięśnia sercowego jest zagrożony, ale jeszcze nie jest martwy. CABG należy rozważyć u chorych we wstrząsie kardiogenym, jeżeli anatomia zmian w tętnicach wieńcowych nie pozwala na przeprowadzenie PCI [221], a także w momencie operacji naprawczej u pacjentów z powikłaniami mechanicznymi [285].

Zabieg CABG wykonuje się rzadko, a korzyści z tej metody są niepewne u pacjentów z STEMI, u których PCI nie powiodła się, zamknięcie tętnicy wieńcowej nie poddaje się terapii za pomocą PCI, a także w przypadku objawów opornych na leczenie występujących po PCI, ponieważ w większości tych przypadków czas do uzyskania reperfuzji chirurgicznej będzie długi, a ryzyko związane z operacją jest w takiej sytuacji zwiększone [286].

Jeżeli jest to możliwe, tj. nie ma utrzymującego się bólu ani zaburzeń hemodynamicznych, najlepszym kompromisem wydaje się odczekanie 3–7 dni [286]. Pacjenci z chorobą wielonaczyniową, u których wykonano pierwotną lub wtórną (po fibrynolizie) PCI tętnicy odpowiedzialnej za zawał, wymagają stratyfikacji ryzyka, a później etapowej rewaskularyzacji za

pomocą PCI lub leczenia chirurgicznego po przedyskutowaniu problemu przez wielodyscyplinarny zespół specjalistów (*Heart Team*).

9. Rewaskularyzacja u pacjentów z niewydolnością serca i wstrząsem kardiogenym

9.1. PRZEWLEKŁA NIEWYDOLNOŚĆ SERCA

Choroba wieńcowa pozostaje najczęstszą przyczyną przewlekłej HF. Pacjenci z upośledzoną czynnością LV stanowią grupę ryzyka nagłego zgonu sercowego zarówno w przypadku rewaskularyzacji, jak i bez niej, i zawsze należy oceniać wskazania do profilaktycznego wszczęcia implantowanego kardiowertera-defibrylatora (ICD) [287].

9.1.1. Rewaskularyzacja

Rewaskularyzacja za pomocą CABG lub PCI jest wskazana w celu objawowego leczenia dławicy piersiowej u pacjentów z HF. Prognostyczne znaczenie rewaskularyzacji chirurgicznej u chorych z przewlekłą HF oceniono ostatnio w badaniu STICH [112], którego celem było porównanie skuteczności początkowego leczenia zachowawczego i rewaskularyzacji za pomocą CABG w połączeniu z leczeniem zachowawczym u 1212 pacjentów z CAD i dysfunkcją LV (LVEF \leq 35%). Z badania wyłączano osoby z istotną chorobą pnia lewej tętnicy wieńcowej lub w III–IV klasie wg CCS. U większości pacjentów występowała choroba dwu- (31%) lub trójnaczyniowa (60%), a u 68% chorych obecne było zwężenie w początkowym odcinku LAD. Mimo że częstość występowania głównego punktu końcowego, zgonów z wszystkich przyczyn, nie została istotnie zmniejszona przez CABG w analizie wg zamiaru leczenia (HR 0,86; 95% CI 0,72–1,04; $p = 0,12$), w grupie CABG uzyskano lepsze wyniki terapii pod względem perspektywnie zaplanowanych drugorzędowych punktów końcowych, w tym śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR 0,81; 95% CI 0,66–1,00; $p = 0,05$) oraz łącznej częstości zgonów z wszystkich przyczyn i hospitalizacji z powodu HF (HR 0,84; 95% CI 0,71–0,98; $p = 0,03$). Wśród pacjentów przypisanych do leczenia zachowawczego 17% przeszło do grupy CABG, a 6% do grupy PCI. W analizie wg faktycznie stosowanego leczenia porównano wyniki terapii u 592 pacjentów leczonych zachowawczo przez pierwszy rok po randomizacji oraz u 620 chorych poddanych CABG — albo w następstwie randomizacji, albo po przejściu z grupy leczenia zachowawczego — i stwierdzono istotnie mniejszą śmiertelność ogólną w grupie CABG (HR 0,70; 95% CI 0,58–0,84; $p < 0,001$) [112]. Te wyniki zostały niedawno potwierdzone w grupie podobnych pacjentów dobranych z wykorzystaniem skali skłonności, których obserwowano przez 10 lat [288]. Wyboru między CABG a PCI powinien dokonywać wielodyscyplinarny zespół

specjalistów po dokładnej ocenie stanu klinicznego pacjenta oraz anatomii zmian w tętnicach wieńcowych, w tym wyniku w skali SYNTAX, chorób współistniejących i przewidywanej kompletności rewaskularyzacji. Należy skonsultować się ze specjalistą leczenia HF.

9.1.2. Żywotność mięśnia sercowego a rewaskularyzacja

Stosunek korzyści do ryzyka w związku z rewaskularyzacją u pacjentów bez dławicy/niedokrwienia lub żywotnego mięśnia sercowego pozostaje niepewny. W badaniu obserwacyjnym, w którym posłużono się metodami obrazowania serca (PET w warunkach obciążenia oraz w spoczynku z użyciem rubidu-82 i fluorodeoksyglukozy znakowanej fluorem-18) u 648 pacjentów z LVEF wynoszącą $31\% \pm 12\%$, stwierdzono związek między zahibernowanym mięśniem sercowym, niedokrwionym mięśniem oraz blizną w mięśniu sercowym a zgonami z wszystkich przyczyn (odpowiednio $p = 0,0015$; $p = 0,0038$; $p = 0,0010$). Występowała interakcja między terapią a zahibernowanym mięśniem sercowym, ponieważ wczesna rewaskularyzacja w przypadku obecności zahibernowanego mięśnia sercowego wiązała się z poprawą przeżywalności w porównaniu z leczeniem zachowawczym, zwłaszcza jeżeli wielkość obszaru żywotności przekraczała 10% mięśnia sercowego [289, 290]. W subanalizie badania STICH dotyczącej żywotności stwierdzono obecność żywotnego mięśnia sercowego u 487 spośród 601 pacjentów (81%), a brak żywotnego mięśnia u 114 (19%) osób [289]. W grupie bez żywotnego mięśnia 60 chorych przypisano do CABG, a 54 chorych do leczenia zachowawczego, natomiast wśród 487 pacjentów z żywotnym mięśniem 244 przypisano do CABG, a 243 do leczenia zachowawczego. Różnice początkowej charakterystyki między chorymi, u których oceniono obecność żywotnego mięśnia sercowego, a tymi, u których tego nie zrobiono, wskazują na pewien błąd selekcji zależny od czynników klinicznych. Żywotność zdefiniowano arbitralnie, posługując się różnymi wartościami progowymi dla różnych stosowanych metod. W analizie jednoziennej stwierdzono istotny związek między żywotnością mięśnia sercowego a wynikami leczenia, ale przestał on być istotny w analizie wieloziennej, w której uwzględniono inne parametry prognostyczne. Istnieje prawdopodobieństwo, że inne zmienne, takie jak objętość LV i LVEF, są przyczynowo zależne od ilości żywotnego mięśnia sercowego. Brak korelacji między wykryciem bądź niewykryciem żywotnego mięśnia sercowego a korzyścią z CABG w tym badaniu wskazuje, że ocena żywotności mięśnia sercowego nie powinna być jedynym czynnikiem brany pod uwagę, gdy dokonuje się wyboru najlepszego leczenia u tych pacjentów.

9.1.3. Rekonstrukcja komory

Celem chirurgicznej rekonstrukcji komory (SVR) jest usunięcie blizny ze ściany LV poprzez wewnątrzkomorową

plastykę z użyciem łąty i przywrócenie w ten sposób fizjologicznej objętości komory, a także zmiana jej kształtu ze sferycznego z powrotem na eliptyczny. Decyzja o wykonaniu SVR razem z CABG powinna być oparta na dokładnej ocenie

Zalecenia dotyczące rewaskularyzacji u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca i dysfunkcją skurczową lewej komory (frakcja wyrzutowa $\leq 35\%$)

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
CABG zaleca się u pacjentów z istotnym zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej lub jego ekwiwalentem (zwężenia w proksymalnych odcinkach zarówno LAD, jak i LCx)	I	C	
CABG zaleca się u pacjentów z istotnym zwężeniem LAD i chorobą wielonaczyniową w celu redukcji częstości zgonów i hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych	I	B	[112, 288]
Wycięcie tętniaka lewej komory podczas CABG należy rozważyć u pacjentów z dużym tętniakiem lewej komory, jeżeli istnieje ryzyko pęknięcia, wytworzyła się duża skrzeplina lub tętniak jest źródłem zaburzeń rytmu serca	IIa	C	
Rewaskularyzację mięśnia sercowego należy rozważyć w przypadku obecności żywotnego mięśnia sercowego	IIa	B	[55]
CABG z chirurgiczną rekonstrukcją komory można rozważyć u pacjentów z blizną w obszarze zaopatrywanym przez LAD, zwłaszcza jeżeli można przewidywać uzyskanie po operacji LVEFVI < 70 ml/m ²	IIb	B	[291–295]
PCI można rozważyć w przypadku odpowiedniej anatomii zmian w tętnicach wieńcowych, jeżeli stwierdza się obecność żywotnego mięśnia sercowego, a leczenie chirurgiczne nie jest wskazane	IIb	C	

CABG — pomostowanie tętnic wieńcowych; LAD — gałąź przednia zstępująca lewej tętnicy wieńcowej; LCx — gałąź okalająca lewej tętnicy wieńcowej; LVEFVI — wskaźnik objętości końcowoskurczowej lewej komory; PCI — przeszczepna interwencja wieńcowa

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

objawów klinicznych (objawy HF powinny być ważniejsze niż dławica), pomiarach objętości LV oraz ocenie pełnościenniej rozległości blizny, a takie leczenie powinno być stosowane tylko w ośrodkach mających duże doświadczenie chirurgiczne. W badaniu STICH nie udało się wykazać różnicy w częstości występowania głównego punktu końcowego (zgon z wszystkich przyczyn i hospitalizacje z przyczyn sercowych) między CABG a terapią skojarzoną (CABG w połączeniu z SVR). Zmniejszenie wskaźnika objętości końcowoskurczowej LV (LVESVI) uzyskane w badaniu STICH — mniejsze niż wcześniej stwierdzone w badaniach obserwacyjnych, w których leczono większe tętniaki — może tłumaczyć ten rozbieżny wynik, a więc oceniona wartość SVR mogła zostać niedoszacowana [291, 292]. Na podstawie analiz podgrup w badaniu STICH można stwierdzić, że pacjenci z mniejszą rozstrzenią LV i większą LVEF mogą odnosić korzyści z SVR, natomiast rezultaty uzyskane u chorych z większą LV i mniejszą LVEF mogą być gorsze [293]. W badaniu STICH pooperacyjna wartość LVESVI wynosząca 70 ml/m² lub mniej po CABG w połączeniu z SVR wiązała się z poprawą przeżywalności w porównaniu z samym CABG. W innym badaniu u pacjentów po CABG i SVR pooperacyjna wartość LVESVI < 60 ml/m² wiązała się z poprawą przeżywalności w porównaniu z LVESVI wynoszącym 60 ml/m² lub więcej [294]. U niektórych pacjentów z dużymi tętniakami, którzy zostaliby wykluczeni z badania STICH (ze względu na ostrą HF, wspomaganie inotropowe lub niespełnianie innych kryteriów włączenia) wykazano

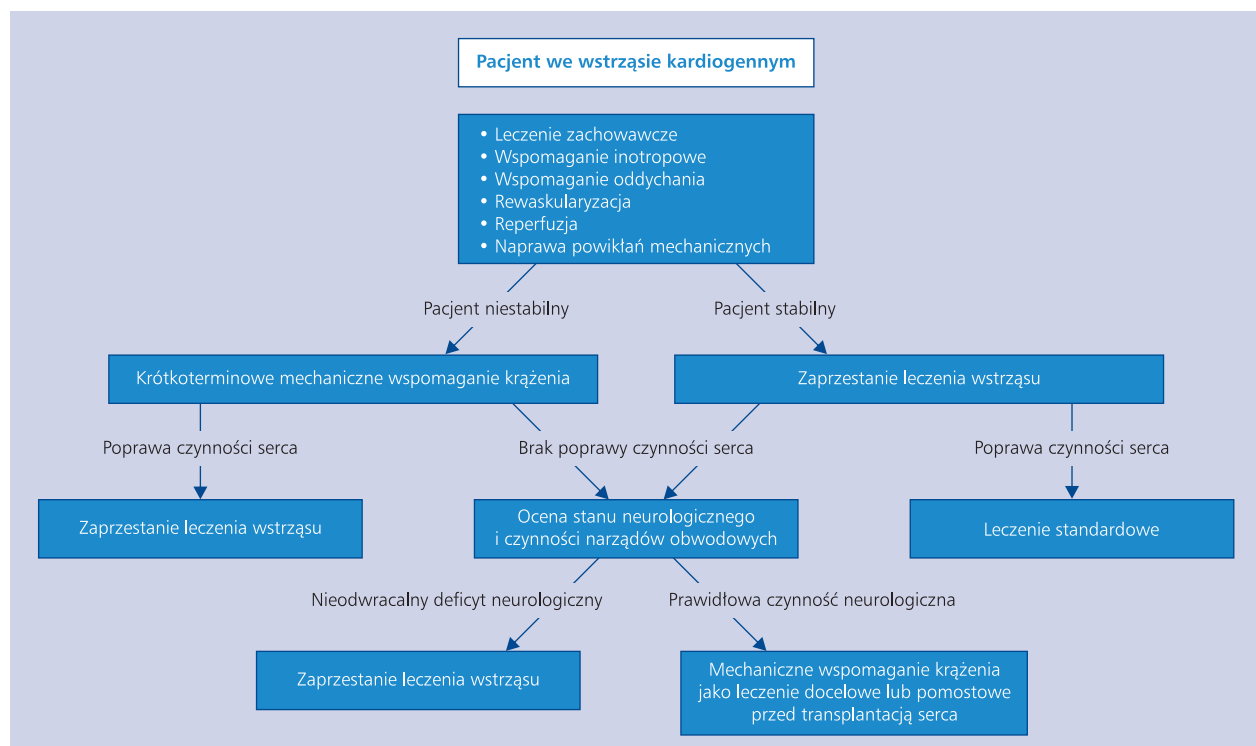
korzystne wyniki SVR, ale w tym badaniu nie było grupy kontrolnej [295].

9.2. WSTRZĄS KARDIOGENNY

Ostry MI odpowiada za ok. 75% przypadków wstrząsu kardiogenego, a częstość jego występowania utrzymuje się od wielu lat na dość stałym poziomie 6–8% [296–298]. Wstrząs kardiogeny wnikający ostry MI jest w ok. 80% przypadków spowodowany niewydolnością LV. Do innych przyczyn należą mechaniczne powikłania MI, w tym pęknięcie mięśnia brodawkowego z ciężką niedomykalnością zastawki mitralnej (6,9%), pęknięcie przegrody międzykomorowej (3,9%) lub pęknięcie wolnej ściany serca (1,4%). Ponieważ rewaskularyzacja stanowi podstawę leczenia wstrząsu kardiogenego wnikającego ACS, wskazana jest koronarografia w trybie nagłym. Ogólne zasady kwalifikacji i terapii tych obciążonych pacjentów przedstawiono na rycinie 3.

9.2.1. Rewaskularyzacja

W badaniu *Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock* (SHOCK) wykazano, że u chorych we wstrząsie kardiogenym z powodu ostrego MI rewaskularyzacja za pomocą PCI lub CABG w trybie nagłym poprawia długoterminową przeżywalność w porównaniu z początkowym intensywnym leczeniem zachowawczym. Śmiertelność ogólna po 6 miesiącach była mniejsza w grupie przypisanej do rewaskularyzacji niż w grupie przypisanej do leczenia zachowawczego



Rycina 3. Leczenie pacjentów we wstrząsie kardiogenym

(50,3% vs. 63,1%; RR 0,80; 95% CI 0,65–0,98; $p = 0,03$) [221]. Analiza podgrup wykazała, że jedyną zmienną, która wykazywała istotną interakcję z leczeniem zarówno po 30 dniach, jak i po 6 miesiącach, był wiek, z jedynie niewielkim wpływem bądź brakiem wpływu terapii inwazyjnej na śmiertelność wśród pacjentów w podeszłym wieku (> 75 lat). Te wyniki nie zostały jednak potwierdzone w rejestrze prowadzonym razem z badaniem SHOCK, w którym w modelu skorygowanym względem współzmiennych uzyskano wyniki wskazujące na mniejszą śmiertelność również wśród pacjentów w podeszłym wieku (> 75 lat) poddanych rewaskularyzacji w porównaniu z początkowym intensywnym leczeniem zachowawczym (RR 0,46; 95% CI 0,28–0,75; $p = 0,002$) [299].

9.2.2. Mechaniczne wspomaganie krążenia

Kontrapulsacja wewnątrzaoortna (IABP) była powszechnie wykorzystywana jako metoda mechanicznego wspomagania krążenia we wstrząsie kardiogenym [300]. Skuteczność IABP we wstrząsie kardiogenym została ostatnio zakwestionowana w dużym randomizowanym badaniu *Intraaortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock* (IABP-SHOCK II), obejmującym 600 pacjentów we wstrząsie kardiogenym wklajającym ostry MI, których przypisywano do stosowania lub niestosowania IABP. Częstość występowania głównego punktu końcowego, zgonów w ciągu 30 dni, nie została zmniejszona poprzez uży-

cie IABP (39,7% w grupie IABP vs. 41,3% w grupie kontrolnej, RR 0,96; 95% CI 0,79–1,17; $p = 0,69$) i nie zaobserwowano długoterminowych korzyści z terapii [301, 302]. W rezultacie stosowanie IABP z tego wskazania nie jest rutynowo zalecane, ale pozostaje uzupełniającą metodą u pacjentów z powikłaniami mechanicznymi jako leczenie pomostowe przed operacją.

W 3 randomizowanych badaniach i dużym rejestrze wykazano lepsze wspomaganie hemodynamiczne za pomocą przezskórnych systemów do mechanicznego wspomagania krążenia w porównaniu z IABP, bez różnicy w zakresie śmiertelności, ale ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń niepożądanych [303–306]. W metaanalizie porównującej bezpieczeństwo i skuteczność wprowadzanych przezskórnie urządzeń do wspomagania czynności LV (LVAD) oraz IABP u pacjentów we wstrząsie kardiogenym stwierdzono, że wśród pacjentów leczonych za pomocą LVAD śmiertelność i częstość występowania niedokrwienia kończyn dolnych była podobna, natomiast częstość występowania krwawień większa niż wśród pacjentów, u których zastosowano IABP [307].

U młodszych chorych bez przeciwwskazań do transplantacji serca LVAD można wykorzystywać w ramach leczenia pomostowego przed transplantacją. U pacjentów, którzy nie kwalifikują się do transplantacji, LVAD może być zastosowane jako leczenie pomostowe do czasu poprawy stanu klinicznego lub jako terapia docelowa [308–310].

Zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z ostrą niewydolnością serca w sytuacji ostrego zespołu wieńcowego

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
Echokardiografia w trybie nagłym jest wskazana w celu oceny czynności lewej komory i zastawek serca oraz wykluczenia powikłań mechanicznych	I	C	
Ocena inwazyjna w trybie nagłym jest wskazana u pacjentów z ostrą niewydolnością serca lub wstrząsem kardiogenym wklajającym ACS	I	B	[180, 201, 221, 331]
PCI w trybie nagłym jest wskazana u pacjentów we wstrząsie kardiogenym z powodu STEMI lub NSTEMI-ACS, jeżeli anatomia zmian w tętnicach wieńcowych pozwala na takie leczenie	I	B	[221]
CABG w trybie nagłym jest wskazane u pacjentów we wstrząsie kardiogenym, jeżeli anatomia zmian w tętnicach wieńcowych nie pozwala na przeprowadzenie PCI	I	B	[221]
Operacja w trybie nagłym z powodu mechanicznych powikłań ostrego zawału serca jest wskazana w przypadku niestabilności hemodynamicznej	I	C	
Zastosowanie IABP należy rozważyć u pacjentów z niestabilnością hemodynamiczną/wstrząsem kardiogenym z powodu powikłań mechanicznych	IIa	C	
Pacjenci z powikłaniami mechanicznymi po ostrym zawale serca wymagają natychmiastowego przedyskutowania przez wielodyscyplinarny zespół ekspertów (<i>Heart Team</i>)	I	C	
U pacjentów z ACS we wstrząsie kardiogenym można rozważyć krótkoterminowe mechaniczne wspomaganie krążenia	IIb	C	
Przezskórną naprawę pęknięcia przegrody międzykomorowej można rozważyć po przedyskutowaniu przez wielodyscyplinarny zespół ekspertów (<i>Heart Team</i>)	IIb	C	
Nie zaleca się rutynowego stosowania IABP u pacjentów we wstrząsie kardiogenym	III	A	[332, 333]

ACS — ostry zespół wieńcowy; CABG — pomostowanie tętnic wieńcowych; IABP — kontrapulsacja wewnątrzaoortna; NSTEMI-ACS — ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST; PCI — przezskórna interwencja wieńcowa; STEMI — zawał serca z uniesieniem odcinka ST

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

9.2.3. Niewydolność prawokomorowa

U prawie 50% pacjentów z ostrym zawałem dolnej ściany mięśnia stwierdza się echokardiograficzne cechy dysfunkcji prawej komory, z zaburzeniami hemodynamicznymi rozwijającymi się w mniej niż 25% przypadków [311–315]. Izolowana niewydolność prawokomorowa jest przyczyną 2,8% przypadków wstrząsu kardiogenego wklajającego ostrego MI [316, 317]. Skuteczna pierwotna PCI prowadzi do poprawy hemodynamicznej, a także poprawy czynności wolnej ściany prawej komory oraz globalnej czynności serca i w związku z tym zwiększa przeżywalność w porównaniu z nieskuteczną reperfuzją [317–319].

9.2.4. Powikłania mechaniczne

Do mechanicznych powikłań ostrego MI należą różne formy pęknięcia mięśnia sercowego, w tym pęknięcie mięśnia brodawkowatego prowadzące do niedomykalności mitralnej, pęknięcie przegrody międzykomorowej i pęknięcie wolnej ściany serca z tamponadą [320–322].

Pęknięcie przegrody międzykomorowej, które charakteryzuje się zaburzeniami hemodynamicznymi, leczy się za pomocą IABP, a następnie stosuje się wczesną naprawę chirurgiczną [323]. W opisach serii przypadków donoszono o stosowaniu przezskórnych urządzeń do zamykania pozawalowego ubytku przegrody międzykomorowej i w ośrodkach mających odpowiednie doświadczenie można rozważać takie leczenie w wybranych sytuacjach jako rozwiązanie alternatywne dla operacji [324–326].

Pęknięcie wolnej ściany serca, powodujące tamponadę, wymaga ratunkowego leczenia w postaci niezwłocznego drenażu osierdzia i interwencji chirurgicznej. Pęknięcie wolnej ściany LV odpowiada za ok. 15% śmiertelności wewnątrzszpitalnej z powodu MI [327]. W rejestrze SHOCK, obejmującym pacjentów z pęknięciem lub bez pęknięcia wolnej ściany LV, których leczono chirurgicznie, uzyskano dane wskazujące na podobną śmiertelność [327, 328].

Ostra niedomykalność mitralna z powodu pęknięcia mięśnia brodawkowatego wymaga niezwłocznego leczenia chirurgicznego i rewaskularyzacji [317, 329, 330].

10. Rewaskularyzacja u pacjentów z cukrzycą

10.1. DOWODY PRZEMAWIAJĄCE ZA REWASKULARYZACJĄ MIĘŚNIA SERCOWEGO

Dane z randomizowanych badań dotyczących rewaskularyzacji u pacjentów z cukrzycą podsumowano w tabeli 8. Dodatkowe informacje na temat cukrzycy przedstawiono w wytycznych ESC dotyczących cukrzycy [84]. U chorych na cukrzycę poddawanych rewaskularyzacji, zarówno za pomocą CABG, jak i PCI, istnieje większe ryzyko uszkodzenia nerek niż u osób bez cukrzycy.

10.1.1. Stabilna choroba wieńcowa

Rewaskularyzację mięśnia sercowego u pacjentów z cukrzycą i stabilną CAD oceniono w badaniu *Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes* (BARI-2D) [334]. Łącznie 2368 osób z cukrzycą i cechami niedokrwienia lub objawami dławicy w połączeniu z CAD potwierdzoną w koronarografii przypisano losowo do leczenia zachowawczego lub rewaskularyzacji mięśnia sercowego razem z terapią zachowawczą. Przed randomizacją pacjentów przydzielano do podgrupy PCI lub CABG wg uznania lekarza odpowiedzialnego za leczenie. Nie osiągnięto zaplanowanej liczebności badanej populacji, wynoszącej 2800 pacjentów, a okres obserwacji musiał zostać wydłużony o półtora roku i wyniósł 5,3 roku. Z badania wyłączano osoby z chorobą pnia lewej tętnicy wieńcowej, chorych w niestabilnym stanie klinicznym, wymagających natychmiastowej rewaskularyzacji, pacjentów ze stężeniem kreatyniny > 2,0 mg/dl, a także osoby z umiarkowaną lub ciężką HF. Pierwszorzędownym punktem końcowym były zgon z wszystkich przyczyn, a głównym drugorzędowym punktem końcowym była łączna częstość występowania zgonów, MI i udarów mózgu (MACCE). Stosowanie DES było niezbyt częste (35%) i ograniczone do stentów wczesnej generacji. W trakcie obserwacji rewaskularyzację ze wskazań klinicznych wykonano w sumie u 42% pacjentów z grupy leczenia zachowawczego.

Po 5 latach nie stwierdzono różnicy przeżywalności ani częstości występowania MACCE między grupami leczenia zachowawczego i rewaskularyzacji (tab. 8). W podgrupie PCI nie zanotowano różnic w wynikach terapii między PCI a leczeniem zachowawczym. W podgrupie CABG, w której u pacjentów występowała bardziej nasilona CAD, przeżycie bez MACCE było istotnie dłuższe w grupie rewaskularyzacji niż w grupie leczenia zachowawczego [334]. Nie stwierdzono jednak istotnej różnicy w przeżywalności, co może odzwierciedlać niewystarczającą moc statystyczną bądź też to, że u chorych w grupie leczenia zachowawczego z bardziej nasilonymi zaburzeniami perfuzji mięśnia sercowego lub upośledzeniem czynności LV bardziej prawdopodobne było przeprowadzenie z czasem rewaskularyzacji [335]. W porównaniu z leczeniem zachowawczym strategia rewaskularyzacji wiązała się po 3 latach obserwacji z mniejszą częstością pogorszenia dławicy (odpowiednio 8% vs. 13%; $p < 0,001$), wystąpienia nowej dławicy (37% vs. 51%; $p < 0,001$) i późniejszej rewaskularyzacji (18% vs. 33%; $p < 0,001$), a także większą częstością niewystępowania dławicy (66% vs. 58%; $p < 0,003$).

Badacze przypuszczają, że korzyści z CABG w stosunku do leczenia zachowawczego ujawniły się ze względu na preferencję CABG względem PCI u pacjentów z bardziej zaawansowaną CAD. Zostało to potwierdzone w analizie, w której oceniono wpływ koronarograficznej stratyfikacji ryzyka (skala z badania BARI-2D) na wyniki terapii. W podgrupie CABG z dużym ryzykiem w ocenie koronarograficznej

Tabela 8. Randomizowane próby kliniczne dotyczące rewaskularyzacji u pacjentów z cukrzycą

Rok publikacji	Badanie	N	Początkowa charakterystyka					Główny punkt końcowy			Maksymalna obserwacja kliniczna				
			Wiek [lata]	Kobiety [%]	Cukrzyca [%]	MVD [%]	LVEF [%]	Definicja	Liczba lat	Wyniki	Liczba lat	Zgon CV	MI	Rewasku- laryzacja	Udar
Rewaskularyzacja vs. leczenie zachowawcze															
2009	BARI-2D [93]	2368	62	30	31 ^c	57	Zgon	5	11,7% vs. 12,2%	5	11,7% vs. 12,2%	5,9% vs. 5,7%	11,5% vs. 14,3%	–	2,6% vs. 2,8%
CABG vs. leczenie zachowawcze															
2009	BARI-2D [93] ^b	763	63	24	52 ^c	57	Zgon	5	13,6% vs. 16,4%	5	13,6% vs. 16,4%	8,0% vs. 9,0%	10,0% vs. 17,6% ^a	–	1,9% vs. 2,6%
PCI vs. leczenie zachowawcze															
2009	BARI-2D [93] ^b	1605	62	33	20 ^c	57	Zgon	5	10,8% vs. 10,2%	5	10,8% vs. 10,2%	5,0% vs. 4,2%	12,3% vs. 12,6%	–	2,9% vs. 2,9%
PCI vs. CABG															
2009	SYNTAX [350] ^d	452	65	29	100	–	Zgon, MI, udar lub ponowna rewaskularyzacja	1	26,0% vs. 14,2% ^a ; 0–22 pkt. SYNTAX: 20,3% vs. 18,3%; 23–32 pkt. SYNTAX: 26,0% vs. 12,9%; ≥ 33 pkt. SYNTAX: 32,4% vs. 12,2% ^a	5	19,5% vs. 12,9%	12,7% vs. 6,5% ^a	9,0% vs. 5,4%	35,3% vs. 14,6% ^a	3,0% vs. 4,7%
2010	CARDia [351] (DES/BMS vs. CABG)	510	64	26	93	–	Zgon, MI lub udar	1	13,0% vs. 10,5%	1	3,2% vs. 3,2%	–	9,8% vs. 5,7%	11,8% vs. 2,0% ^a	0,4% vs. 2,8%
2012	FREEDOM [175] (DES vs. CABG)	1900	63	29	100	66	Zgon, MI lub udar	3,8	26,6% vs. 18,7% ^a ; 0–22 pkt. SYNTAX: 23% vs. 17%; 23–32 pkt. SYNTAX: 27% vs. 18% ^a ; ≥ 33 pkt. SYNTAX: 31% vs. 23%	3,8	16,3% vs. 10,9% ^a	10,9% vs. 6,8%	13,9% vs. 6,0% ^a	12,6% vs. 4,8% ^a (po roku)	2,4% vs. 5,2% ^a
2013	VA-CARDS [352] (DES vs. CABG)	207	62	1	–	–	Zgon lub MI	2	18,4% vs. 25,3%	2	21% vs. 5,0% ^a	10,8% vs. 5,0%	6,2% vs. 15,0%	18,9% vs. 19,5%	1,0% vs. 1,2%

BMS — niepowlekany stent metalowy; CABG — pomostowanie tętnic wieńcowych; CV — sercowo-naczyniowy; DES — stent uwalniający lek; LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory; MI — zawał serca; MVD — choroba wielonaczyniowa; N — liczba pacjentów; PCI — przeszkońska interwencja wieńcowa; SYNTAX — SYNERGY between Percutaneous Coronary Intervention with TAXus and Cardiac Surgery

^ap < 0,05

^bRandomizacja stratyfikowana względem metody rewaskularyzacji

^cChoroba trójnaczyńniowa

^dAnaliza podgrup

Wiek i LVEF podano jako wartości średnie

5-letnie ryzyko zgonu, MI lub udaru mózgu było istotnie mniejsze wśród pacjentów przypisanych do rewaskularyzacji w porównaniu z leczeniem zachowawczym (24,8% vs. 36,8%; p = 0,005) [336].

10.1.2. Ostre zespoły wieńcowe

Rozpoznana cukrzyca występuje u ok. 20–30% pacjentów z NSTEMI-ACS, a u co najmniej równie dużej liczby chorych występuje nierozpoznana cukrzyca lub upośledzona

tolerancja glukozy [337]. Śmiertelność wśród pacjentów z cukrzycą i ACS jest zwiększona 2- do 3-krotnie w porównaniu z osobami bez cukrzycy [338]. Mimo większego ryzyka rewaskularyzację i pochodne tienopirydyny stosuje się rzadziej wśród pacjentów z cukrzycą niż wśród osób bez cukrzycy, co wpływa na śmiertelność wewnątrzszpitalną i ryzyko zgonu w obserwacji długoterminowej [339–341].

U pacjentów z NSTEMI-ACS nie stwierdzono wyraźnej korelacji między efektami rewaskularyzacji mięśnia serco-

wego a występowaniem cukrzycy [342, 343, 364]. Zarówno w badaniu *Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease-2* (FRISC-2), jak i *Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 18* (TAC-TICS-TIMI 18) [342, 343, 364] wczesna strategia inwazyjna u chorych z ACS wiązała się z lepszymi wynikami terapii niż strategia leczenia zachowawczego. W badaniu TACTICS-TIMI 18 [364] korzyść z leczenia u pacjentów z cukrzycą była większa niż u osób bez cukrzycy. W niedawno przeprowadzonej metaanalizie 9 RCT obejmujących 9904 pacjentów z ACS wśród chorych na cukrzycę ($n = 1789$) stwierdzono większą częstość zgonów (9,3% vs. 3,2%; $p < 0,001$), MI niezakończonych zgonem (11,3% vs. 7,1%; $p < 0,001$) i ponownych hospitalizacji z powodu ACS (18,1% vs. 13,0%; $p < 0,001$) w ciągu roku od zabiegu niż wśród osób bez cukrzycy. Wczesna strategia inwazyjna wiązała się z podobnym zmniejszeniem ryzyka zgonu, MI lub ponownej hospitalizacji z powodu ACS u pacjentów z cukrzycą bądź bez cukrzycy (RR 0,87; 95% CI 0,70–1,03 vs. RR 0,86; 95% CI 0,70–1,06; $p = 0,83$ dla interakcji) [338]. W rezultacie cukrzyca jest drugorzędowym wskaźnikiem dużego ryzyka i wskazań do leczenia inwazyjnego, jednak należy dołożyć starań, aby zapewnić pacjentom z cukrzycą i ACS lepszy dostęp do rewaskularyzacji [180].

W porównaniu z pacjentami bez cukrzycy chorzy na cukrzycę z STEMI trafiają do szpitala później, częściej występują u nich niestabilność hemodynamiczna i powikłania narządowe, a rewaskularyzacja jest opóźniona. W metaanalizie *Primary Coronary Angioplasty versus Thrombolysis-2* (PCAT-2), będącej łączną analizą indywidualnych danych uzyskanych u 6315 pacjentów w 19 RCT (14% chorych na cukrzycę) u osób z STEMI wykazano podobne korzyści z pierwotnej PCI w porównaniu z leczeniem fibrynolitycznym u osób z cukrzycą lub bez cukrzycy [363]. W analizie śmiertelności iloraz szans na korzyść PCI u pacjentów z cukrzycą wyniósł 0,49 (95% CI 0,31–0,79). Częstość występowania ponownych MI i udarów mózgu również była istotnie mniejsza na korzyść pierwotnej PCI. Pacjenci z cukrzycą charakteryzowali się istotnym opóźnieniem rozpoczęcia leczenia reperfuzyjnego i dłuższym czasem niedokrwienia, być może w związku z występowaniem nietypowych objawów będących przyczyną istotnego opóźnienia leczenia reperfuzyjnego. Ze względu na większe ryzyko bezwzględne liczba pacjentów, których trzeba było leczyć (NNT), aby uratować jedno życie w ciągu 30 dni, była istotnie mniejsza w grupie chorych na cukrzycę (NNT 17; 95% CI 11–28) niż w grupie osób bez cukrzycy (NNT 48; 95% CI 37–60).

10.2. RODZAJ REWASKULARYZACJI MIĘŚNIA SERCOWEGO

Obecność cukrzycy definiuje strategię leczenia w ważnej podgrupie pacjentów z wielonaczyniową CAD.

10.2.1. Randomizowane próby kliniczne

Badanie *Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus* (FREEDOM) było jedyną randomizowaną próbą kliniczną o odpowiedniej mocy statystycznej, w której porównano CABG z PCI z użyciem DES wczesnej generacji (94%) u pacjentów z cukrzycą poddawanych planowej rewaskularyzacji z powodu choroby wielonaczyniowej bez zwężenia pnia lewej tętnicy wieńcowej [175]. W latach 2005–2010 przesiewową oceną objęto 33 966 osób, z których 3309 uznano za kwalifikujących się do udziału w badaniu, a 1900 (6%) ostatecznie włączono do badania. Średni wynik w skali SYNTAX w tej grupie wyniósł 26 ± 9 punktów. Główny punkt końcowy, który obejmował zgony z dowolnej przyczyny, MI niezakończone zgonem i udary mózgu, wystąpił rzadziej w grupie CABG niż w grupie PCI, a krzywe występowania tych incydentów zaczęły się rozchodzić po 2 latach. Różnica w wynikach leczenia zależała od granicznego zmniejszenia śmiertelności ogólnej ($p = 0,049$) oraz znacznie mniejszej częstości występowania MI w grupie CABG ($p < 0,001$). Z kolei częstość występowania udaru mózgu była 2-krotnie większa w grupie CABG ($p = 0,03$). Przewagę CABG nad PCI obserwowano zgodnie we wszystkich prospektywnie zdefiniowanych podgrupach, w tym wyróżnionych w zależności od wyniku w skali SYNTAX, a jedynym wyjątkiem było to, że wśród pacjentów włączonych do badania poza Stanami Zjednoczonymi ($n = 1130$) relatywna korzyść z CABG była mniej wyrażona niż wśród osób włączonych do badania w Stanach Zjednoczonych ($n = 770$; $p = 0,05$ dla korelacji) [175]. Szczegółowa ocena jakości życia ujawniła znaczną i trwałą poprawę stanu zdrowia związanego z układem sercowo-naczyniowym zarówno w grupie PCI, jak i w grupie CABG. W ciągu pierwszego miesiąca po terapii PCI spowodowała szybszą poprawę stanu zdrowia i jakości życia, z odwróceniem tej różnicy na korzyść CABG w okresie między 6 miesiącami a 2 latami, a następnie zniknięciem różnicy po upływie 2 lat [344].

Nie jest jasne, czy wynik w skali SYNTAX był oceniany w zaślepianej centralnej pracowni, co ma zasadnicze znaczenie dla powtarzalności tego parametru. Należy zauważyć, że skala SYNTAX weszła do użytku w trakcie trwania badania FREEDOM i nie wspomniano o niej w protokole tej próby klinicznej [345]. Zasadność obserwacji, że CABG pozwoliło na uzyskanie lepszych wyników niż PCI niezależnie od wyniku w skali SYNTAX, pozostaje więc niejasna, a ponadto wyniki te są niezgodne z rezultatami uzyskanymi w podgrupie pacjentów z cukrzycą w badaniu SYNTAX. Zwiększone ryzyko udaru nasuwa pytanie o właściwy wybór terapii, zwłaszcza wśród osób w podeszłym wieku. Ponadto mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 3,8 roku, ale tylko 23% osób było objętych obserwacją po 5 latach.

W podgrupie 452 pacjentów z cukrzycą i wielonaczyniową CAD, których włączono do badania SYNTAX, po 5 latach nie stwierdzono istotnej różnicy łącznej częstości występowania zgonów z wszystkich przyczyn, MI i udarów mózgu

(19,1% w grupie CABG vs. 23,9% w grupie PCI; $p = 0,26$) ani częstości występowania poszczególnych elementów składowych tego punktu końcowego: zgonów z wszystkich przyczyn ($p = 0,07$), udarów mózgu ($p = 0,34$) oraz MI ($p = 0,20$) [346]. W grupie CABG stwierdzono jednak mniejszą częstość ponownych rewaskularyzacji ($p < 0,001$). Wśród pacjentów z małą liczbą punktów w skali SYNTAX (≤ 22) częstość występowania MACCE była podobna w grupach CABG i PCI (33,7% vs. 42,5%; $p = 0,38$), ale ponowne rewaskularyzacje wciąż były częstsze w grupie PCI (18,5% vs. 38,5%; $p = 0,01$). Warto zauważyć, że w badaniu SYNTAX cukrzyca nie była niezależnym wskaźnikiem predykcyjnym rezultatów terapii, kiedy w modelu wielozmiennym uwzględniono wynik w skali SYNTAX [25].

W badaniu *Coronary Artery Revascularization in Diabetes* (CARDia) 510 pacjentów z cukrzycą i wielonaczyniową lub złożoną jednonaczyniową CAD, włączonych do badania w 24 ośrodkach, zostało losowo przypisanych do CABG lub PCI z użyciem BMS lub DES i rutynowym stosowaniem abciximabu. Nie stwierdzono różnicy między grupami CABG i PCI pod względem występowania głównego punktu końcowego, łącznej rocznej częstości występowania zgonów, MI i udarów mózgu [347]. Kiedy porównano podgrupę pacjentów leczonych za pomocą DES, częstość występowania głównego punktu końcowego wyniosła 12,4% w grupie CABG i 11,6% w grupie PCI (HR 0,93; 95% CI 0,51–1,71; $p = 0,82$). Ponowna rewaskularyzacja była częstsza wśród pacjentów przypisanych do PCI ($p < 0,001$), natomiast stwierdzono tendencję do rzadszego występowania udaru mózgu wśród chorych przypisanych do PCI ($p = 0,07$).

Biorąc pod uwagę obecnie dostępne dowody, CABG stanowi metodą rewaskularyzacji z wyboru u pacjentów z cukrzycą i wielonaczyniową CAD, natomiast PCI można rozważać jako alternatywny sposób leczenia u osób z cukrzycą, chorobą wielonaczyniową i małą liczbą punktów w skali SYNTAX (≤ 22).

10.2.2. Metaanalizy

Wyniki metaanalizy danych uzyskanych u poszczególnych pacjentów w 10 RCT dotyczących planowej rewaskularyzacji mięśnia sercowego [106] potwierdziły lepszą przeżywalność po CABG w porównaniu z PCI u pacjentów z cukrzycą, natomiast nie stwierdzono takiej różnicy u osób bez cukrzycy, a interakcja między występowaniem cukrzycy a rodzajem rewaskularyzacji była istotna statystycznie. W tej łącznej analizie leczenie u pacjentów poddanych PCI polegało na angioplastyce balonowej lub wszczępieniu BMS. W nowszej metaanalizie obejmującej chorych na cukrzycę leczonych za pomocą CABG lub PCI, w tym w co najmniej 80% przypadków z użyciem pomostów tętniczych i stentów (BMS lub DES wczesnej generacji), wykazano istotnie mniejszą śmiertelność w grupie CABG po 5 latach lub najdłuższym czasie obserwacji (RR 0,67; 95% CI 0,52–0,86; $p = 0,002$) [349]. Z kolei w tej łącznej analizie zanotowano też większą częstość występowania udarów mózgu w ciągu 5 lat w grupie CABG

w porównaniu z PCI (RR 1,72; 95% CI 1,18–2,53; $p = 0,005$). Również w metaanalizie ograniczonej do 4 RCT z udziałem 3052 pacjentów, w których porównano PCI z użyciem DES wczesnej generacji z CABG u pacjentów z cukrzycą i wielonaczyniową CAD, w przypadku rewaskularyzacji z użyciem DES wczesnej generacji stwierdzono większe ryzyko zgonu lub MI (RR 1,51; 95% CI 1,09–2,10; $p = 0,01$), ale mniejsze ryzyko udaru mózgu (2,3% vs. 3,8%; RR 0,59; 95% CI 0,39–0,90; $p = 0,01$) [350]. Analiza czułości ujawniła, że przewaga CABG nad DES wczesnej generacji pod względem wpływu na występowanie MACCE była najwyraźniejsza wśród osób z dużą liczbą punktów w skali SYNTAX, natomiast nieistotna wśród pacjentów z małą liczbą punktów w skali SYNTAX. We wszystkich RCT u chorych na cukrzycę wykazano większą częstość ponownych zabiegów rewaskularyzacyjnych po PCI w porównaniu z CABG [106, 346].

10.3. REWASKULARYZACJA ZA POMOCĄ PCI

W metaanalizie sieciowej porównano DES z BMS u 3852 pacjentów z cukrzycą [351]. Potrzeba ponownej rewaskularyzacji tej samej zmiany była znacznie mniejsza w przypadku DES niż BMS (OR 0,29 dla stentów uwalniających sirolimus; 0,38 dla stentów uwalniających paklitaksel). W nowszym pośrednim porównaniu różnych rodzajów stentów obejmującym 42 próby kliniczne i 22 844 osobolata obserwacji oceniono skuteczność i bezpieczeństwo kilku DES wcześniejszych i nowszych generacji oraz BMS u pacjentów z cukrzycą. W porównaniu z BMS stosowanie wszystkich DES wiązało się z o 37–69% mniejszą częstością ponownych rewaskularyzacji tego samego naczynia. Nie stwierdzono natomiast różnic w częstości występowania zgonów, MI i zakrzepicy w stencie, kiedy porównano BMS z dowolnym DES u chorych na cukrzycę [352]. Nie ma przekonujących danych przemawiających za wyborem określonego rodzaju DES u pacjentów z cukrzycą.

10.4. REWASKULARYZACJA ZA POMOCĄ CABG

Nie przeprowadzono bezpośrednich randomizowanych badań, które dostarczyłyby dowodów dotyczących tego, czy u pacjentów z cukrzycą lepiej wykonywać pomosty z jednej czy z obu IMA. Kwestia, czy stosowanie obu IMA zwiększa ryzyko istotnych powikłań w obrębie chirurgicznej rany mostka, jest wciąż przedmiotem dyskusji, chociaż chorzy na cukrzycę są szczególnie podatni na zakażenia mostka w przypadku operacji z wykorzystaniem obu IMA. Dane z badań obserwacyjnych obejmujących okresy do 30 lat wskazują jednak na to, że stosowanie obu IMA wiąże się z poprawą długoterminowych wyników leczenia [23, 24]. Do czasu uzyskania wyników długoterminowej obserwacji w randomizowanym badaniu *Arterial Revascularization Trial* (ART) [353] nie będzie jednak jasne, czy pomostowanie z użyciem obu IMA rzeczywiście przynosi lepsze efekty, ale wydaje się, że poprawa przeżywalności obserwowana w przypadku po-

mostowania z użyciem obu IMA nie zależy od występowania bądź niewystępowania cukrzycy [354]. W niedawnej analizie danych z 15-letniej obserwacji nie stwierdzono istotnej korelacji z występowaniem lub niewystępowaniem cukrzycy, kiedy stosuje się mnogie pomosty tętnicze [355]. Wykazano też, że alternatywne strategie postępowania — w tym wykorzystywanie tętnicy promieniowej u pacjentów ze zbyt dużym ryzykiem powikłań w obrębie mostka (np. u osób otyłych) — są bezpieczne w dłuższej obserwacji i zwiększają przeżywalność w porównaniu ze stosowaniem pomostów żylnych [356].

10.5. FARMAKOTERAPIA PRZECIWKRZEPLIWA

Nie ma danych wskazujących na to, że farmakoterapia przeciwkrzepliwa powinna różnić się między pacjentami z cukrzycą lub bez cukrzycy, u których wykonuje się rewaskularyzację. Mimo że we wcześniejszych próbach klinicznych, w których nie stosowano pochodnych tienopirydyny, zaobserwowano korelację między występowaniem cukrzycy a skutecznością inhibitorów GP IIb/IIIa, nie zostało to potwierdzone w nowszym badaniu *Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST Segment Elevation Acute Coronary Syndrome* (EARLY-ACS) [357]. W obecnych warunkach stosowania doustnych inhibitorów receptora P2Y₁₂ choroby na cukrzycę nie odnoszą szczególnych korzyści z dołączania inhibitorów GP IIb/IIIa.

10.6. LEKI PRZECIWCUKRZYCOWE

Przeprowadzono tylko kilka badań dotyczących stosowania leków przeciwcukrzycowych u pacjentów poddawanych rewaskularyzacji mięśnia sercowego.

Metformina

Ze względu na ryzyko kwasicy mleczanowej u pacjentów, u których stosuje się jodowe środki kontrastowe, na ogół uznaje się, że podawanie metforminy należy przerwać przed koronarografią lub PCI, powracając do tego leczenia 48 godzin później, o ile czynność nerek jest odpowiednia, jednak nie ma przekonujących dowodów przemawiających za takim zaleceniem. Czas półtrwania metforminy w osoczu wynosi 6,2 godziny. Dopuszczalnym postępowaniem alternatywnym dla automatycznego przerywania podawania metforminy mogłaby być ocena czynności nerek po koronarografii u pacjentów otrzymujących ten lek i przerywanie jego podawania, jeżeli czynność nerek ulegnie pogorszeniu. U chorych z niewydolnością nerek preferowane jest przerywanie podawania metforminy przed zabiegiem. Akceptowanymi wskaźnikami kwasicy mleczanowej wywołanej przez metforminę są pH krwi tętniczej < 7,35, stężenie mleczanów we krwi > 5 mmol/l (45 mg/dl) i wykrywalne stężenie metforminy w osoczu. Dokładne wykrywanie kwasicy mleczanowej związanej z leczeniem metforminą i niezwłoczne rozpoczęcie hemodializy stanowią ważne kroki w kierunku szybkiej poprawy.

Zalecenia dotyczące rewaskularyzacji u pacjentów z cukrzycą

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
U pacjentów trafiających do szpitala z powodu STEMI pierwotna PCI jest zalecana jako preferowana w stosunku do fibrynolizy, jeżeli można ją wykonać w zalecanych przedziałach czasowych	I	A	[363]
U pacjentów z NSTEMI-ACS wczesna strategia inwazyjna jest zalecana jako preferowana w stosunku do leczenia nieinwazyjnego	I	A	[180, 338, 364–366]
U stabilnych pacjentów z wielonaczyniową CAD i/lub cechami niedokrwienia rewaskularyzacja jest wskazana w celu zmniejszenia częstości występowania niepożądanych incydentów sercowych	I	B	[93, 367]
U pacjentów ze stabilną wielonaczyniową CAD i dopuszczalnym ryzykiem chirurgicznym CABG jest zalecane jako preferowane w stosunku do PCI	I	A	[106, 175, 349]
PCI należy rozważać jako leczenie alternatywne dla CABG u pacjentów ze stabilną wielonaczyniową CAD i ≤ 22 punktami w skali SYNTAX	IIa	B	[346, 350]
DES nowej generacji są zalecane jako preferowane w stosunku do BMS	I	A	[351, 352]
Należy rozważyć pomostowanie z wykorzystaniem obu tętnic piersiowych wewnętrznych	IIa	B	[368]
U pacjentów leczonych metforminą należy dokładnie monitorować czynność nerek przez 2–3 dni po koronarografii/PCI	I	C	

BMS — niepowlekany stent metalowy; CABG — pomostowanie tętnic wieńcowych; CAD — choroba wieńcowa; DES — stent uwalniający lek; NSTEMI-ACS — ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST; PCI — przeszkońska interwencja wieńcowa; STEMI — zawał serca z uniesieniem odcinka ST; SYNTAX — *SYnergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXus and Cardiac Surgery*

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

Inne leki

Dane obserwacyjne wywołały obawy dotyczące stosowania pochodnych sulfonilomocznika u pacjentów poddawanych pierwotnej PCI w leczeniu ostrego MI. Te obawy nie

zostały potwierdzone w przeprowadzonej *post hoc* analizie danych z badania *Diabetes Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction-2* (DIGAMI-2), chociaż liczba pacjentów poddanych pierwotnej PCI w tym badaniu była mała [358]. Zaburzenia rytmu serca i powikłania niedokrwienne również były rzadsze wśród chorych otrzymujących gliklazyd lub glimepiryd [359]. Stosowanie tiazolidynodionów może się wiązać z mniejszą częstością występowania restenozy po PCI z użyciem BMS [360], ale koreluje ze zwiększonym ryzykiem HF z powodu retencji wody w nerkach.

W żadnej próbie klinicznej nie wykazano, aby podawanie insuliny lub mieszanki glukozy, insuliny i potasu poprawiało wyniki PCI po wystąpieniu STEMI. Dane obserwacyjne uzyskane u pacjentów poddawanych CABG pozwalają sądzić, że stosowanie ciągłego dożylnego wlewu insuliny w celu uzyskania umiarkowanej ścisłej kontroli glikemii (6,6–9,9 mmol/l, czyli 120–180 mg/dl) wiąże się niezależnie z mniejszą częstością występowania zgonów i poważnych powikłań w porównaniu z zarówno ściślejszą ($\leq 6,6$ mmol/l, czyli 120 mg/dl), jak i mniej ścisłą ($\geq 9,9$ mmol/l, czyli 180 mg/dl) kontrolą glikemii [361]. W badaniu BARI-2D uzyskano podobne wyniki leczenia w grupach, w których w celu kontroli stężenia glukozy we krwi stosowano leki uwrażliwiające tkanki na działanie insuliny lub leki zwiększające wydzielanie insuliny bądź samą insulinę. W grupie CABG podawanie insuliny wiązało się z większą liczbą incydentów sercowo-naczyniowych niż stosowanie leków uwrażliwiających tkanki na działanie insuliny [139].

W badaniu *Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus* (SAVOR-TIMI 53) hamowanie aktywności dipeptydylopeptydazy typu 4 (DPP-4) za pomocą saksagliptyny ani nie zwiększyło, ani nie zmniejszyło częstości występowania incydentów niedokrwienych,

choć częstość hospitalizacji z powodu HF uległa zwiększeniu [362].

11. Rewaskularyzacja u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek

11.1. DOWODY PRZEMAWIAJĄCE ZA REWASKULARYZACJĄ

Rewaskularyzacja mięśnia sercowego jest niedostatecznie wykorzystywana u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (CKD) [369–371]. Badania obserwacyjne wskazują, że we wszystkich kategoriach czynności nerek (zdefiniowanych w dodatku internetowym) przeżywalność pacjentów z CKD i chorobą wielonaczyniową, u których wykonuje się rewaskularyzację, jest większa niż wśród chorych leczonych zachowawczo [372, 373]. Zwłaszcza wśród osób z ACS duże rejestry wskazują na lepszą krótko- i długoterminową przeżywalność po wczesnej rewaskularyzacji w porównaniu z leczeniem zachowawczym we wszystkich stadiach CKD [371, 374]. Jeżeli wskazana jest PCI, należy preferować stosowanie DES w stosunku do BMS ze względu na rzadszą konieczność późniejszej ponownej rewaskularyzacji oraz brak zastrzeżeń dotyczących ich bezpieczeństwa [375, 376]. Niezależnie od tego stosowanie środków kontrastowych podczas diagnostycznych i interwencyjnych procedur naczyniowych jest najczęstszą przyczyną ostrego uszkodzenia nerek u hospitalizowanych pacjentów. Ponadto u osób z CKD często występują choroby współistniejące, które zwiększają ryzyko okołozabiegowych incydentów niedokrwienych i krwawień. Warto zauważyć, że nie ma zbyt wielu dowodów z RCT, ponieważ z większości RCT dotyczących rewaskularyzacji wykluczano pacjentów z CKD. Aktualne strategie leczenia

Zalecenia dotyczące rewaskularyzacji u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą chorobą nerek

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
Należy rozważyć CABG jako preferowane w stosunku do PCI u pacjentów z wielonaczyniową CAD i objawami/niedokrwieniem, u których ryzyko chirurgiczne jest dopuszczalne, a przewidywana długość dalszego życia przekracza rok	IIa	B	[25, 382, 390–392]
Należy rozważyć PCI jako preferowaną w stosunku do CABG u pacjentów z wielonaczyniową CAD i objawami/niedokrwieniem, u których ryzyko chirurgiczne jest duże lub przewidywana długość dalszego życia nie przekracza roku	IIa	B	[390, 391]
Należy rozważyć odroczenie CABG po koronarografii do czasu ustąpienia wpływu środka kontrastowego na czynność nerek	IIa	B	[393–395]
Można rozważyć CABG bez użycia krążenia pozaustrojowego jako preferowane w stosunku do CABG z użyciem krążenia pozaustrojowego	IIb	B	[396]
DES nowej generacji są zalecane jako preferowane w stosunku do BMS	I	B	[375, 376]

BMS — niepoplekany stent metalowy; CABG — pomostowanie tętnic wieńcowych; CAD — choroba wieńcowa; DES — stent uwalniający lek;

PCI — przeszskórna interwencja wieńcowa

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

Zalecenia dotyczące zapobiegania nefropatii wywołanej przez środek kontrastowy

Zalecenia	Dawka	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
Pacjenci poddawani koronarografii lub MDCT				
Należy oceniać u pacjentów ryzyko ostrego uszkodzenia nerek wywołanego przez środek kontrastowy		IIa	C	
Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego				
Zaleca się nawodnienie izotonicznym roztworem chlorku sodu ^d		I	A	[384, 385, 397]
Zaleca się stosowanie niskoosmotycznych lub izoosmotycznych środków kontrastowych	< 350 ml lub < 4 ml/kg lub łączna objętość środka kontrastowego/GFR < 3,4	I	A	[398–400]
Należy rozważyć krótkoterminowe podawanie dużej dawki statyny	rosuwastatyna 20–40 mg lub atorwastatyna 80 mg lub simwastatyna 80 mg	IIa	A	[386, 401]
Należy rozważyć izoosmotyczne środki kontrastowe jako preferowane w stosunku do środków niskosmotycznych		IIa	A	[398, 399, 402]
Należy minimalizować objętość podanego środka kontrastowego		IIa	B	[388, 389]
Można rozważyć furosemid w połączeniu z odpowiednim nawodnieniem jako preferowany w stosunku do standardowego nawodnienia u pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka nefropatii wywołanej przez środek kontrastowy lub w przypadkach, w których nie można zastosować profilaktycznego nawodnienia przed zabiegiem	Początkowo 250 ml fizjologicznego roztworu chlorku sodu dożylnie w ciągu 30 min (zmniejszyć do ≤ 150 ml w przypadku dysfunkcji lewej komory), a następnie dożylny bolus furosemidu (0,25–0,5 mg/kg). Prędkość wlewu nawadniającego należy dostosować w celu wyrównania uzyskanej diurezy. Kiedy diureza wynosi > 300 ml/h, wykonuje się zabieg wieńcowy. Uzupełnianie płynów dostosowane do diurezy należy kontynuować podczas zabiegu i przez 4 h po nim	IIb	A	[403, 404]
Zastosowanie N-acetylocysteiny zamiast standardowego nawodnienia nie jest wskazane		III	A	[405]
Wlew 0,84% roztworu wodorowęglanu sodu zamiast standardowego nawodnienia nie jest wskazany		III	A	[384, 406]
Ciężka przewlekła choroba nerek				
Można rozważyć profilaktyczną hemofiltrację na 6 h przed złożoną PCI	Prędkość uzupełniania płynów 1000 ml/h bez redukcji masy ciała i nawodnienie roztworem chlorku sodu kontynuowane przez 24 h po zabiegu	IIb	B	[407–409]
Profilaktyczne leczenie nerkozastępcze nie jest zalecane jako środek zapobiegawczy		III	B	[409, 410]

GFR — współczynnik przesączania kłębuszkowego; MDCT — wielodetektorowa tomografia komputerowa; PCI — przeszłona interwencja wieńcowa

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

^dZwłaszcza u pacjentów z oszacowanym GFR < 40 ml/min/1,73 m²

są więc oparte na retrospektywnych analizach RCT i danych z dużych rejestrów.

11.1.1. Pacjenci z umiarkowaną CKD

Badania obserwacyjne wskazują na zwiększone ryzyko zgonów w okresie okołoperacyjnym oraz w obserwacji

krótkoterminowej (ok. 12 miesięcy), ale mniejszą śmiertelność w średnio- i długoterminowej obserwacji po CABG w porównaniu z PCI [377, 378]. Bez względu na ryzyko schyłkowej niewydolności nerek jest w tej populacji mniejsze niż ryzyko śmiertelnych incydentów, a po CABG łączna częstość zgonów i schyłkowej niewydolności nerek w długoterminowej

obserwacji może być mniejsza. W przeprowadzonej *post hoc* analizie pacjentów z CKD (25% spośród 1205 chorych) uczestniczących w badaniu *Arterial Revascularization Therapies Study* (ARTS), w którym porównano CABG z wielonaczyniową PCI z użyciem BMS, po 3 latach obserwacji nie stwierdzono różnicy w częstości występowania głównego punktu końcowego obejmującego zgon, MI i udary mózgu (19% vs. 17%; HR 0,93; 95% CI 0,54–1,61; $p = 0,80$), a także w śmiertelności, natomiast częstość ponownych rewaskularyzacji była mniejsza w grupie CABG (25% vs. 8%; HR 0,28; 95% CI 0,14–0,54; $p = 0,01$) [379]. Niektóre dane wskazują, że u tych pacjentów operacje bez użycia krążenia pozaustrojowego mogą zmniejszać ryzyko okołoperacyjnej ostrej niewydolności nerek i/lub progresji do schyłkowej niewydolności nerek [380]. Zaproponowano narzędzia predykcyjne, które są obiecujące jako sposób identyfikacji tych pacjentów z CKD, u których prawdopodobne jest odniesienie największych korzyści z określonej strategii rewaskularyzacji, ale nie zostały one zewnętrznie zweryfikowane w systematyczny sposób [381].

11.1.2. Pacjenci z ciężką CKD, schyłkową niewydolnością nerek lub leczeni hemodializami

Nie ma danych z RCT, ale wyniki uzyskane w dużej grupie 21 981 pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (dane z bazy *U.S. Renal Data System*), w której przeżywalność 5-letnia była niewielka (22–25%), wskazują, że CABG powinno być preferowane w stosunku do PCI w przypadku wielonaczyniowej rewaskularyzacji wieńcowej u odpowiednio dobranych chorych leczonych przewlekłe dializami [382]. W porównaniu z PCI leczenie za pomocą CABG wiązało się z istotnie mniejszym ryzykiem zarówno zgonów, jak i łącznej częstości występowania zgonów oraz MI [382]. Dokonując wyboru najwłaściwszej strategii rewaskularyzacji, trzeba więc uwzględnić ogólny stan i przewidywaną długość życia pacjenta, a u chorych w gorszym stanie ogólnym właściwsze jest najmniej inwazyjne podejście.

U kandydatów do transplantacji nerek należy przesiewowo oceniać występowanie niedokrwienia mięśnia sercowego, a pacjentom z istotną CAD nie powinno się odmawiać potencjalnych korzyści z rewaskularyzacji. Istnieją doniesienia, że u osób po transplantacji nerek długoterminowa przeżywalność po CABG i PCI jest podobna [383].

11.2. ZAPOBIEGANIE NEFROPATII WYWOŁANEJ PRZEZ ŚRODEK KONTRASTOWY

U wszystkich pacjentów z CKD, u których wykonuje się diagnostyczne cewnikowanie serca, zwłaszcza jeżeli współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR) wynosi mniej niż 40 ml/min/1,73 m², w celu zmniejszenia ryzyka nefropatii wywołanej przez środek kontrastowy (CIN), należy profilaktycznie stosować nawodnienie fizjologicznym roztworem chlorku sodu (rozpoczynane ok. 12 h przed koronarografią i kontynuowane przez co najmniej 24 h po niej) [384, 385].

Wykazano, że zastosowanie dużej dawki statyny przed diagnostycznym cewnikowaniem serca zmniejsza częstość występowania CIN i należy je rozważać jako dodatkowy środek zapobiegawczy u pacjentów bez przeciwwskazań [386]. Oceniono wartość doustnych i dożylnych preparatów kwasu askorbinowego, który ma właściwości antyoksydacyjne, w prewencji CIN. W niedawno przeprowadzonej metaanalizie 9 RCT u 1536 pacjentów wskazano na nieco mniejsze ryzyko CIN wśród pacjentów z CKD, u których zastosowano kwas askorbinowy, niż u osób otrzymujących placebo lub stosujących alternatywne leczenie (9,6% vs. 16,8%; RR 0,67; 95% CI 0,47–0,97; $p = 0,034$) [387], ale potrzeba więcej dowodów, zanim będzie można sformułować definitywne zalecenia. Mimo że wykonywanie procedur diagnostycznych i interwencyjnych oddzielnie powoduje zmniejszenie łącznej objętości środka kontrastowego podawanego podczas jednego zabiegu, w przypadku wielokrotnego cewnikowania zwiększa się ryzyko zatorowości cholesterolowej do naczyń nerkowych. U pacjentów z CKD i rozszanymi zmianami miażdżycowymi można więc rozważyć pojedynczą procedurę inwazyjną (diagnostyczna koronarografia, a następnie PCI *ad hoc*), ale tylko wtedy, jeżeli objętość użytego środka kontrastowego może być mniejsza niż 4 ml/kg. Ryzyko CIN zwiększa się istotnie, jeżeli stosunek łącznej objętości podanego środka kontrastowego do GFR przekracza 3,7:1 [388, 389]. U chorych poddawanych CABG skuteczność farmakologicznych i niefarmakologicznych środków zapobiegawczych, takich jak klonidyna, fenoldopam, peptydy natriuretyczne, N-acetylocysteina oraz planowa hemodializa przed operacją, pozostaje nieudowodniona.

12. Rewaskularyzacja u pacjentów wymagających interwencji zastawkowych

12.1. PIERWOTNE WSKAZANIE DO INTERWENCJI ZASTAWKOWEJ

Współistniejącą CAD stwierdza się łącznie u ok. 40% pacjentów z wadami zastawkowymi. Koronarografia jest zalecana u wszystkich osób z wadą zastawkową, którzy wymagają operacji zastawki, z wyjątkiem młodych pacjentów (mężczyźni w wieku < 40 lat i kobiety w okresie premenopauzalnym) bez czynników ryzyka lub kiedy ryzyko związane z koronarografią przeważa nad korzyściami (np. w przypadkach rozwarstwienia aorty, dużej wegetacji na zastawce aortalnej w pobliżu ujścia tętnicy wieńcowej lub zakrzepicy na protezie zastawkowej zamykającej jej światło i prowadzącej do niestabilności hemodynamicznej) [411]. U pacjentów poddawanych wymianie zastawki aortalnej (AVR), u których występuje również istotna CAD, połączenie CABG z operacją zastawki aortalnej zmniejsza częstość występowania MI w okresie okołoperacyjnym, śmiertelność okołoperacyjną

Zalecenia dotyczące skojarzonych interwencji zastawkowych i wieńcowych

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
Metody diagnostyczne			
Koronarografię zaleca się przed operacją zastawki u pacjentów z ciężką wadą zastawkową i dowolnym z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> • CAD w wywiadach • Podejrzanie niedokrwienia mięśnia sercowego • Dysfunkcja skurczowa lewej komory • U mężczyzn w wieku powyżej 40 lat oraz kobiet w okresie pomenopauzalnym • Obecność ≥ 1 czynnika ryzyka CAD 	I	C	
Koronarografię zaleca się podczas oceny wtórnej niedomykalności mitralnej	I	C	
Angiotomografię komputerową należy rozważyć przed operacją zastawki u pacjentów z ciężką wadą zastawkową i małym prawdopodobieństwem CAD lub kiedy konwencjonalna koronarografia jest technicznie niemożliwa bądź wiąże się z dużym ryzykiem	Ila	C	
Pierwotna interwencja zastawkowa i rewaskularyzacja wieńcowa			
CABG zaleca się u pacjentów z pierwotnym wskazaniem do operacji zastawki aortalnej/mitralnej i zwężeniem średnicy dużej niasierdziowej tętnicy wieńcowej o $> 70\%$	I	C	
CABG należy rozważyć u pacjentów z pierwotnym wskazaniem do operacji zastawki aortalnej/mitralnej i zwężeniem średnicy dużej niasierdziowej tętnicy wieńcowej o 50–70%	Ila	C	
PCI należy rozważyć u pacjentów z pierwotnym wskazaniem do TAVI i zwężeniem proksymalnego segmentu tętnicy wieńcowej o $> 70\%$	Ila	C	
PCI należy rozważyć u pacjentów z pierwotnym wskazaniem do przezcewnikowej interwencji dotyczącej zastawki mitralnej i zwężeniem proksymalnego segmentu tętnicy wieńcowej o $> 70\%$	Ila	C	
Pierwotna rewaskularyzacja i interwencja niewieńcowa			
Operacja zastawki mitralnej jest wskazana u pacjentów z ciężką niedomykalnością mitralną i LVEF $> 30\%$ poddawanych CABG	I	C	
Operację zastawki mitralnej należy rozważyć w celu zmniejszenia objawów u pacjentów z umiarkowaną niedomykalnością mitralną poddawanych CABG	Ila	B	[432]
Naprawę niedomykalności mitralnej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego należy rozważyć u pacjentów z pierwotnym wskazaniem do CABG oraz LVEF $\leq 35\%$	Ila	B	[431]
Badanie obciążeniowe należy rozważyć w celu określenia rozległości niedokrwienia i nasilenia niedomykalności zastawkowej u pacjentów z pierwotnym wskazaniem do CABG i umiarkowaną niedomykalnością mitralną	Ila	C	
Operację zastawki aortalnej należy rozważyć u pacjentów z pierwotnym wskazaniem do CABG i umiarkowaną stenozą aortalną [zdefiniowaną jako pole ujścia zastawki 1,0–1,5 cm ² (0,6–0,9 cm ² /m ² pola powierzchni ciała) lub średni gradient przez zastawkę 25–40 mm Hg w sytuacji prawidłowych warunków przepływu]	Ila	C	

CABG — pomostowanie tętnic wieńcowych; CAD — choroba wieńcowa; LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory; PCI — przezskórna interwencja wieńcowa; TAVI — przezcewnikowa implantacja zastawki aortalnej

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

i w obserwacji odległej oraz chorobowość w porównaniu z pacjentami, u których nie przeprowadza się jednocześnie CABG [412–415]. Taka skojarzona operacja wiąże się jednak z większym ryzykiem zgonu niż izolowana AVR [11, 416–418]. We współczesnej analizie dużej grupy pacjentów większe ryzyko związane ze skojarzonym leczeniem chirurgicznym w porównaniu z izolowaną AVR wiązało się z oddziaływaniem uprzednio występującego niedokrwionego uszkodzenia mięśnia sercowego i chorób współistniejących [419].

U pacjentów z nasilonymi chorobami współistniejącymi wielodyscyplinarny zespół ekspertów (*Heart Team*) może opowiedzieć się za przezcewnikową interwencją zastawkową. Mimo że w przeglądzie systematycznym badań obserwacyjnych nie wykazano istotnego wpływu CAD na śmiertelność wśród chorych poddawanych przezcewnikowej implantacji zastawki aortalnej (TAVI) [420], w niedawno przeprowadzonym jednośrodkowym badaniu stwierdzono zwiększone ryzyko niepożądanych incydentów sercowo-naczyniowych wśród

osób z zaawansowaną CAD (> 22 pkt. w skali SYNTAX) [421]. Wydaje się, że PCI u pacjentów z CAD poddawanych TAVI nie zwiększa krótkoterminowego ryzyka zgonu, MI lub udaru mózgu w porównaniu z pacjentami poddawanych izolowanej TAVI, ale wpływ takiego leczenia na odległe rokowanie nie został dobrze poznany [422–425]. Wyboru zmian do leczenia za pomocą PCI dokonuje się zwykle na podstawie obrazu klinicznego i koronarograficznego, ponieważ u chorych z ciężką stenozą aortalną nie zweryfikowano wartości czynnościowych metod wykrywania niedokrwienia [422, 423, 426–428]. Obecnie nie ma przekonujących dowodów dotyczących tego, czy PCI powinna być wykonywana etapowo, czy podczas tego samego zabiegu, a decyzje w tej kwestii mogą być podejmowane indywidualnie w zależności od przeważającego problemu klinicznego, obecności niewydolności nerek i złożoności współistniejącej CAD [422, 424, 425, 428, 429]. Opublikowane doświadczenia dotyczące PCI w połączeniu z przeszorną naprawą zastawki mitralnej są obecnie ograniczone do opisów przypadków.

Do alternatywnych sposobów leczenia u pacjentów z grupy dużego ryzyka należą również zabiegi hybrydowe, czyli połączenie planowej operacji wymiany zastawki i planowej PCI w celu rewaskularyzacji mięśnia sercowego. Obecnie jednak dane na temat hybrydowych operacji zastawkowych w połączeniu z PCI są bardzo ograniczone i obejmują opisy pojedynczych przypadków i małe serie pacjentów [430]. Indywidualne decyzje terapeutyczne w tych skomplikowanych sytuacjach powinny być podejmowane przez wielodyscyplinarny zespół ekspertów (*Heart Team*).

12.2. PIERWOTNE WSKAZANIE DO REWASKULARYZACJI WIEŃCOWEJ

U wielu pacjentów z CAD i upośledzoną czynnością LV występuje współistniejąca wtórna niedomykalność zastawki mitralnej. Dane obserwacyjne z badania STICH wskazują, że dołączenie naprawy zastawki mitralnej do CABG u pacjentów z dysfunkcją LV (LVEF ≤ 35%) i umiarkowaną lub ciężką niedomykalnością mitralną wiąże się z lepszą przeżywalnością niż samo CABG [431]. Podobnie u chorych poddawanych CABG, u których głównym problemem klinicznym jest CAD, należy wymieniać umiarkowaną zwężoną zastawkę aortalną [411]. U osób ze wskazaniami do PCI i umiarkowaną lub ciężką wadą zastawkową decyzje terapeutyczne powinny być podejmowane indywidualnie przez wielodyscyplinarny zespół ekspertów (*Heart Team*).

13. Współistniejąca choroba tętnic szyjnych lub obwodowych

13.1. WSPÓLISTNIENIE CHOROBY WIEŃCOWEJ I CHOROBY TĘTNIC SZYJNYCH

Częstość występowania ciężkich zwężeń tętnic szyjnych zwiększa się wraz ze wzrostem nasilenia CAD i jest wska-

nikiem gorszego rokowania [433]. Mimo że związek między zwężeniem tętnicy szyjnej a CAD jest oczywisty, częstość występowania istotnych zwężeń tętnic szyjnych w całej populacji pacjentów z CAD jest dość mała. Z kolei istotna CAD występuje nawet u 40% osób poddawanych endarterektomii szyjnej (CEA) i chorzy ci mogą odnosić korzyści z przedoperacyjnej oceny ryzyka sercowego.

13.1.1. Czynniki ryzyka udaru mózgu w związku z rewaskularyzacją mięśnia sercowego

Częstość występowania udaru mózgu po CABG różni się w zależności od wieku, chorób współistniejących i techniki chirurgicznej. W badaniu FREEDOM, w którym porównano PCI z CABG u pacjentów z cukrzycą i wielonaczyniową CAD, 30-dniowa częstość występowania udaru mózgu wyniosła 1,8% po CABG i 0,3% po PCI ($p = 0,002$) [175]. Większe ryzyko udaru stwierdzono również w badaniu SYNTAX, ale w długoterminowej obserwacji różnica między CABG a PCI zmniejszała się i po 5 latach nie była już istotna (3,7% w grupie CABG vs. 2,4% w grupie PCI; $p = 0,09$) [17]. W metaanalizie 19 randomizowanych badań z udziałem 10 944 pacjentów ryzyko udaru w ciągu 30 dni oraz roku było mniejsze wśród osób przypisanych do PCI niż wśród tych, którym przypisano do CABG [131]. Te wyniki wskazują, że CABG wiąże się z większym okołozabiegowym ryzykiem udaru mózgu, ale w długoterminowej obserwacji ryzyko incydentów naczyniowo-mózgowych występuje w przypadku obu metod leczenia [17]. Najczęstszą przyczyną udaru związanego z CABG jest embolizacja materiałem miażdżycowo-zakrzepowym z aorty wstępującej, zwłaszcza podczas kaniulacji aorty. Ryzyko okołozabiegowego udaru mózgu po CABG u chorych ze zwężeniem tętnicy szyjnej wiąże się ze stopniem zwężenia, ale jeszcze bardziej z wywiadami udaru mózgu lub incydentu przemijającego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego (TIA) (w ciągu poprzedzających 6 miesięcy) [434]. Nie ma silnych dowodów, że CAD jest istotną przyczyną udaru w okresie okołoperacyjnym [435]. Najważniejszymi czynnikami pozwalającymi przewidywać zwiększone ryzyko udaru w okresie okołoperacyjnym są zmiany miażdżycowe w łożysku wewnątrzmożgowym i pozamożgowym oraz wykazanie metodami radiologicznymi przebytego udaru mózgu i zmian miażdżycowych w aorcie [435].

Mimo że objawowe zwężenie tętnicy szyjnej wiąże się z większym ryzykiem udaru mózgu, u 50% pacjentów, u których po CABG występuje udar, nie stwierdza się istotnej choroby tętnic szyjnych, a 60% ognisk zawałowych w obrębie określonego łożyska tętniczego wykazanych w tomografii komputerowej (CT) lub badaniu autopsyjnym nie można przypisać wyłącznie chorobie tętnic szyjnych. Ponadto tylko ok. 40% udarów po CABG stwierdza się w ciągu pierwszego dnia po operacji, natomiast 60% udarów występuje dopiero po wybudzeniu ze znieczulenia, które przebiegło bez problemów. W niedawno przeprowadzonym badaniu obejmującym

45 432 pacjentów poddanych CABG udar mózgu wystąpił u 1,6% osób, a czynnikami ryzyka wszystkich udarów były: wiek, mniejsza powierzchnia ciała, operacja w trybie nagłym, uprzednio przebyty udar, migotanie przedsionków (AF) przed operacją oraz CABG z użyciem krążenia pozaustrojowego i zatrzymaniem krążenia w hipotermii. Dodatkowymi czynnikami ryzyka udarów śródoperacyjnych były: choroba tętnic obwodowych i szyjnych, wcześniejsza operacja serca, gorszy stan kliniczny, dysfunkcja LV, zwężenie gałęzi okalającej lewej tętnicy wieńcowej (LCx) > 70% oraz CABG z użyciem krążenia pozaustrojowego z zatrzymaniem czynności serca lub zatrzymaniem krążenia w wyniku hipotermii [436].

Mimo że ryzyko udaru mózgu wśród pacjentów z chorobą tętnic szyjnych poddawanych PCI jest małe, niezależnymi czynnikami ryzyka tego zdarzenia niepożądanego są ACS, HF oraz duże nasilenie zmian miażdżycowych. W dużym rejestrze obejmującym 348 092 osób poddanych PCI częstość występowania udarów mózgu i TIA wyniosła tylko 0,11% i nie różniła się między chorymi leczonymi z dostępu przez tętnicę udową lub promieniową [437].

13.1.2. Środki zapobiegawcze w celu zmniejszenia ryzyka udaru mózgu po CABG

Wykrycie ciężkiej choroby w obrębie rozwidlenia tętnicy szyjnej może w wybranych przypadkach prowadzić do jednoczesnej rewaskularyzacji szyjnej. Uważa się, że wykrycie zmian miażdżycowych w aorcie jest ważnym krokiem w celu zmniejszenia ryzyka udaru po CABG. Przedoperacyjna ocena z użyciem CT lub śródoperacyjna ocena ultrasonograficzna aorty za pomocą głowicy przyłożonej bezpośrednio do tego naczynia (*epiaortic ultrasonography*) — lepiej niż palpacyjna ocena aorty — może prowadzić do modyfikacji postępowania operacyjnego, potencjalnie zmniejszającego ryzyko udaru mózgu związanego z CABG [438, 439]. Uzyskano sprzeczne dowody dotyczące wpływu CABG bez użycia krążenia pozaustrojowego na częstość występowania udarów mózgu [440]. W niedawno przeprowadzonym randomizowanym badaniu nie wykazano różnicy w 30-dniowej częstości występowania udarów między CABG bez użycia lub z użyciem krążenia pozaustrojowego [441], natomiast w badaniach, w których stosowano technikę minimalnego bezpośredniego kontaktu z aortą podczas operacji (*minimal touch*), stwierdzono mniejsze ryzyko udaru mózgu i MACCE w przypadku CABG bez użycia krążenia pozaustrojowego [442, 443].

Zasadniczą rolę w zapobieganiu powikłaniom neurologicznym po CABG odgrywa farmakoterapia w okresie okołoperacyjnym. Wykazano ochronny wpływ statyn w połączeniu z beta-adrenolitykami na ryzyko udaru mózgu po CABG [444].

13.1.3. Rewaskularyzacja szyjna u pacjentów kierowanych na rewaskularyzację mięśnia sercowego

U pacjentów po przebytych TIA lub udarze mózgu i ze zwężeniem tętnicy szyjnej (50–99% u mężczyzn i 70–99%

Przesiewowa ocena tętnic szyjnych przed CABG

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
Ultrasonografię dopplerowską zaleca się u chorych poddawanych CABG, z udarem mózgu/TIA w wywiadach lub szmerem nad tętnicą szyjną	I	C	
Ultrasonografię dopplerowską należy rozważyć u pacjentów z wielonaczyniową CAD, chorobą tętnic obwodowych lub w wieku > 70 lat	IIa	C	
Można rozważyć MRI, CT lub cyfrową angiografię subtrakcyjną, jeżeli w badaniu ultrasonograficznym stwierdzono zwężenie tętnicy szyjnej > 70% i rozważyć się rewaskularyzację mięśnia sercowego	IIb	C	
Przesiewowe wykrywanie zwężeń tętnic szyjnych nie jest zalecane u pacjentów z niestabilną CAD wymagających CABG w trybie nagłym, u których w wywiadach nie stwierdza się niedawnego udaru mózgu/TIA	III	B	[433]

CABG — pomostowanie tętnic wieńcowych; CAD — choroba wieńcowa; CT — tomografia komputerowa; MRI — rezonans magnetyczny; TIA — incydent przemijającego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

u kobiet) CEA wykonywana przez doświadczone zespoły może zmniejszać ryzyko udarów i zgonów w okresie okołoperacyjnym [434]. Natomiast u osób z bezobjawowym jednostronnym zwężeniem tętnicy szyjnej należy przeprowadzać tylko rewaskularyzację mięśnia sercowego, ponieważ jednoczesna rewaskularyzacja szyjna powoduje jedynie niewielkie zmniejszenie ryzyka udaru i zgonu (1% rocznie) [434]. Rewaskularyzację szyjną można rozważać u bezobjawowych mężczyzn z ciężkim obustronnym zwężeniem tętnic szyjnych lub niedrożnością po stronie przeciwnej do zwężenia, pod warunkiem, że można wiarygodnie udokumentować, że ryzyko udaru lub zgonu w ciągu 30 dni po zabiegu wynosi mniej niż 3%, a przewidywana długość dalszego życia wynosi więcej niż 5 lat. U kobiet z bezobjawową chorobą tętnic szyjnych i pacjentów z przewidywaną długością dalszego życia poniżej 5 lat korzyści z rewaskularyzacji szyjnej pozostają niejasne [434]. Wobec braku jednoznacznych dowodów, że etapowe lub jednoczesne wykonywanie CEA lub stentowania tętnic szyjnych (CAS) u pacjentów poddawanych CABG jest korzystne, chorzy powinni być oceniani indywidualnie przez

Rewaskularyzacja tętnic szyjnych u pacjentów kierowanych na pomostowanie tętnic wieńcowych

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
CEA lub CAS powinny być wykonywane przez zespoły osiągające łączną częstość zgonów i udarów w ciągu 30 dni wynoszącą: <ul style="list-style-type: none"> < 3% u pacjentów bez wcześniejszych objawów neurologicznych < 6% u pacjentów z wcześniejszymi objawami neurologicznymi 	I	A	[434]
Zaleca się, aby indywidualizować wskazania do rewaskularyzacji tętnic szyjnych po przedyskutowaniu problemu przez wielodyscyplinarny zespół specjalistów, w tym neurologa	I	C	
Czas wykonywania zabiegów (jednocześnie lub etapowo) powinien być określany w zależności od lokalnego doświadczenia i obrazu klinicznego, a leczenie powinno najpierw dotyczyć najbardziej objawowego łóżyska naczyniowego	IIa	C	
U pacjentów z wywiadami TIA/udaru mózgu < 6 miesięcy:			
Rewaskularyzacja szyjna jest zalecana w przypadku zwężenia tętnicy szyjnej o 70–99%	I	C	
Rewaskularyzację szyjną można rozważyć w przypadku zwężenia tętnicy szyjnej o 50–69% w zależności od czynników swoistych dla pacjenta i obrazu klinicznego	IIb	C	
U pacjentów bez wywiadów TIA/udaru mózgu w ciągu 6 miesięcy:			
Rewaskularyzację szyjną można rozważać u mężczyzn z obustronnym zwężeniem tętnic szyjnych o 70–99% lub zwężeniem tętnicy szyjnej o 70–99% i niedrożnością po przeciwległej stronie	IIb	C	
Rewaskularyzację szyjną można rozważać u mężczyzn ze zwężeniem tętnicy szyjnej o 70–99% i wcześniejszym niemym klinicznie zawałem mózgu po tej samej stronie	IIb	C	

CAS — stentowanie tętnic szyjnych; CEA — endarterektomia szyjna; TIA — incydent przemijającego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

Określenie „zwężenie tętnicy szyjnej” odnosi się do zwężenia w obrębie zewnątrzczaszkowego odcinka tętnicy szyjnej wewnętrznej, a stopień zwężenia określa się zgodnie z kryteriami z badania *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial* (NASCET) [451]

wielodyscyplinarny zespół specjalistów obejmujący neurologa. Ta strategia dotyczy również osób kierowanych na PCI. Nie zaleca się rutynowego łączenia PCI z CAS podczas tego samego zabiegu u pacjentów leczonych planowo, z wyjątkiem rzadkich sytuacji współistnienia ciężkiego ostrego zespołu szyjnego i wieńcowego.

13.1.4. Rodzaj rewaskularyzacji u pacjentów ze współistniejącą chorobą tętnic szyjnych i wieńcowych

Tylko nieliczni pacjenci kierowani na CABG wymagają jednoczesnej lub etapowej rewaskularyzacji szyjnej [445–448]. Ze względu na brak randomizowanych badań, w których porównano by strategie leczenia u pacjentów ze współistniejącą CAD i chorobą tętnic szyjnych, wybór między metodami rewaskularyzacji szyjnej (CEA lub CAS) powinien zależeć od chorób współistniejących, anatomii zmian w tętnicach odchodzących od aorty, stopnia pilności CABG i doświadczenia zespołu leczącego [449]. Sprawność i doświadczenie operatora wpływa na wyniki leczenia obiema metodami rewaskularyzacji szyjnej, ale bardziej w przypadku CAS, ponieważ stwierdzano większą śmiertelność wśród pacjentów leczonych przez operatorów wykonujących mało zabiegów lub znajdujących się we wczesnej fazie uzyskiwania doświadczenia [450]. Jeżeli przeprowadza się CAS przed pla-

nowym CABG, potrzeba zastosowania DAPT opóźnia zwykle operację serca o 4–5 tygodni [451, 452].

13.2. WSPÓLISTNIENIE CAD I CHOROBY TĘTNIC OBWODOWYCH

Choroba tętnic obwodowych jest ważnym wskaźnikiem predykcynym niepomyślnych wyników leczenia po rewaskularyzacji mięśnia sercowego i wiąże się z niekorzystnym rokowaniem w obserwacji długoterminowej [457, 458]. U pacjentów z objawami klinicznymi choroby tętnic obwodowych występuje zwiększone ryzyko powikłań zabiegowych po PCI lub CABG. Gdy porównuje się wyniki CABG i PCI u pacjentów z chorobą tętnic obwodowych i wielonaczyniową CAD, CABG wiąże się z trendem w kierunku poprawy przeżywalności. Dane z rejestrów korygowane względem ryzyka wskazują, że wśród pacjentów z wielonaczyniową CAD i chorobą tętnic obwodowych poddawanych CABG przeżywalność 3-letnia jest lepsza niż wśród podobnych pacjentów poddawanych PCI, mimo że śmiertelność wewnątrzszpitalna jest większa w pierwszej z tych grup. W przypadku CABG chirurdzy powinni unikać pobierania żyły z kończyn dolnych, w których występują istotne objawy kliniczne choroby tętnic obwodowych, ale ze względu na brak rzetelnych dowodów dotyczących tej populacji oba sposoby rewaskularyzacji mięśnia sercowego są prawdopodobnie tak samo uzupełniające u pacjentów ze

Rodzaj rewaskularyzacji tętnic szyjnych

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
Wybór metody rewaskularyzacji szyjnej (CEA lub CAS) u pacjentów poddawanych CABG powinien zależeć od chorób współistniejących występujących u pacjenta, anatomii zmian w tętnicach odchodzących od aorty, pilności CABG i lokalnego doświadczenia	IIa	B	[446, 447, 449, 453]
Zaleca się stosowanie ASA bezpośrednio przed rewaskularyzacją szyjną i po niej	I	A	[454]
U pacjentów poddawanych CAS zaleca się podwójne leczenie przeciwplatekcyjne obejmujące ASA i kłopidogrel, stosowane przez co najmniej miesiąc	I	B	[455, 456]
CAS należy rozważyć u osób: <ul style="list-style-type: none"> • ze zwężeniem po radioterapii lub leczeniu chirurgicznym • z otyłością, niekorzystną anatomią szyi, tracheostomią lub porażeniem krtani • ze zwężeniami na różnych poziomach tętnic szyjnych lub w górnej części tętnicy szyjnej wewnętrznej • z ciężkimi chorobami współistniejącymi stanowiącymi przeciwwskazanie do CEA 	IIa	C	

ASA — kwas acetylosalicylowy; CAS — stentowanie tętnic szyjnych; CABG — pomostowanie tętnic wieńcowych; CEA — endarterektomia szyjna

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

współistniejącą chorobą tętnic obwodowych, jak w innych populacjach osób z CAD.

Niekardiochirurgiczne operacje naczyniowe u pacjentów ze współistniejącą CAD

U osób kierowanych na niekardiochirurgiczne operacje naczyniowe istnieje większe ryzyko chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych z powodu dużej częstości występowania współistniejącej objawowej lub bezobjawowej CAD [451, 459]. Wyniki największej RCT dowiodły, że wśród 510 chorych losowo przypisanych do profilaktycznej rewaskularyzacji mięśnia sercowego (za pomocą PCI lub CABG) lub tylko leczenia zachowawczego przed dużą operacją naczyniową nie było przewagi rewaskularyzacji pod względem występowania MI w okresie okołooperacyjnym,

Leczenie pacjentów z chorobą wieńcową i współistniejącą chorobą tętnic obwodowych

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
U pacjentów z ACS zaleca się odroczenie operacji naczyniowej i leczenie najpierw CAD, z wyjątkiem sytuacji, w których operacja naczyniowa nie może zostać opóźniona z powodu stanu zagrażającego życiu lub kończynie	I	C	
Wyboru między CABG a PCI powinno się dokonywać zgodnie z ogólnymi zaleceniami dotyczącymi rewaskularyzacji, z uwzględnieniem charakterystyki CAD, chorób współistniejących i obrazu klinicznego	I	C	
Profilaktyczną rewaskularyzację mięśnia sercowego przed operacją naczyniową związaną z dużym ryzykiem można rozważyć u stabilnych pacjentów w przypadku utrzymujących się objawów rozległego niedokrwienia lub dużego ryzyka sercowego ^d	IIb	B	[461, 462]

ACS — ostry zespół wieńcowy; CABG — pomostowanie tętnic wieńcowych; CAD — choroba wieńcowa; PCI — przeszłorna interwencja wieńcowa

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

^dDuże ryzyko sercowe (stwierdzone ryzyko sercowe często > 5%): 1) operacje aorty i innych dużych naczyń; 2) operacje naczyń obwodowych [462]

a także śmiertelności w krótko- lub długoterminowej obserwacji [460]. U pacjentów włączonych do tego badania stwierdzono zachowaną czynność LV i stabilną CAD. Podobne wyniki uzyskano w RCT przeprowadzonej u 208 pacjentów z grupy umiarkowanego lub dużego ryzyka sercowego, u których zaplanowano dużą operację naczyniową — systematyczna przedoperacyjna koronarografia i rewaskularyzacja wiązała się z podobnymi wewnątrzszpitalnymi wynikami terapii, ale większym przeżyciem 4 lat bez incydentu sercowo-naczyniowego w porównaniu ze strategią selektywnej rewaskularyzacji [461]. Podsumowując, wybrani pacjenci z grupy dużego ryzyka mogą odnosić korzyści z etapowej lub jednoczesnej rewaskularyzacji mięśnia sercowego, a możliwości leczenia są różne, od jednoetapowego zabiegu chirurgicznego do połączenia PCI z wewnątrznaczyniowym zabiegiem naprawczym w obrębie tętnic obwodowych lub zabiegu hybrydowego.

Kontrolowane RCT przeprowadzone w grupach dużego ryzyka, badania kohortowe i metaanalizy dostarczają zgodnych dowodów na to, że u osób poddawanych niekardiochirurgicz-

nym operacjom naczyniowym lub zabiegom wewnątrznaczyniowym związanym z dużym ryzykiem farmakoterapia obejmująca statyny wiąże się z mniejszą częstością występowania zgonów z przyczyn sercowych oraz MI [458]. Podsumowując, okołoperacyjne powikłania sercowo-naczyniowe są częste u pacjentów z chorobą tętnic obwodowych i współistniejącą CAD i prowadzą do istotnej chorobowości po niekardiologicznych operacjach naczyniowych. Wszyscy pacjenci wymagają przesiewowej oceny przedoperacyjnej w celu identyfikacji i zminimalizowania doraźnego oraz przyszłego ryzyka, a szczególną uwagę należy zwracać na rozpoznaną CAD, czynniki ryzyka CAD i wydolność fizyczną [451, 462].

14. Ponowna rewaskularyzacja i zabiegi hybrydowe

14.1. WCZESNA NIWYDOLNOŚĆ POMOSTU

Wczesną niewydolność pomostu w śródoperacyjnej ocenie angiograficznej po CABG stwierdza się nawet w przypadku 12% pomostów lub ich zespożeń (w tym 7% pomostów z lewej IMA, 8% pomostów z żyły odpiszczelowej) [463], ale tylko mniejszość z tych przypadków (ok. 3%) jest jawna klinicznie [464]. Niewydolność pomostu może wynikać z wad samego pomostu, błędów technicznych podczas zespalania naczyń, złego odpływu do tętnicy natywnej lub konkurencyjnego napływu przez tętnicę natywną. Jeżeli ostra niewydolność pomostu jest istotna klinicznie, może być przyczyną MI i w rezultacie wzrostu śmiertelności oraz częstości występowania poważnych incydentów sercowych. Niewydolność pomostu należy podejrzewać w przypadku cech niedokrwienia w EKG, komorowych zaburzeń rytmu, istotnych zmian stężenia biomarkerów, nowych zaburzeń czynności skurczowej lub niestabilności hemodynamicznej [465]. Ze względu na małą swoistość zmian w EKG i zaburzeń czynności skurczowej w ocenie echokardiograficznej w okresie pooperacyjnym, a także opóźnienie występowania zmian biomarkerów decyzje dotyczące oceny angiograficznej powinny być podejmowane na podstawie dokładnej oceny wszystkich zmiennych.

Angiografię w okresie pooperacyjnym zaleca się w przypadkach podejrzenia niedokrwienia mięśnia sercowego w celu ustalenia jego przyczyny i ułatwienia decyzji dotyczącej właściwej terapii [463, 465, 466]. U pacjentów z objawami

klinicznymi wczesną niewydolność pomostu można zidentyfikować jako przyczynę niedokrwienia w ok. 82% przypadków [467]. W sytuacji wczesnej pooperacyjnej niewydolności pomostu PCI w trybie nagłym może ograniczyć rozległość MI w porównaniu z ponowną operacją [467]. Celem PCI jest natywna tętnica lub pomost z IMA, natomiast w przypadku ostrego zamknięcia pomostu z żyły odpiszczelowej lub jego zespolenia należy unikać interwencji ze względu na obawy o embolizację lub perforację. Jeżeli anatomia zmian nie pozwala na przeprowadzenie PCI lub zamknięciu uległo kilka ważnych pomostów, preferowana powinna być ponowna operacja. Istnieją doniesienia, że w tej grupie chorych wczesna śmiertelność wynosi 9–15%, bez żadnej różnicy między dwoma strategiami rewaskularyzacji [467]. U pacjentów bez objawów należy rozważyć ponowną rewaskularyzację, jeżeli tętnica jest odpowiedniej wielkości i zaopatruje duży obszar mięśnia sercowego. Optymalna strategia leczenia u osób z ostrą niewydolnością pomostu powinna być podejmowana na podstawie doraźnej wspólnej oceny kardi chirurga i kardiologa inwazyjnego, z uwzględnieniem stanu klinicznego pacjenta oraz wielkości zagrożonego mięśnia sercowego.

14.2. PROGRESJA CHOROBY I PÓŹNA NIWYDOLNOŚĆ POMOSTU

Niedokrwienie po CABG może wynikać z progresji choroby w natywnych tętnicach lub zmian w pomostach (tab. 9). Ponowna rewaskularyzacja u tych chorych jest wskazana w przypadku istotnych objawów mimo leczenia zachowawczego, a także u pacjentów bez objawów, z obiektywnymi cechami niedokrwienia mięśnia sercowego (> 10% LV) [54, 143]. Wydaje się, że w porównaniu z samym leczeniem zachowawczym mechaniczna rewaskularyzacja nie wpływa na przeżywalność chorych z drożnym pomostem z lewej IMA do LAD oraz niedokrwieniem w obszarach zaopatrywanych przez prawą tętnicę wieńcową i LCx [468].

Wybór między ponownym CABG a PCI

Zabieg PCI u pacjentów po wcześniejszym CABG wiąże się z gorszymi doraźnymi i długoterminowymi wynikami leczenia niż u osób, u których wcześniej nie wykonywano CABG. Ponowne CABG wiąże się z 2- do 4-krotnie większą śmiertelnością niż pierwsze CABG [477, 478]. Dostępne są ograniczone dane porównujące skuteczność PCI z ponownym CABG

Tabela 9. Drożność pomostów po pomostowaniu tętnic wieńcowych

Pomost	Drożność po roku	Drożność po 4–5 latach	Drożność po ≥ 10 latach	Piśmiennictwo
Z żyły odpiszczelowej	75–95%	65–85%	32–71%	[473–477]
Z tętnicy promieniowej	92–96%	90%	63–83%	[473, 474, 478–480]
Z lewej tętnicy piersiowej wewnętrznej	> 95%	90–95%	88–95%	[475, 480]
Z prawej tętnicy piersiowej wewnętrznej	> 95%	> 90%	65–90%	[475]

u chorych po wcześniejszym CABG. W RCT oraz rejestrze *Angina With Extremely Serious Operative Mortality Evaluation* (AWESOME) łączna śmiertelność w okresie wewnątrzszpitalnym była większa w przypadku ponownego CABG niż PCI [151, 479]. Nowsze dane obserwacyjne wskazują na podobne odległe wyniki leczenia za pomocą ponownego CABG lub PCI, ale z większą częstością rewaskularyzacji w grupie PCI [479, 480]. Biorąc pod uwagę większe zabiegowe ryzyko zgonu w związku z ponownym CABG oraz podobne długoterminowe wyniki leczenia, PCI jest preferowaną strategią rewaskularyzacji u pacjentów z drożnym pomostem z lewej IMA i anatomią zmian pozwalającą na przeprowadzenie PCI. CABG preferuje się u osób z rozległymi zmianami chorobowymi w pomostach lub ich zamknięciem, upośledzoną czynnością skurczową LV, kilkoma całkowitymi zamknięciami natywnych tętnic i brakiem drożnych pomostów tętnicznych. Pomostem z wyboru do rewaskularyzacji podczas ponownego CABG jest IMA [481].

W przypadku PCI preferowany powinien być dostęp przez pomostowaną natywną tętnicę, pod warunkiem, że natywne naczynie nie jest przewlekle zamknięte. PCI w przypadku przewlekłego całkowitego zamknięcia może być wskazana, jeżeli występują objawy niedokrwienia w połączeniu z cechami istotnego niedokrwienia i żywego mięśnia sercowego w obszarze zaopatrywanym przez daną tętnicę. Jeżeli PCI w natywnym naczyniu nie powiedzie się, pozostaje przeprowadzenie PCI w obrębie zmienionego chorobowo pomostu z żyły odpiszczelowej.

Przezkórna interwencja wieńcowa w celu leczenia zmian w pomostach z żyły odpiszczelowej

Przezkórna interwencja wieńcowa w celu leczenia zmian w pomostach z żyły odpiszczelowej wiąże się ze zwiększonym ryzykiem embolizacji do dystalnej części łożyska wieńcowego, będącej przyczyną MI w okresie okołozabiegowym [482]. PCI w przypadku zwężenia *de novo* w pomoście z żyły odpiszczelowej jest uważana za interwencję związaną z dużym ryzykiem, ponieważ blaszki miażdżycowe w pomoście z żyły odpiszczelowej są kruche i bardziej podatne na dystalną embolizację. W łącznej analizie 5 RCT stwierdzono, że inhibitory GP IIb/IIIa są mniej skuteczne w przypadku interwencji w pomostach z żyły odpiszczelowej niż w naczyniach natywnych [483]. Oceniono kilka różnych strategii zapobiegania dystalnej embolizacji fragmentami blaszek miażdżycowych, w tym dystalną okluzję/aspirację, proksymalną okluzję, odsysanie, a także stosowanie filtrów lub stentów pokrytych siateczką [484]. W przeciwieństwie do urządzeń okluzyjnych, dystalna ochrona za pomocą filtrów ma zalety w postaci utrzymania perfuzji obwodowej części łożyska tętniczego i możliwości wstrzykiwania środka kontrastowego. Łączne dostępne dane, głównie z badań porównawczych różnych urządzeń i zastępczych punktów końcowych, przemawiają za stosowaniem dystalnych urządzeń chroniących przed zatorowością podczas

PCI w obrębie pomostów z żyły odpiszczelowej [485, 486]. Jedynym niezależnym wskaźnikiem predykcyjnym 30-dniowej częstości występowania MACE w RCT, w której porównano stosowanie różnych dystalnych urządzeń chroniących przed zatorowością, była objętość blaszki miażdżycowej, a nie rodzaj zastosowanego urządzenia [487]. Doświadczenie z innymi urządzeniami wykorzystywanymi podczas PCI w obrębie pomostów z żyły odpiszczelowej, takimi jak stenty pokryte siateczką chroniącą przed zatorowością (*mesh-based stents*), jest ograniczone [488].

Implantacja DES w obrębie zmian w pomostach z żyły odpiszczelowej wiąże się z mniejszym ryzykiem ponownej rewaskularyzacji niż stosowanie BMS [489–497]. W rejestrze *Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry* (SCAAR), obejmującym 3063 zabiegi z użyciem 4576 stentów — w tym BMS i DES wszczepianych w zmiany w pomostach z żyły odpiszczelowej — częstość zgonów była mniejsza wśród pacjentów, u których zastosowano DES [489]. W randomizowanym badaniu *Is Drug-Eluting-Stenting Associated with Improved Results in Coronary Artery Bypass Grafts* (ISAR-CABG) nie stwierdzono jednak różnic pod względem występowania zgonów, MI lub zakrzepicy w stencie [495].

Długoterminowe wyniki (w okresie do 7 lat po zabiegu) stosowania DES wczesnej generacji do leczenia zmian w pomostach z żyły odpiszczelowej są zadowalające, ponieważ nie obserwuje się wzrostu ryzyka zakrzepicy w stencie, a częstość występowania restenozy pozostaje mniejsza niż w przypadku BMS [494, 496]. W porównaniu z PCI w obrębie natywnych tętnic wieńcowych długoterminowe kliniczne wyniki terapii u pacjentów poddawanych PCI w leczeniu zmian w pomostach z żyły odpiszczelowej są gorsze [498].

14.3. OSTRE NIEPOWODZENIE PCI

Większość powikłań związanych z PCI (w tym rozwarstwienie, zamknięcie naczynia, zakrzepica wewnątrzwieńcowa i perforacja tętnicy wieńcowej) jest skutecznie leczona w pracowni cewnikowania serca [499, 500], a więc podczas tych zabiegów nie ma potrzeby dysponowania możliwością leczenia kardiochirurgicznego w danym ośrodku ani zapewnienia gotowości kardiochirurgów do natychmiastowej interwencji. Potrzeba pilnej operacji w celu terapii powikłań związanych z PCI jest rzadka i dotyczy tylko pacjentów z poważnymi powikłaniami, których nie można odpowiednio leczyć metodami przezskórnymi [499, 500]. Ogranicza się to głównie do chorych z dużym, ewoluującym MI z powodu jatrogennej zamknięcia naczynia, którego nie daje się udrożnić przezskórnie, a także osób z jatrogenną tamponadą serca po niepowodzeniu nakłucia osierdzia lub w przypadku nawracającej tamponady [499, 500]. Jeżeli wystąpi ciężka niestabilność hemodynamiczna, przed operacją w trybie nagłym pożądane może być zastosowanie IABP lub mechanicznego wspomaganie krążenia.

14.4. PONOWNA PCI

Nawrót objawów lub niedokrwienia po PCI jest następstwem restenozy, niepełnej początkowej rewaskularyzacji lub progresji choroby. Niezbyt często pacjenci mogą wymagać ponownej PCI z powodu późnej lub bardzo późnej zakrzepicy w stencie.

Restenoza

Restenoza związana z dławicą lub niedokrwieniem powinna być leczona poprzez ponowną rewaskularyzację, a metodą z wyboru u tych pacjentów pozostaje ponowna PCI, jeżeli jest ona technicznie możliwa. Pierwotnie w takiej sytuacji często wykonywano angioplastykę balonową, z dobrymi początkowymi wynikami, ale dużą częstością nawrotów zwężenia [501, 502]. Zastosowanie BMS umożliwiło uzyskanie lepszych początkowych wyników u osób z restenozą w stencie, ale wiązało się z niekorzystnymi odległymi wynikami terapii i w związku z tym BMS były zarezerwowane dla pacjentów z suboptymalnym początkowym wynikiem angioplastyki balonowej, a także osób ze zmianami w naczyniach o dużej średnicy [501, 502]. Metody ablacyjne (w tym aterektomia rotacyjna i laserowa) nie spowodowały poprawy wyników u tych chorych. Mimo że brachyterapia jest skuteczną metodą leczenia restenozy w stencie, nigdy nie znalazła ona powszechnego zastosowania, głównie z powodu problemów logistycznych. Obecnie u pacjentów z restenozą w BMS lub DES zaleca się implantację DES. Rezultaty stosowania DES w tej sytuacji są lepsze niż wyniki angioplastyki balonowej, implantacji DES lub brachyterapii [501–505]. Balony powlekane lekiem również są skuteczne u tych chorych i stanowią szczególnie atrakcyjne rozwiązanie wtedy, gdy w naczyniu znajdują się już więcej niż dwie warstwy stentu. Wyniki stosowania balonów powlekanych lekiem są lepsze niż wyniki angioplastyki balonowej i podobne do rezultatów stosowania DES wczesnej generacji u pacjentów z restenozą w BMS lub DES [506–512]. Zastosowanie obrazowania wewnątrzświetłowego może dostarczyć danych na temat mechanizmu restenozy w stencie. Jeżeli stwierdza się niedostateczne rozprężenie stentu, podczas ponownego zabiegu należy to w miarę możliwości skorygować. U osób z nawracającymi incydentami rozlanej restenozy w stencie — a także u pacjentów z współistniejącą chorobą wielonaczyniową, zwłaszcza w przypadku innych złożonych zmian, takich jak przewlekłe całkowite zamknięcia tętnic wieńcowych — przed kolejną próbą PCI należy rozważyć przeprowadzenie CABG.

Progresja choroby

Do 50% ponownych interwencji wykonuje się u osób z objawową progresją choroby po PCI [513, 514]. W postępowaniu u tych pacjentów należy się kierować podobnymi kryteriami jak u chorych, którzy wcześniej nie byli poddawani rewaskularyzacji, jeżeli angiograficzne i czynnościowe wyniki wcześniejszych interwencji pozostają zadowalające.

PCI jest doskonałą metodą terapii u tych pacjentów, ale należy dołożyć starań, aby określić umiejscowienie uprzednio wprowadzonych drożnych stentów, ponieważ niekiedy mogą one utrudniać ponowną interwencję w obrębie tego samego naczynia. W tej populacji należy też maksymalizować strategię prewencyjnej farmakoterapii.

Zakrzepica w stencie

Mimo że zakrzepica w stencie występuje bardzo rzadko, może ona mieć katastrofalne konsekwencje kliniczne. Zakrzepica w stencie manifestuje się zwykle rozległym MI i u takich pacjentów należy wykonywać pierwotną PCI w trybie nagłym [515]. Ze względu na rzadkość tego powikłania strategia inwazyjna z wyboru pozostaje nieustalona, ale często zaleca się aspirację skrzepliny i dowieńcowe podawanie inhibitorów GP IIb/IIIa. W celu skorygowania leżących u podłoża tego stanu problemów mechanicznych związanych ze stentem należy zastosować agresywne rozprężenie balonu pod dużym ciśnieniem [516]. Istnieje pogląd, że w tej trudnej sytuacji w celu skorygowania problemów mechanicznych i optymalizacji ostatecznych wyników leczenia należy wykorzystywać wewnątrzświetłowe metody diagnostyczne [516, 517]. Mimo że optyczna koherentna tomografia (OCT) zapewnia większą rozdzielczość w polu bliskim niż ultrasonografia wewnątrznaczyniowa (IVUS), a także pozwala na identyfikację skrzepliny czerwonej, cień akustyczny rzucany przez skrzeplinę może utrudniać obrazowanie głębiej leżących struktur [516]. U niektórych pacjentów z bardzo późną zakrzepicą w stencie substratem patologicznym są w rzeczywistości nowe zmiany miażdżycowe, które można wykryć za pomocą obrazowania wewnątrzświetłowego [516]. Mimo że wartość ponownego stentowania u pacjentów z zakrzepicą w stencie jest przedmiotem dyskusji i należy unikać takiej terapii, jeżeli dylatacja balonem przyniosła satysfakcjonujące wyniki, wprowadzenie nowego stentu może być konieczne w celu leczenia rozwarstwień na końcach stentu oraz przyległych zmian lub optymalizacji ostatecznego efektu terapii [517]. Duże znaczenie podczas tych interwencji ma wykrycie i skorygowanie ewentualnego środowiska trombotycznego [516].

Odpowiednie zahamowanie agregacji płytek ma duże znaczenie dla minimalizacji ryzyka zakrzepicy w stencie, a także jej nawrotu. U chorych leczonych z powodu zakrzepicy w stencie należy więc zwracać szczególną uwagę na wybór najwłaściwszego inhibitora P2Y₁₂, a także zapewnić przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez pacjenta poprzez odpowiednie poinformowanie go o znaczeniu tej kwestii. Nie ma dowodów wskazujących na przydatność testów czynności płytek podczas podejmowania decyzji, który inhibitor P2Y₁₂ należy zastosować w danej sytuacji. Ponieważ prasugrel i tikagrelor zmniejszają ryzyko pierwotnej zakrzepicy w stencie [341, 518], leki te powinny być preferowane w stosunku do kłopidogrelu, jeżeli jest to wskazane klinicznie. Czas trwania terapii po ostrym incydencie powinien wynosić co najmniej

Ponowna rewaskularyzacja

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
Wczesne pooperacyjne niedokrwienie i niewydolność pomostu			
Koronarografię zaleca się u pacjentów z: <ul style="list-style-type: none"> objawami niedokrwienia i/lub nieprawidłowymi wynikami oznaczeń biomarkerów wskazującymi na zawał serca w okresie okołoperacyjnym zmianami niedokrwinnymi w elektrokardiogramie wskazującymi na duży zagrożony obszar mięśnia sercowego nowymi istotnymi odcinkowymi zaburzeniami kurczliwości niestabilnością hemodynamiczną 	I	C	
Zaleca się, aby decyzję dotyczącą ponownego CABG lub PCI podejmować na podstawie doraźnych konsultacji wielodyscyplinarnego zespołu ekspertów (<i>Heart Team</i>), z uwzględnieniem możliwości rewaskularyzacji, wielkości zagrożonego obszaru mięśnia sercowego, chorób współistniejących i stanu klinicznego pacjenta	I	C	
Należy rozważyć PCI, jeżeli jest ona technicznie możliwa, jako preferowaną w stosunku do reoperacji u pacjentów z wczesnym niedokrwieniem po CABG	IIa	C	
Jeżeli wykonuje się PCI, należy rozważyć rewaskularyzację natywnych tętnic lub pomostów z tętnicy piersiowej wewnętrznej jako preferowaną w stosunku do zabiegów w obrębie zamkniętych lub bardzo zmienionych chorobowo pomostów z żyły odpiszczelowej	IIa	C	
Progresja choroby i późna niewydolność pomostu			
Ponowna rewaskularyzacja jest wskazana, jeżeli jest technicznie możliwa, u pacjentów z nasilonymi objawami lub rozległym niedokrwieniem mimo leczenia zachowawczego	I	B	[54, 143]
Należy rozważyć PCI, jeżeli jest technicznie możliwa, jako metodę pierwszego wyboru preferowaną w stosunku do ponownego CABG	IIa	C	
Preferowaną metodą powinna być PCI pomostowanej natywnej tętnicy, jeżeli jest ona technicznie możliwa	IIa	C	
Tętnica piersiowa wewnętrzna, jeżeli jest dostępna, stanowi pomost z wyboru w przypadku ponownego CABG	I	B	[481]
Ponowne CABG należy rozważyć u pacjentów bez drożnego pomostu z tętnicy piersiowej wewnętrznej do LAD	IIa	B	[481]
Ponowne CABG można rozważyć u pacjentów ze zmianami i anatomią niepozwalającą na rewaskularyzację za pomocą PCI	IIb	C	
PCI można rozważać, jeżeli jest technicznie możliwa, u pacjentów z drożnym pomostem z tętnicy piersiowej wewnętrznej	IIb	C	
W przypadku PCI w obrębie pomostów z żyły odpiszczelowej zaleca się DES	I	A	[489–495]
W przypadku PCI w obrębie pomostów z żyły odpiszczelowej zaleca się dystalne urządzenia chroniące przed zatorowością, jeżeli ich zastosowanie jest technicznie możliwe	I	B	[484, 485]
Restenoza			
Zaleca się ponowną PCI, jeżeli jest technicznie możliwa	I	C	
W leczeniu restenozy w stencie (BMS lub DES) zaleca się DES	I	A	[501, 502, 508, 511, 524]
W leczeniu restenozy w stencie (BMS lub DES) zaleca się balony powlekane lekiem	I	A	[507–511, 524]
Należy rozważyć IVUS i/lub OCT w celu wykrycia problemów mechanicznych związanych ze stentem	IIa	C	
Zakrzepica w stencie			
Zaleca się PCI w trybie nagłym w celu przywrócenia drożności stentu i naczynia oraz reperfuzji mięśnia sercowego	I	C	
Zaleca się podwójne leczenie przeciwplatekcyjne z użyciem silnych inhibitorów P2Y ₁₂ (prasugrelu lub tikagreloru) jako preferowanych w stosunku do kłopidogrelu	I	C	
Należy rozważyć uzupełniającą aspirację skrzepliny i rozprężenie balonem pod dużym ciśnieniem	IIa	C	
Należy rozważyć IVUS i/lub OCT w celu wykrycia problemów mechanicznych związanych ze stentem	IIa	C	
Zabiegi hybrydowe			
Zabieg hybrydowy, zdefiniowany jako kolejno wykonywana lub połączona rewaskularyzacja chirurgiczna i przeszskórna, można rozważyć w określonych podgrupach pacjentów w doświadczonych ośrodkach	IIb	C	

BMS — niepowlekany stent metalowy; CABG — pomostowanie tętnic wieńcowych; DES — stent uwalniający lek; LAD — gałąź przednia zstępująca lewej tętnicy wieńcowej; IVUS — ultrasonografia wewnątrznaczyniowa; OCT — optyczna koherentna tomografia; PCI — przeszskórna interwencja wieńcowa

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

12 miesięcy lub nawet dłużej, jeżeli takie leczenie jest dobrze tolerowane. W przypadkach, w których te nowe leki nie są dostępne lub są przeciwwskazane, rozsądnym rozwiązaniem może być podwojenie dawki klopidogrelu [519].

14.5. ZABIEGI HYBRYDOWE

Hybrydowa rewaskularyzacja mięśnia sercowego to planowe połączenie operacji serca z interwencją przezcewnikową przeprowadzoną w ciągu z góry zdefiniowanego okresu [520–523]. Takie zabiegi mogą być wykonywane jeden zaraz po drugim w hybrydowej sali operacyjnej, lub też kolejno przy oddzielnych okazjach, CABG w konwencjonalnej sali operacyjnej, a PCI w pracowni cewnikowania serca. Zasadnicze znaczenie u tych pacjentów ma wspólne przedyskutowanie i zaplanowanie strategii leczenia przez wielodyscyplinarny zespół specjalistów. Zabiegi hybrydowe obejmujące wszczepienie IMA do LAD oraz PCI w obrębie łożysk innych tętnic wieńcowych wydają się rozsądne, jeżeli nie ma możliwości przeprowadzenia PCI w obrębie LAD lub uzyskanie dobrych długoterminowych wyników takiego zabiegu jest mało prawdopodobne, bądź też przeprowadzenie pełnej rewaskularyzacji podczas CABG może się wiązać ze zwiększonym ryzykiem chirurgicznym [520, 521]. Mimo że w większości ośrodków liczba zabiegów hybrydowych jest relatywnie mała, należy rozważyć, kiedy takie zabiegi mogą być wskazane klinicznie. Do takich sytuacji i grup pacjentów należą:

- Wybrani pacjenci z chorobą jednonaczyniową w obrębie LAD lub z chorobą wielonaczyniową, ale z niekorzystnymi warunkami do chirurgicznego leczenia innych tętnic poza LAD, u których można wykonać pomost z lewej IMA do LAD z zastosowaniem techniki minimalnie inwazyjnej. Pozostałe zmiany w innych naczyniach leczą się za pomocą PCI.
- Pacjenci po CABG, którzy wymagają operacji zastawki i u których stwierdza się co najmniej jeden drożny ważny pomost (np. z IMA do LAD) oraz jeden lub dwa niedrożne pomosty, jeżeli własne tętnice pacjenta pozwalają na wykonanie PCI.
- Połączenie rewaskularyzacji z interwencją dotyczącą zastawki, którą można wykonać bez sternotomii (np. PCI i minimalnie inwazyjna naprawa zastawki mitralnej lub PCI i wszczepienie zastawki aortalnej z dostępu przezkoniuszkowego).

Ponadto niektórzy pacjenci ze złożoną chorobą wielonaczyniową, u których wystąpił STEMI, początkowo wymagają PCI tętnicy odpowiedzialnej za zawał, ale później mogą wymagać pełnej rewaskularyzacji chirurgicznej. Podobna sytuacja występuje, gdy osoby z wadą zastawkową i CAD wymagają pilnej rewaskularyzacji za pomocą PCI. Wreszcie, kiedy już podczas operacji stwierdzi się znaczne zwapnienia w obrębie aorty, chirurg może zdecydować, aby nie podejmować próby pełnej rewaskularyzacji, w zamian oferując opóźnioną PCI.

15. Zaburzenia rytmu serca

15.1. KOMOROWE ZABURZENIA RYTMU

15.1.1. Rewaskularyzacja w celu zapobiegania nagłym zgonom sercowym u pacjentów ze stabilną CAD i upośledzoną czynnością LV

Rewaskularyzacja odgrywa ważną rolę w zmniejszaniu częstości występowania komorowych zaburzeń rytmu u pacjentów z prawidłową lub nieco upośledzoną czynnością LV (badanie CASS [525], badanie *European Coronary Surgery Study*) [109]. Rewaskularyzacja spowodowała istotnie zmniejszenie ryzyka nagłego zgonu sercowego u pacjentów z CAD i LVEF < 35% [badania *Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD)*] [526]. Stwierdzono również, że implantacja ICD jednocześnie z CABG nie zwiększyła przeżywalności pacjentów z upośledzoną czynnością LV (badanie CABG Patch) [527]. Z kolei z każdym rokiem upływającym od rewaskularyzacji niezależnie od jej metody stwierdzono wzrost skorygowanego ryzyka częstoskurczu komorowego lub migotania komór, odpowiednio o 5% i 8%, co mogło się wiązać ze stopniową progresją CAD [badanie *Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial—Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT)*] [528]. Pośrednich dowodów ochronnego wpływu rewaskularyzacji wieńcowej na występowanie nagłych zgonów sercowych dostarczyła retrospektywna analiza danych z badań *Multicentre Automatic Defibrillator Implantation Trial II (MADIT II)* i *Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HEFT)*, w których ICD wszczepiano w celu pierwotnej prewencji nagłego zgonu sercowego u pacjentów z CAD i LVEF wynoszącą odpowiednio mniej niż 30% lub mniej niż 35%. W tych badaniach implantacja ICD nie spowodowała zmniejszenia ryzyka nagłego zgonu, jeżeli w ciągu 6 miesięcy (badanie MADIT II) [608] lub 2 lat (badanie SCD-HEFT) [529] przed wszczepieniem ICD przeprowadzono rewaskularyzację. Wreszcie, w badaniu STICH, w którym oceniano efekty rewaskularyzacji (CABG) u pacjentów z upośledzoną czynnością LV (LVEF < 35%), stwierdzono nieistotny statystycznie trend w kierunku zmniejszenia śmiertelności ogólnej, natomiast korzystny wpływ na sercowo-naczyniowe punkty końcowe (np. zgony z przyczyn sercowych, w tym nagłe zgony) był istotny [112]. Ze względu na ochronny wpływ rewaskularyzacji na występowanie komorowych zaburzeń rytmu pacjenci z niedokrwinną dysfunkcją LV (LVEF < 35%), u których rozważa się wszczepienie ICD w ramach prewencji pierwotnej, wymagają oceny w kierunku występowania rezydualnego niedokrwienia i potencjalnych możliwości rewaskularyzacji.

Ponieważ rewaskularyzacja za pomocą CABG w badaniu SOLVD spowodowała zmniejszenie ryzyka nagłego zgonu sercowego o 46%, a w badaniu MADIT-II stwierdzono małe ryzyko nagłego zgonu sercowego w ciągu 2 lat po rewaskularyzacji, można rozważyć ponowną ocenę czynności LV w okresie do 6 miesięcy po rewaskularyzacji przez wszcze-

pieniem ICD w ramach prewencji pierwotnej u pacjentów z CAD i LVEF < 35%. Opiera się to na obserwacji, że w ciągu 6 miesięcy od zabiegów rewaskularyzacyjnych może dochodzić do odwrotnej przebudowy LV i poprawy jej czynności [530, 531].

15.1.2. Rewaskularyzacja w celu leczenia burzy elektrycznej

Burza elektryczna jest zagrażającym życiu zespołem klinicznym związanym z ustawicznymi komorowymi zaburzeniami rytmu, który obserwuje się najczęściej u pacjentów z chorobą niedokrwioną serca, zaawansowaną skurczową HF, wadami zastawkowymi, skorygowanymi wadami wrodzonymi serca, a także zespołami genetycznymi, takimi jak zespół Brugadów, zespół wczesnej repolaryzacji i zespoły wydłużonego odstępu QT. W badaniu MADIT II wystąpienie incydentu niedokrwionego (dławica piersiowa lub MI) po włączeniu do badania było niezależnym wskaźnikiem predykcyjnym burzy elektrycznej, chociaż nie zaobserwowano ścisłej korelacji czasowej między wystąpieniem jednego i drugiego [532]. Elementem postępowania u pacjentów z burzą elektryczną powinna być pilna koronarografia i rewaskularyzacja, a także farmakoterapia antyarytmiczna i/lub ablacja częstoskurczu komorowego.

15.1.3. Rewaskularyzacja po pozaszpitalnym nagłym zatrzymaniu krążenia

Choroba wieńcowa występuje u ok. 70% pacjentów, którzy przeżyli pozaszpitalne nagłe zatrzymanie krążenia, a u 50% takich osób stwierdzano ostre zamknięcie tętnicy wieńcowej [533]. Z wielu nierandomizowanych badań wynika, że koronarografia i PCI w trybie nagłym po pozaszpitalnym nagłym zatrzymaniu krążenia wiążą się z korzystną roczną przeżywalnością sięgającą 60%, co stanowi znacznie większy odsetek w porównaniu z łączną przeżywalnością pacjentów po zresuscytowanym nagłym zatrzymaniu krążenia, wynoszącą 25% [534, 535]. Nowsze dane wskazują, że niemal u 1/4 pacjentów zresuscytowanych po nagłym zatrzymaniu krążenia, ale bez uniesienia odcinka ST w EKG, udaje się zidentyfikować zmianę odpowiedzialną za ten incydent (zamknięcie naczynia lub zmiana nieregularna) [536, 537]. Należy zauważyć, że w prospektywnym rejestrze *Parisian Region Out of Hospital Cardiac Arrest* (PROCAT) u 96% osób z STEMI i 58% pacjentów bez STEMI, u których doszło do pozaszpitalnego nagłego zatrzymania krążenia, stwierdzono co najmniej jedną istotną zmianę w tętnicy wieńcowej, a przeżywalność była znacznie większa, jeżeli niezwłocznie wykonano skuteczną PCI [538, 539]. U chorych po pozaszpitalnym nagłym zatrzymaniu krążenia należy więc wykonywać wczesną koronarografię i PCI — jeżeli takie leczenie jest właściwe — niezależnie od obrazu EKG, o ile nie występuje oczywista pozasercowa przyczyna arytmii [540].

15.2. PRZEDSIONKOWE ZABURZENIA RYTMU

15.2.1. Migotanie przedsionków wklające PCI

Nowe AF stwierdza się u 2–6% pacjentów poddawanych PCI, a częstość jego występowania zwiększa się z wiekiem oraz w przypadku takich stanów, jak HF, ostry MI i nadciśnienie tętnicze [541–544]. Warto zauważyć, że nowe AF (zdefiniowane jako wystąpienie AF podczas PCI lub po PCI u pacjenta, u którego w momencie przyjęcia do szpitala stwierdzano rytm zatokowy) typowo występuje w ciągu pierwszych 4 dni od dokonania się MI i wiąże się z gorszym rokowaniem, powodując ponad 2-krotny wzrost ryzyka zgonu, zastoinowej HF i udaru mózgu.

Na podstawie badań obserwacyjnych wydaje się, że stosowanie doustnego leczenia przeciwzakrzepowego w połączeniu z leczeniem przeciwplatek zmniejsza ryzyko udaru mózgu po PCI [543, 545, 546]. Nie ma zbyt wielu informacji na temat czasu trwania nowego AF po PCI, ale większość tych epizodów ma prawdopodobnie charakter napadowy lub zostaje przerwana poprzez kardiowersję podczas tego samego pobytu w szpitalu. Nie jest jasne, czy AF jest niezależnym czynnikiem ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych po PCI, czy też jedynie odzwierciedla stopień ciężkości podstawowej choroby serca. Leczenie przeciwkrzepliwie w celu zapobiegania udarom mózgu u pacjentów, u których w trakcie PCI lub po PCI wystąpiło AF, powinno być prowadzone zgodnie z ogólnymi wytycznymi dotyczącymi takiej terapii u osób z AF niezwiązanym z PCI, chociaż nie ma zbyt wielu prospektywnych badań w tym zakresie (patrz rozdział 18). Należy uwzględnić potencjalnie większe ryzyko krwawień w tej populacji pacjentów, co przedstawiono w wytycznych ESC dotyczących AF [547].

15.2.2. Migotanie przedsionków wklające CABG

Ciągła telemetria podczas całego pobytu w szpitalu ujawniła, że nowe AF w okresie pooperacyjnym może występować u 1/3 pacjentów poddawanych izolowanemu CABG [548]. Obecność AF po CABG wiąże się niezależnie ze zwiększoną chorobowością i śmiertelnością z przyczyn sercowych, wydłużeniem hospitalizacji, zwiększeniem wydatków na opiekę zdrowotną, a także niekorzystnym długoterminowym rokowaniem [549, 550]. Oceniano kilka sposobów prewencji i leczenia AF w okresie pooperacyjnym, w tym stosowanie magnezu, statyn, steroidów i leków antyoksydacyjnych [547].

Przed operacją można rozpocząć leczenie antyarytmiczne, ale trzeba również brać pod uwagę jego działania niepożądane. Beta-adrenolityki istotnie zmniejszają ryzyko AF po CABG [551–557]. Ponieważ leki te skutecznie zapobiegają AF w okresie pooperacyjnym, a ich stosowanie wiąże się z małym ryzykiem, zaleca się je w celu zmniejszenia częstości występowania AF po CABG. Podawanie beta-adrenolityków można jednak przerwać po CABG, jeżeli AF nie

Zalecenia dotyczące leczenia zaburzeń rytmu serca po rewaskularyzacji

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
Zaleca się beta-adrenolityki w celu zmniejszenia częstości występowania AF po CABG, jeżeli nie ma przeciwwskazań do stosowania tych leków	I	A	[553–556, 560]
Należy rozważyć przedoperacyjne podawanie amiodaronu w ramach leczenia profilaktycznego u pacjentów z grupy dużego ryzyka AF	IIa	A	[551, 552, 565]
Mimo terapii przeciwłytkowej ryzyko udaru mózgu i zatorowości jest zwiększone u pacjentów z nowo powstałym AF podczas PCI lub po PCI. Z tego powodu należy rozważyć leczenie przeciwzakrzepowe zgodnie z wytycznymi dotyczącymi terapii przeciwkrzepliwych w związku z AF w sytuacjach innych niż PCI	IIa	C	
U pacjentów z AF poddawanych PCI można rozważyć przeszskórne zamknięcie uszka lewego przedsionka i leczenie przeciwłytkowe, jeżeli występuje duże ryzyko udaru mózgu i istnieją przeciwwskazania do długoterminowej skojarzonej terapii przeciwłytkowej i doustnego leczenia przeciwzakrzepowego	IIb	B	[564, 566]
Ponieważ ryzyko udaru mózgu i zatorowości jest zwiększone u pacjentów z nowo powstałym AF po CABG, należy rozważyć leczenie przeciwzakrzepowe przez co najmniej 3 miesiące, z późniejszą ponowną oceną ryzyka	IIa	C	
W celu zmniejszenia ryzyka udaru mózgu u pacjentów z AF można rozważyć jednoczesne chirurgiczne zamknięcie lub usunięcie uszka lewego przedsionka podczas CABG	IIb	C	

AF — migotanie przedsionków; CABG — pomostowanie tętnic wieńcowych; PCI — przeszskórna interwencja wieńcowa

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

wystąpiło i nie ma innych powodów, aby stosować blokadę receptorów beta-adrenergicznych (np. upośledzenie czynności skurczowej LV). Optymalny czas trwania terapii przed zaprzestaniem podawania beta-adrenolityku jest nieznany, ale rozsądny wydaje się okres 3 miesięcy, biorąc pod uwagę to, że częstość występowania pooperacyjnego AF zmniejsza się szybko po CABG [631].

Amiodaron skutecznie zapobiega AF w okresie pooperacyjnym [552, 558, 559], ale może wywoływać bradykardię.

15.2.3. Migotanie przedsionków w okresie pooperacyjnym a ryzyko udaru mózgu

Migotanie przedsionków w okresie pooperacyjnym wiąże się z 2- do 4-krotnym wzrostem ryzyka incydentów zatorowych. W niedawno przeprowadzonej analizie obejmującej ponad 16 000 pacjentów poddawanych CABG wykazano, że doustne leczenie przeciwzakrzepowe, rozpoczęte w momencie wypisu ze szpitala u 20% pacjentów z pooperacyjnym AF, wiązało się ze względnym zmniejszeniem ryzyka zgonu o 22% [560]. U pacjentów z pooperacyjnym AF skumulowane ryzyko zgonu z przyczyn zatorowych zwiększa się w ciągu pierwszego roku po CABG, a następnie dalej rośnie aż do 2 lat po operacji, po czym osiąga *plateau*, co wskazuje na to, że ryzyko udaru mózgu u pacjentów po CABG z AF w okresie pooperacyjnym nie jest tylko problemem okołoperacyjnym. Leczenie przeciwkrzepliwie w celu zapobiegania udarom mózgu u pacjentów z pooperacyjnym AF powinno być prowadzone zgodnie z wytycznymi dotyczącymi takiej terapii u pacjentów z AF niezwiązanym

z CABG [547]. Jeżeli AF w okresie pooperacyjnym utrzymuje się dłużej niż przez 48 godzin, należy rozpocząć leczenie przeciwzakrzepowe heparyną lub doustnym lekiem przeciwzakrzepowym nienależącym do grupy antagonistów witaminy K (NOAC), a następnie kontynuować je przez co najmniej 4 tygodnie po przywróceniu rytmu zatokowego lub dłużej w przypadku występowania czynników ryzyka udaru [547]. Niewystępowanie udokumentowanego AF w trakcie dalszej obserwacji — nawet w przypadku późniejszej intensyfikacji monitorowania w kierunku AF i ryzyka udaru — niekoniecznie powinno prowadzić do przerwania leczenia przeciwzakrzepowego, biorąc pod uwagę dużą częstość występowania bezobjawowych („niemych klinicznie”) epizodów AF [561]. Nie ma danych dotyczących tego, czy profilaktyczna śródoperacyjna ablacja AF wpływa na występowanie tej arytmii w okresie pooperacyjnym.

15.3. JEDNOCZESNE ZABIEGI CHIRURGICZNE W CELU LECZENIA AF LUB ZMNIEJSZENIA RYZYKA UDARU MÓZGU

Pierwotny chirurgiczny zabieg labiryntowania w celu leczenia AF (*cut-and-sew maze procedure*), który opisali Cox i wsp. [562], obejmował usunięcie lub podwiązanie uszka lewego przedsionka. Ponadto retrospektywna analiza wykazała, że chirurgiczne zamknięcie uszka lewego przedsionka *niezależnie* od śródoperacyjnego zabiegu w celu leczenia AF zmniejsza ryzyko udaru [563]. Również przezcewnikowe zamknięcie uszka lewego przedsionka w badaniu *Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in*

Zalecenia dotyczące zapobiegania arytmii komorowym poprzez rewaskularyzację

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
U pacjentów, którzy przeżyli pozaszpitalne nagłe zatrzymanie krążenia, niezależnie od obrazu elektrokardiograficznego, należy rozważyć natychmiastową koronarografię i rewaskularyzację, jeżeli jest ona właściwa, o ile nie istnieje oczywista niewieńcowa przyczyna arytmii	IIa	B	[534–539, 567]
U pacjentów z burzą elektryczną należy rozważyć pilną koronarografię i rewaskularyzację	IIa	C	
U pacjentów z chorobą wieńcową i LVEF < 35% przed wszczęciem ICD w ramach prewencji pierwotnej należy rozważyć badania w celu oceny rezydualnego niedokrwienia i późniejszą rewaskularyzację. Po rewaskularyzacji przed wszczęciem ICD w ramach prewencji pierwotnej należy rozważyć ocenę odwrotnej przebudowy lewej komory, dokonywaną w okresie do 6 miesięcy od zabiegu	IIa	B	[109, 112, 526–530, 568]

ICD — implantowany kardiowerter-defibrylator; LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

Patients with Atrial Fibrillation (PROTECT AF) u pacjentów z AF było nie gorsze niż doustne leczenie przeciwzakrzepowe antagonistami witaminy K (VKA) [564]. Kwestia, czy chirurgiczne zamknięcie uszka lewego przedsionka (które nie powoduje pozostawienia protezy w bezpośrednim kontakcie z krwią, a więc potencjalnie eliminuje potrzebę długotrwałego leczenia przeciwkrwotycznego/przeciwzakrzepowego) zmniejsza ryzyko udaru mózgu, nie była dotychczas oceniana w randomizowanych prospektywnych badaniach. Obecnie można rozważyć jednoczesne chirurgiczne zamknięcie uszka lewego przedsionka w celu zmniejszenia ryzyka udaru mózgu u pacjentów z AF w wywiadach, którzy są poddawani CABG, ale w celu dalszego wyjaśnienia tej kwestii potrzebne są randomizowane badania. Do czasu uzyskania dalszych danych, w tym z dłuższej obserwacji, usunięcie lub zamknięcie uszka lewego przedsionka należy rozważać jako uzupełnienie terapii przeciwzakrzepowej, a nie jako rozwiązanie dla niej alternatywne.

16. Proceduralne aspekty pomostowania tętnic wieńcowych

16.1. POSTĘPOWANIE W OKRESIE PRZEDOPERACYJNYM

Większość pacjentów przyjmowanych do szpitala w celu rewaskularyzacji chirurgicznej zwykle stosuje już inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), statyny, leki przeciwkrwotkowe, beta-adrenolityki i/lub inne leki przeciwdławicowe. Nie należy przerywać podawania beta-adrenolityków, aby uniknąć ostrego niedokrwienia, a podawanie statyn należy kontynuować aż do operacji — lub rozpocząć takie leczenie, jeżeli nie zrobiono tego wcześniej. Stosowanie inhibitorów ACE można przerwać 1–2 dni przed CABG w celu uniknięcia potencjalnie szkodliwych następstw zbyt niskich wartości ciśnienia tętniczego w okresie okołoperacyjnym.

Leczenie przeciwzakrzepowe i przeciwkrwotkowe w okresie okołoperacyjnym u pacjentów poddawanych CABG omówiono w rozdziale 18.

16.2. LECZENIE KRWIĄ

16.2.1. Interwencje oszczędzające własną krew pacjenta

Uzyskano silne dowody, że stosowanie urządzeń oszczędzających własne krwinki pacjenta (*cell-savers*) zmniejsza ekspozycję na allogeniczne produkty krwiopochodne (OR 0,63; 95% CI 0,43–0,94; $p < 0,02$), a także częstość przetaczania krwinek czerwonych i średnią łączną objętość przetoczonych allogenicznych produktów krwiopochodnych w przeliczeniu na jednego pacjenta ($p < 0,002$) [569].

16.2.2. Strategie farmakologiczne

Leki antyfibrynolityczne skutecznie zmniejszają utratę krwi, zapotrzebowanie na przetaczanie allogenicznych krwinek czerwonych, a także potrzebę reoperacji z powodu krwawienia utrzymującego się po operacji kardiochirurgicznej [570]. Analogi lizyny (np. kwas traneksamowy) są skuteczne i relatywnie pozbawione poważnych działań niepożądanych.

16.2.3. Przetaczanie krwi

Uzyskano wiele dowodów, że liczba przetoczonych jednostek krwinek czerwonych jest niezależnym czynnikiem ryzyka gorszych wyników leczenia po operacji kardiochirurgicznej [571, 572]. Jeżeli chodzi o 30-dniowe ryzyko zgonu i inne powikłania, przetoczenia mające na celu uzyskanie hematokrytu wynoszącego ok. 24% są równie bezpieczne jak bardziej liberalna strategia przetoczeń z docelowym hematokrytem wynoszącym 30% [573]. Należy rozważyć przetoczenie płytek u pacjentów otrzymujących ostatnio inhibitory P2Y₁₂, jeżeli stwierdza się kliniczne cechy pogorszenia hemostazy.

16.3. ZABIEGI CHIRURGICZNE

16.3.1. Pobranie materiału w celu wykonania pomostu

Pobranie żyły odpiszczelowej

Żyłę odpiszczelową można pobierać metodami otwartymi i endoskopowymi. Endoskopowe pobieranie żył, a także tętnicy promieniowej wprowadzono do praktyki klinicznej w ciągu ostatniego dziesięciolecia. Mimo że w niemal wszystkich badaniach udokumentowano mniejszą częstość zakażeń i gorszego gojenia się rany chirurgicznej w obrębie kończyny dolnej, zakwestionowano krótko- i długoterminową drożność pomostów żylnych pobieranych metodami endoskopowymi w porównaniu z pomostami pobranymi metodą otwartą [574, 575]. Chociaż nie ma jednoznacznych dowodów w odniesieniu do odsetka drożnych pomostów, większość najnowszych danych z metaanaliz oraz randomizowanych i nierandomizowanych badań nie wskazuje na gorsze kliniczne wyniki leczenia z użyciem pomostów żylnych pobieranych metodami endoskopowymi [576–579]. Endoskopowe pobieranie żyły odpiszczelowej powinno być wykonywane przez doświadczonych chirurgów lub personel asystujący, który został odpowiednio wyszkolony i przeprowadził odpowiednią liczbę takich zabiegów [580–582]. Endoskopowe pobranie tętnicy promieniowej również jest możliwe, ale istnieje niewiele jednoznacznych dowodów kliniczno-naukowych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności tej metody [583]. Jeżeli żyłę odpiszczelową pobiera się metodą otwartą, zastosowanie techniki bezdotykowej (*no-touch*) może zmniejszać uszkodzenie pomostu i korzystnie wpływać na jego drożność [584, 585].

Pobranie tętnicy piersiowej

Tętnice piersiowe wewnętrzne odpreparowuje się od ściany klatki piersiowej w postaci uszypułowanej lub jako wyizolowane (szkieletowane) naczynia. Mimo że technika szkieletowania charakteryzuje się teoretycznie większym potencjałem uszkodzenia naczynia podczas jego pobierania, do jej zalet należą: możliwość uzyskania dłuższego pomostu, większa uniwersalność (opcja wykonywania zespołów sekwencyjnych), większy przepływ krwi oraz, co najważniejsze, mniej problemów z gojeniem się rany chirurgicznej [586–590].

16.3.2. Pomostowane naczynie wieńcowe

Celem CABG jest rewaskularyzacja tętnic wieńcowych z ograniczającym przepływ zwężeniem światła naczynia, które zaopatrują znaczny obszar żywotnego, zagrożonego mięśnia sercowego.

Na drożność wytworzonego pomostu wpływają: charakterystyka pomostowanego naczynia, obszar odbierający krew z pomostu, materiał, z którego wytworzono pomost, a także sposób manipulacji pomostem i sposób jego skonstruowania [1]. Do ważnych elementów charakterystyki pomostowanej

tętnicy wieńcowej należą: średnica jej światła, stopień ciężkości proksymalnego zwężenia, jakość ściany naczyniowej w miejscu zespolenia, a także dystalne łożysko naczyniowe.

16.3.3. Kompletność rewaskularyzacji

W idealnych warunkach ogólnie przyjęta definicja kompletności rewaskularyzacji mięśnia sercowego powinna uwzględniać: 1) wielkość naczynia; 2) stopień ciężkości zwężenia; 3) nasilenie niedokrwienia wywołanego przez dane zwężenie; oraz 4) żywotność zaopatrywanego obszaru mięśnia sercowego [591–593]. Obecna praktyka chirurgiczna opiera się na anatomicznej definicji pełnej rewaskularyzacji, określonej jako wykonanie pomostów do wszystkich tętnic nasierdziowych o średnicy $\geq 1,5$ mm ze zwężeniem średnicy światła naczynia o $\geq 50\%$ w co najmniej jednej projekcji koronarograficznej [594]. W innych próbach klinicznych stosowano jednak kilka różnych definicji kompletności rewaskularyzacji. Wyniki leczenia u pacjentów poddanych CABG, u których przeprowadzono niepełną rewaskularyzację, były albo podobne [595–599], albo gorsze [594, 598, 600, 601] niż u osób, u których rewaskularyzacja była pełna. W przełomowym badaniu interwencyjnym wykazano, że czynnościowo pełna rewaskularyzacja oparta na pomiarach FFR wiązała się z lepszymi wynikami terapii niż anatomicznie pełna rewaskularyzacja za pomocą PCI [50]. Obecnie nie można jednak ekstrapolować tych wyników na grupę pacjentów poddawanych CABG [53].

16.3.4. Wytworzenie centralnego zespolenia

Wykorzystanie pomostów *in situ*, które są wciąż połączone ze swoim anatomicznym źródłem napływu (lewa i prawa IMA, prawa tętnica żołądkowo-sięciowa), pozwala uniknąć potrzeby wykonywania proksymalnego zespolenia. Jeżeli stosowane są wolne przeszczepy (pomosty żyłne, tętnica promieniowa), w większości przypadków wykonuje się dodatkowe centralne zespolenie w celu uzyskania napływu tętniczego do pomostu. Częściowe lub całkowite zaciśnięcie aorty umożliwia wykonanie centralnego zespolenia z aortą wstępującą. W przypadku charakterystyki pacjenta wskazującej na większe ryzyko miażdżycy prawdopodobieństwo zmian miażdżycowych w aorticie wstępującej zwiększa się i konieczne jest stosowanie strategii ograniczania lub unikania bezpośrednich manipulacji w obrębie aorty. W celu zmniejszenia częstości występowania incydentów miażdżycowo-zatorowych technika pojedynczego poprzecznego zacisku może być preferowana w stosunku do wielokrotnych manipulacji, ale najskuteczniejsze ograniczenie zatorowości materiałem miażdżycowym zapewnia ścisła technika bezdotykowa [442]. W takiej sytuacji w celu uzyskania napływu tętniczego pomosty zespała się sposobem „koniec do boku” w kształcie litery Y lub T z IMA. Dostępne są również urządzenia do wykonywania zespołów z aortą bez użycia zacisku.

Proceduralne aspekty pomostowania tętnic wieńcowych

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
Zaleca się wykonywanie zabiegów w ramach struktury szpitalnej i przez zespół wyspecjalizowany w operacjach serca, z wykorzystaniem pisemnych protokołów postępowania	I	B	[635, 636]
Należy rozważyć endoskopowe pobieranie żył w celu zmniejszenia częstości występowania powikłań rany chirurgicznej w obrębie kończyny dolnej	IIa	A	[577, 578, 580–582, 637, 638]
Należy rozważyć rutynowe preparowanie tętnicy piersiowej wewnętrznej metodą szkieletowania	IIa	B	[586–589]
Preparowanie tętnicy piersiowej wewnętrznej metodą szkieletowania zaleca się u pacjentów z cukrzycą lub kiedy pobiera się obie tętnice piersiowe wewnętrzne	I	B	[586–589]
Zaleca się pełną rewaskularyzację mięśnia sercowego	I	B	[594, 598, 600]
Zaleca się wykonywanie pomostów tętnicznych, z pomostem z tętnicy piersiowej wewnętrznej do układu LAD	I	B	[602, 603, 639]
Należy rozważyć wykonanie pomostów z obu tętnic piersiowych wewnętrznych u pacjentów w wieku < 70 lat	IIa	B	[165, 606–610, 640, 641]
Wykorzystanie tętnicy promieniowej zaleca się tylko w przypadkach, w których w docelowym naczyniu występuje zwężenie znacznego stopnia	I	B	[618, 642]
Całkowitą rewaskularyzację tętniczą zaleca się u pacjentów ze słabą jakością żył niezależnie od wieku	I	C	
Całkowitą rewaskularyzację tętniczą należy rozważyć u pacjentów z zadowalającą przewidywaną długością dalszego życia	IIa	B	[643]
Zaleca się minimalizację manipulacji w obrębie aorty	I	B	[442, 644]
Należy rozważyć CABG bez użycia krążenia pozaustrojowego w podgrupach pacjentów z grupy dużego ryzyka w ośrodkach wykonujących dużo zabiegów bez użycia krążenia pozaustrojowego	IIa	B	[626, 627, 629]
CABG bez użycia krążenia pozaustrojowego i/lub operację z użyciem krążenia pozaustrojowego techniką bez bezpośredniego kontaktu z aortą wstępującą zaleca się u pacjentów z istotnymi zmianami miażdżycowymi w aorticie wstępującej w celu zapobiegania udarom w okresie okołoperacyjnym	I	B	[443]
Należy rozważyć minimalnie inwazyjne CABG u pacjentów z izolowanymi zmianami w LAD	IIa	C	
U pacjentów w wieku > 70 lat i/lub z objawami zaawansowanej uogólnionej miażdżycy należy rozważyć tomografię komputerową bramkowaną elektrokardiogramem lub śródoperacyjną ocenę aorty wstępującej za pomocą głowicy ultrasonograficznej przyłożonej bezpośrednio do tego naczynia	IIa	C	
Należy rozważyć rutynowe śródoperacyjne pomiary przepływu w pomostach	IIa	C	

CABG — pomostowanie tętnic wieńcowych; LAD — gałąź przednia zstępująca lewej tętnicy wieńcowej

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

16.3.5. Pomosty wieńcowe

Długoterminowe korzyści z CABG można zmaksymalizować poprzez stosowanie pomostów tętnicznych, zwłaszcza z IMA [602, 603]. Do pomostowania można wykorzystywać IMA, tętnice promieniowe i żołądkowo-sięciowe, chociaż te ostatnie są obecnie rzadko stosowane [17, 18]. Z wyjątkiem rzadkich przypadków niemal u wszystkich pacjentów należy wykonać co najmniej jeden pomost tętniczy — z lewej IMA — najlepiej do LAD [602, 604].

Dane z badań nierandomizowanych jednoznacznie wskazują, że wykonywanie pomostów z obu IMA wiąże się z poprawą długoterminowej przeżywalności, a także mniejszą liczbą incydentów nieprowadzących do zgonu, takich jak MI, nawrót dławicy i potrzeba ponownej operacji [165, 368, 605–610]. Te zalety wykazano również u pacjentów z cukrzycą. Wykorzystywanie obu IMA wiąże się jednak z niewielkim wzrostem

częstości rozchodzenia się rany mostka i większą częstością występowania zapalenia śródpiersia, a szczególne ryzyko tych powikłań dotyczy osób otyłych oraz chorych na cukrzycę [368, 586, 605, 611–614]. Zaleca się więc wykonywanie pomostów z obu IMA, jeżeli przewidywana długość dalszego życia przekracza 5 lat, a także w celu uniknięcia manipulacji w obrębie aorty.

Tętnica promieniowa jest rozsądnym alternatywnym materiałem na drugi pomost tętniczy u pacjentów, u których wykonanie pomostów z obu IMA jest przeciwwskazane (np. u osób otyłych, chorych na cukrzycę, starszych kobiet). Dostępne dane wskazują na przewagę pomostów z tętnicy promieniowej (pod względem przeżywalności i występowania incydentów nieprowadzących do zgonu) nad pomostami z żyły odpiszczelowej [615–617], ale też na gorsze wyniki ich stosowania w porównaniu z pomostami z IMA [606]. Zachowanie drożności pomostu ściśle wiąże się z wielkością

naczynia, do którego go wszyto, a także ze stopniem zwężenia natywnej tętnicy. W wielu badaniach wykazano silny niekorzystny wpływ na drożność pomostu z tętnicy promieniowej, kiedy zwężenie natywnej tętnicy wieńcowej jest mniejsze niż 70% [618]. Ponadto wykonywanie pomostów z tętnicy promieniowej zwiększa liczbę dostępnych zespołów tętniczych w stosunku do możliwości wynikających z wykorzystania obu IMA i ułatwia uzyskanie pełnej rewaskularyzacji tętniczej.

Pomiary przepływu przez pomost mogą być przydatne w celu potwierdzenia lub wykluczenia technicznego problemu z pomostem, na który wskazują: niestabilność hemodynamiczna lub niemożność odłączenia pacjenta od krążenia pozaustrojowego, nowe odcinkowe zaburzenia kurczliwości w echokardiografii przezprzełykowej lub komorowe zaburzenia rytmu serca [619]. Wykazano również, że można w ten sposób zmniejszyć częstość występowania zdarzeń niepożądanych i niewydolności pomostu, chociaż interpretacja wyników pomiarów przepływu może być trudna w przypadku pomostów sekwencyjnych oraz w kształcie litery T [619, 620].

16.3.6. Operacje z użyciem i bez użycia krążenia pozaustrojowego

Mimo poprawy techniki operacyjnej i wzrostu doświadczenia część chorobowości związanej z CABG wynika z zastosowania krążenia pozaustrojowego i konieczności zapewnienia dostępu naczyniowego umożliwiającego jego podłączenie, co skłoniło do wykonywania zabiegów bez użycia krążenia pozaustrojowego. Ostatnio w 2 dużych, międzynarodowych RCT nie wykazano różnicy w zakresie 30-dniowych i rocznych klinicznych wyników leczenia między operacjami z użyciem i bez użycia krążenia pozaustrojowego, które były wykonywane przez doświadczonych chirurgów [441, 621, 622]. Istnieje wystarczająco dużo dowodów, aby stwierdzić, że w przypadku większości pacjentów i chirurgów CABG z użyciem krążenia pozaustrojowego zapewnia najlepsze — lub co najmniej takie same — krótko- i długoterminowe wyniki leczenia [621–625]. W przypadku niektórych chirurgów CABG bez użycia krążenia pozaustrojowego wiąże się z mniejszym odsetkiem drożnych pomostów zarówno we wczesnej, jak i odległej obserwacji oraz być może zmniejszeniem długoterminowej przeżywalności, jednak pełna rewaskularyzacja bez użycia krążenia pozaustrojowego w rękach dobrze wyszkolonych zespołów wydaje się wiązać ze zmniejszeniem ryzyka wczesnej chorobowości, takiej jak udary mózgu, zakażenia rany operacyjnej i zakażenia układu oddechowego, a także zmniejszeniem częstości przetoczeń krwi i skróceniem czasu pobytu w szpitalu [626–629]. W podgrupie pacjentów ze schyłkową CKD część danych wskazuje na to, że CABG bez użycia krążenia pozaustrojowego wiąże się z mniejszą śmiertelnością wewnątrzszpitalną i rzadszą nową potrzebą leczenia nerkozastępczego [380].

W podgrupie pacjentów ze zmianami miażdżycowymi w aorcji wstępującej zasadnicze znaczenie dla zmniejszenia

ryzyka udaru mózgu ma stosowanie techniki bezdotykowej, czyli unikanie wszelkich manipulacji w obrębie aorty wstępującej podczas operacji zarówno z użyciem, jak i bez użycia krążenia pozaustrojowego [443]. Stały (ok. 5%) odsetek zmiany trybu operacji z użyciem na bez użycia krążenia pozaustrojowego obserwowany w wysokiej jakości RCT wskazuje na potrzebę rutynowej przedoperacyjnej oceny aorty piersiowej za pomocą CT bramkowanej EKG u chorych w wieku powyżej 70 lat, a także u osób z innymi czynnikami ryzyka rozległych zmian miażdżycowych.

16.3.7. Operacje minimalnie inwazyjne

Pomostowanie tętnic wieńcowych z zastosowaniem techniki minimalnie inwazyjnej może stanowić atrakcyjną alternatywę dla sternotomii [630]. Charakteryzuje się ono podobnym profilem bezpieczeństwa i skuteczności jak konwencjonalne CABG z użyciem lub bez użycia krążenia pozaustrojowego, a także prowadzi do znacznego skrócenia czasu pobytu w szpitalu po operacji. Ma również wczesny korzystny wpływ na jakość życia, chociaż konieczność rozszerzenia żeber wiąże się z większym nasileniem bólu w okresie pooperacyjnym [631–633].

16.4. PRZEDSTAWIANIE OKOŁOOPERACYJNYCH WYNIKÓW LECZENIA

Okłooperacyjne wyniki leczenia po CABG powinny być przedstawiane z uwzględnieniem wyjściowego ryzyka. Wczesne kliniczne wyniki leczenia po 3 miesiącach od CABG charakteryzują się śmiertelnością wynoszącą 1–2% i chorobowością wynoszącą 1–2% dla każdego z następujących rodzajów incydentów: udaru mózgu, niewydolności nerek, oddechowej i serca, krwawień oraz zakażeń rany operacyjnej. Okres wczesnego ryzyka po CABG obejmuje 3 miesiące, a ryzyko to ma charakter wieloczynnikowy i zależy od interakcji między czynnikami technicznymi a chorobami współistniejącymi obecnymi u danego pacjenta [634].

17. Proceduralne aspekty przezskórnych interwencji wieńcowych

17.1. URZĄDZENIA STOSOWANE PODCZAS PCI

17.1.1. Angioplastyka balonowa

Zwykła angioplastyka balonowa została wyparta z leczenia zmian *de novo* w tętnicach wieńcowych, gdy wykazano przewagę BMS, a później DES pod względem częstości ponownej rewaskularyzacji [645]. Udział tej metody w terapii restenozy w stencie również się zmniejszył, kiedy w niedawno przeprowadzonych badaniach wykazano w tej sytuacji zalety DES i balonów powlekanych lekiem [505, 511]. Angioplastyka balonowa może być jednak cenną metodą PCI u wszystkich pacjentów, u których implantacja stentów nie jest technicznie

możliwa; w przypadku zmian w naczyniach, które są zbyt małe, aby można je było poddać stentowaniu (< 2,0 mm); a także u chorych z krytycznymi zwężeniami, którzy wymagają pilnego leczenia chirurgicznego.

17.1.2. Stenty wieńcowe

Niepowlekanie stenty metalowe

Stenty wieńcowe są bardzo skutecznym narzędziem do naprawy rozwarstwień tętnic wieńcowych i wyeliminowały potrzebę pilnego CABG z powodu nagłego zamknięcia naczynia. Całkowicie pokryte stenty mogą ratować życie w rzadkich przypadkach perforacji tętnicy wieńcowej. Wartość BMS polega na zmniejszeniu częstości występowania restenozy o ok. 30% w porównaniu ze zwykłą angioplastyką balonową [645]. Mimo że podejmowano wiele starań w celu uzyskania dalszej redukcji częstości występowania restenozy poprzez modyfikację konstrukcji stentów i materiałów, z których się je wykonuje, jedyną modyfikacją o udowodnionej wartości, która zmniejsza częstość restenozy po zastosowaniu BMS, jest zmniejszenie grubości rozpórek stentu [646, 647]. Stosowanie BMS wiąże się z korzystnymi wynikami leczenia pod względem śmiertelności, występowania MI i zakrzepicy w stenciu [124], jednak ze względu na 20–30-procentową częstość nawrotów zwężenia w ocenie koronarograficznej w ciągu 6–9 miesięcy od implantacji stentu restenozą po wszczępieniu BMS była często nazywana „piętą achillesową” PCI [645]. Nie ma wskazań do preferowania BMS w stosunku do DES nowej generacji, niezależnie od podgrup pacjentów i podtypów zmian. Nie ma również jednoznacznych dowodów na różnicę między DES a BMS pod względem ryzyka zakrzepicy w stenciu po nieplanowanym przerwaniu DAPT [648].

Stenty uwalniające lek wczesnej generacji

Ryzyko restenozy po wszczępieniu BMS doprowadziło do opracowania DES, które składają się z metalowej konstrukcji stentu umożliwiającej kontrolowane uwalnianie leków antyproliferacyjnych, regulowane najczęściej przez polimery znajdujące się na powierzchni stentu. DES wczesnej generacji uwalniały sirolimus (np. stent Cypher®) [649] lub paklitaksel (np. stent Taxus®) [650]. Zarówno w natywnych naczyniach, jak i w pomostach z żyły odpiszczelowej DES spowodowały znaczne zmniejszenie częstości ponownych rewaskularyzacji tego samego naczynia ze wskazań angiograficznych oraz ze względu na wystąpienie niedokrwienia [124, 495]. Ryzyko jawnej klinicznie restenozy po zastosowaniu DES wczesnej generacji było o 50–70% mniejsze niż w przypadku BMS, co odpowiada NNT wynoszącej średnio 7–8 [124]. W randomizowanych próbach klinicznych nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania zgonów i MI w długoterminowej obserwacji po zastosowaniu DES lub BMS [124, 199]. Mimo lepszego zapobiegania restenozie przez DES wczesnej generacji w porównaniu z BMS pojawiły się obawy, które zostały wywołane przez badania wykazujące zwiększoną skłonność

do występowania bardzo późnej zakrzepicy w stenciu [244, 651, 652]. Mimo że DES wczesnej generacji były ważnym osiągnięciem w dziedzinie PCI [653], obecnie nie odgrywają już one istotnej roli w leczeniu CAD i zostały w znacznym stopniu zastąpione przez DES nowej generacji [3].

Stenty uwalniające lek nowej generacji

Stenty uwalniające lek nowej generacji charakteryzują się metalową konstrukcją z cienkich rozpórek, będącą podłożem do uwalniania leków antyproliferacyjnych z grupy limusów przez trwałe polimery o udoskonalonej biokompatybilności i mniejszej masie [654, 655], polimery ulegające biodegradacji [654, 656–658] lub powierzchnie bezpolimerowe [659, 660]. Wyniki najnowszych badań wykazały przewagę kilku DES nowej generacji nad DES wczesnej generacji nie tylko pod względem skuteczności, ale również bezpieczeństwa [128, 129, 661, 662]. Zastosowanie DES nowej generacji pozwoliło na rozwianie wcześniejszych obaw o bardzo późną zakrzepicę w stenciu i w długoterminowej obserwacji są one co najmniej tak skuteczne jak BMS. W tabeli 10 zamieszczono listę DES nowej generacji posiadających certyfikat *Conformité Européenne* (CE), w przypadku których uzyskano dowody z RCT z oceną klinicznych punktów końcowych. W tabeli 11 wymieniono DES nowej generacji posiadające certyfikat CE, których skuteczność została potwierdzona na podstawie danych koronarograficznych w badaniach z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej. Te tabele dają jedynie chwilowy wgląd w dostępne produkty, ponieważ wprowadzane będą nowe urządzenia, a także uzyskane zostaną nowe dowody dla już dostępnych urządzeń.

Wskazania do stosowania DES nowej generacji

Zwiększona skuteczność i bezpieczeństwo DES nowej generacji umożliwiły ich nieograniczone stosowanie u pacjentów z CAD i wskazaniem do PCI, w tym u osób z cukrzycą, chorobą wielonaczyniową i chorobą pnia lewej tętnicy wieńcowej, ostrym MI, zmianami w pomostach z żyły odpiszczelowej, restenozą, a także przewlekłym całkowitym zamknięciem naczynia [3]. DES nowej generacji powinny być zatem rutynowo rozważane we wszystkich sytuacjach klinicznych i w przypadku wszystkich podgrup zmian. Wcześniejsze obawy odnoszące się do różnic czasu trwania DAPT i ryzyka związanego z przerwaniem DAPT u pacjentów wymagających leczenia przeciwzakrzepowego za pomocą NOAC, poddawanych operacjom niekardiochirurgicznym, a także u osób z powikłaniami krwotocznymi lub nieprzestrzegających zaleceń dotyczących przyjmowania leków nie zostały potwierdzone przez najnowsze dane [648, 663].

17.1.3. Stenty bioresorbowalne

Opracowanie całkowicie wchłanialnych (bioresorbowalnych) stentów, które rozpuszczają się po spełnieniu swojej funkcji podporowej w miejscu występowania zmiany w tę-

Tabela 10. Stenty uwalniające lek nowej generacji posiadające certyfikat CE, zalecane do stosowania w praktyce klinicznej na podstawie randomizowanych prób klinicznych z głównym klinicznym punktem końcowym (w kolejności alfabetycznej)

DES	Materiał konstrukcji stentu	Powłoka polimerowa	Lek	Piśmiennictwo
Z trwałą powłoką polimerową				
Promus element	Stop platyny i chromu	PBMA i PVDF-HFP	ewerolimus	[664, 665]
Resolute	Stop kobaltu i chromu	PBMA, PHMA, PVP i PVA	zotarolimus	[655, 665, 666]
Xience	Stop kobaltu i chromu	PBMA i PVDF-HFP	ewerolimus	[247, 654, 667]
Z powłoką polimerową ulegającą biodegradacji				
Biomatrix	Stal nierdzewna	PDLLA	biolimus A9	[248, 668]
Nobori	Stal nierdzewna	PDLLA	biolimus A9	[656, 658, 669]
Yukon Choice PC	Stal nierdzewna	PDLLA	sirolimus	[657]
Orsiro	Stop kobaltu i chromu	PLLA	sirolimus	[961]
Ultimaster	Stop kobaltu i chromu	PDLLA i PCL	sirolimus	[960]

CE — *Conformité Européenne*; DES — stent uwalniający lek; PBMA — polimetakrylan n-butylu; PCL — poli(L-laktydo-ko-e-kaprolakton); PDLLA — poli-(D,L)-kwas mlekowy (poli-D,L-laktyd); PHMA — polimetakrylan heksylu; PLLA — poli-L-kwas mlekowy (poli-L-laktyd); PVA — poli(octan winylu); PVDF-HFP — poli(fluorek winylidenu-koheksafluoropropylen); PVP — poliwinylpirolidon

Tabela 11. Stenty uwalniające lek posiadające certyfikat CE, w przypadku których uzyskano angiograficzne dane na temat skuteczności w badaniach randomizowanych lub nierandomizowanych (w kolejności alfabetycznej)

DES	Materiał konstrukcji stentu	Powłoka polimerowa	Lek	Piśmiennictwo
Z trwałą powłoką polimerową				
DESyne Nx	Stop kobaltu i chromu	PBMA	nowolimus	[670]
STENTYS	Nitinol	PSU i PVP	paklitaksel	[671]
Z powłoką polimerową ulegającą biodegradacji				
Axxess	Nitinol	PDLLA	biolimus A9	[672, 673]
BioMime	Stop kobaltu i chromu	PLLA i PLGA	sirolimus	[674]
Combo	Stal nierdzewna	PDLLA i PLGA + dodatkowa powłoka z anty-CD34	sirolimus	[675]
DESyne BD	Stop kobaltu i chromu	PLLA	nowolimus	
Infinium	Stal nierdzewna	PLLA, PLGA, PCL i PVP	paklitaksel	[676]
MiStent	Stop kobaltu i chromu	PLGA	krystaliczny sirolimus	[677]
Supralimus Core	Stop kobaltu i chromu	PLLA, PLGA, PCL i PVP	sirolimus	[678, 679]
Synergy	Stop platyny i chromu	PLGA	ewerolimus	[680]
Bezpolimerowe				
Amazonia Pax	Stop kobaltu i chromu	–	paklitaksel	
BioFreedom	Stal nierdzewna	–	biolimus A9	
Cre8	Stop kobaltu i chromu	–	sirolimus	[681]
Yukon Choice PF	Stal nierdzewna	–	sirolimus	[682, 683]

CE — *Conformité Européenne*; DES — stent uwalniający lek; PBMA — polimetakrylan n-butylu; PCL — poli(L-laktydo-ko-e-kaprolakton); PDLLA — poli-(D,L)-kwas mlekowy (poli-D,L-laktyd); PLGA — poli(laktydo-ko-glikolid); PLLA — poli-L-kwas mlekowy (poli-L-laktyd); PSU — polisulfon; PVP — poliwinylpirolidon

nicy wieńcowej, było nieustającym celem badań od czasu wprowadzenia stentów metalowych. Połączenie wchłaniającej konstrukcji stentu z właściwością uwalniania leku zwiększyło skuteczność tych urządzeń. Obecne konstrukcje takich stentów opierają się na dwóch technologiach: bioresorbujących stentów uwalniających lek zbudowanych z polime-

rów i resorbujących stentów metalowych (magnezowych) uwalniających lek [684]. Proces wchłaniania się konstrukcji stentu trwa od kilku miesięcy do 2 lat, w zależności od składu polimerów. Dotychczas wykazano, że stenty ulegające bioresorpcji z czasem rozpuszczają się całkowicie, co prowadzi do przywrócenia czynności naczynioruchowej leczonego

Tabela 12. Stenty ulegające bioresorpcji, w przypadku których uzyskano angiograficzne dane na temat skuteczności w badaniach nie-randomizowanych (w kolejności alfabetycznej)

Urządzenie	Materiał konstrukcji stentu	Polimer	Lek	Piśmiennictwo
Absorb BVS	PLLA	PDLLA	ewerolimus	[685,686]
DESolve	PLLA	PLLA	nowolimus	[688]
DREAMS	Stop magnezu	PLGA	paklitaksel (w nowej wersji sirolimus)	[687]

PDLLA — poli-(D,L)-kwas mlekowy (poli-D,L-laktyd); PLGA — poli(laktydo-ko-glikolid); PLLA — poli-L-kwas mlekowy (poli-L-laktyd)

Tabela 13. Balony powlekane lekiem posiadające certyfikat CE (w kolejności alfabetycznej)

Urządzenie	Nośnik	Lek	Piśmiennictwo
Danubio	BTHC	paklitaksel	
Dior II	Shellac	paklitaksel	[694, 695]
Elutax	–	paklitaksel	[693]
IN.PACT Falcon	Mocznik	paklitaksel	[692]
Moxy	Polisorbat	paklitaksel	[696]
Pantera Lux	BTHC	paklitaksel	[697]
Protégé NC	BTHC	paklitaksel	
SeQuent Please	Jopromid	paklitaksel	[507–511]

BTHC — cytrynian butyrylotriheksylu; CE — *Conformité Européenne*

segmentu, a także powodują dodatnią przebudowę naczynia z późnym powiększeniem jego światła. Wstępne wyniki uzyskane w małych seriach pacjentów ze stosunkowo prostymi zmianami są obiecujące i wydają się podobne jak w przypadku DES nowej generacji [685–687]. Ustalenie wskazań do stosowania tych urządzeń wymaga jednak potwierdzenia ich przydatności w dużych RCT. W tabeli 12 zamieszczono listę takich urządzeń zarejestrowanych do stosowania w Europie.

17.1.4. Balony powlekane lekiem

Uzasadnieniem stosowania balonów powlekanych lekiem jest koncepcja, że w przypadku bardzo lipofilnych leków nawet krótki czas kontaktu między powierzchnią balonu a ścianą naczynia jest wystarczający do skutecznego podania leku. W 3 RCT z użyciem balonu powlekanego paklitakselem, badaniach *Paclitaxel-Coated Balloon Catheter I* (PACCOCATH-I), PACCOCATH-II [507, 508] i *Paclitaxel-Eluting PTCA-Catheter in Coronary Disease-II* (PEPCAD-II) [689], oceniano leczenie restenozy w stencie po wszczępieniu BMS, natomiast 3 inne RCT dotyczyły leczenia restenozy w stencie u pacjentów leczonych głównie za pomocą DES uwalniających leki z grupy limusów [509–511]. Dzięki pozytywnym wynikom uzyskanym bez dodatkowej implantacji stentu balony powlekane lekiem mogą być atrakcyjnym rozwiązaniem u chorych z restenozą po wszczępieniu DES, chociaż nie wiadomo, czy w takiej sytuacji są one równie bezpieczne i skuteczne jak DES nowej generacji, które uwalniają leki z grupy limusów.

W randomizowanym badaniu PEPCAD III zastosowanie balonu powlekanego lekiem w połączeniu z implantacją sten-

tu kobaltowo-chromowego było gorsze niż stent uwalniający sirolimus w leczeniu zmian *de novo* [690]. Również w badaniu *Drug Eluting Balloon in Acute Myocardial Infarction* (DEB-AMI) stwierdzono, że u pacjentów z STEMI zastosowanie balonu powlekanego lekiem, a następnie wszczępienie BMS było gorsze niż stosowanie stentów uwalniających paklitaksel [691]. Z niedawno przeprowadzonego badania angiograficznego wynika, że balony powlekane lekiem mogą być rozwiązaniem alternatywnym dla stentów uwalniających paklitaksel w leczeniu zmian w małych tętnicach wieńcowych [692], ale wartość balonów powlekanych lekiem nie była porównywana w tej sytuacji z bardziej skutecznymi DES nowej generacji uwalniającymi leki z grupy limusów. Do stosowania w Europie zarejestrowano różne typy balonów powlekanych lekiem, których główną charakterystykę przedstawiono w tabeli 13. Większość różnic dotyczy nośnika leku, natomiast obecnie jedynym stosowanym aktywnym lekiem jest paklitaksel. Nie przeprowadzono odpowiednio zaprojektowanych badań porównawczych, ale nie można też zakładać efektu klasy dla wszystkich balonów powlekanych lekiem [693].

17.1.5. Inne urządzenia

Mimo że rutynowe stosowanie aterektonii rotacyjnej nie spowodowało poprawy wyników terapii po wszczępieniu DES [698], zastosowanie takiego urządzenia może być technicznie wymagane w przypadkach ciasnych i zwapniałych zwężeń, aby później było możliwe wprowadzanie balonów i stentów przez zwężenie. Wykorzystanie aterektonii rotacyjnej zwiększyło się też ponownie w celu optymalnego

przygotowania zmiany u pacjentów, którym wszczepia się stenty bioresorbowalne.

17.2. UZUPEŁNIAJĄCE INWAZYJNE NARZĘDZIA DIAGNOSTYCZNE

17.2.1. Ultrasonografia wewnątrznaczyniowa

Koronarografia nie pozwala na obrazowanie zmian miażdżycowych w ścianie tętnicy, natomiast IVUS umożliwia tomograficzną ocenę światła naczynia oraz budowy, wielkości i rozkładu blaszek miażdżycowych w czasie rzeczywistym. Ze względu na obecność rozsianych zmian i występowanie przebudowy koronarografia powoduje niedoszacowanie rozległości i stopnia ciężkości choroby w porównaniu z IVUS [699]. Mimo inwazyjności IVUS jest uznaną metodą referencyjną umożliwiającą dokładne pomiary nasilenia miażdżycy i wykorzystuje się ją systematycznie do oceny wpływu różnych leków na progresję lub regresję zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych [700, 701].

W kilku RCT oceniono potencjał IVUS jako narzędzia umożliwiającego ograniczenie występowania restenozy i zdarzeń niepożądanych po implantacji BMS, uzyskując sprzeczne wyniki. W większości z tych RCT skoncentrowano się na optymalizacji rozprężenia stentu za pomocą IVUS. Z późniejszych metaanaliz wynikało, że pod kontrolą IVUS można uzyskać lepsze wyniki kliniczne i angiograficzne [702–704]. W epoce stosowania DES zaproponowano progową wartość rozprężenia stentu (5,0–5,5 mm²) pozwalającą przewidywać występowanie późnych incydentów. W podgrupie pacjentów z chorobą pnia lewej tętnicy wieńcowej badania obserwacyjne wskazują, że implantacja stentu pod kontrolą IVUS wiąże się z poprawą przeżywalności w długoterminowej obserwacji klinicznej [705]. Obrazowanie wewnątrzwieńcowe zaleca się również u osób, u których terapia za pomocą stentu nie powiodła się, w tym u chorych z restenozą i zakrzepicą w stencie, w celu wyjaśnienia i skorygowania czynników mechanicznych leżących u podłoża niepowodzenia leczenia. W ramach wielośrodkowego badania obejmującego wszystkich kolejnych pacjentów, którego celem było określenie częstości występowania, wskaźników predykcyjnych i momentu występowania zakrzepicy w stencie, przeprowadzono prospektywnie zaplanowaną subanalizę porównującą wyniki stosowania IVUS z implantacją DES pod kontrolą angiograficzną [706]. Implantacji DES pod kontrolą IVUS (w 63% przypadków z oceną za pomocą IVUS zarówno przed PCI, jak i po PCI) dokonano u 3349 spośród 8583 pacjentów (39%). W analizie wielozmiennej skorygowanej z uwzględnieniem wyniku w skali skłonności implantacja stentu pod kontrolą IVUS wiązała się ze zmniejszeniem rocznej częstości występowania niewątpliwej lub prawdopodobnej zakrzepicy w stencie (skorygowany HR 0,40; 95% CI 0,21–0,73; p = 0,003), MI (skorygowany HR 0,66; 95% CI 0,49–0,88; p = 0,004) oraz MACE (skorygowany HR 0,70; 95% CI 0,55–0,88; p = 0,003). Warto odnotować,

że do ograniczeń tego badania należały brak randomizacji oraz prospektywnie ustalonych zasad wykonywania IVUS i podejmowania działań w zależności od wyniku tego badania.

Oprócz konwencjonalnej IVUS w skali szarości do uzyskiwania dodatkowych informacji diagnostycznych wykorzystuje się również inne metody ultrasonograficzne. Ocenę składu blaszek można udoskonalić poprzez analizę pełnego sygnału o wysokiej częstotliwości z wykorzystaniem różnych algorytmów diagnostycznych, w tym również tych stosowanych w metodach „wirtualnej oceny histologicznej” (*virtual histology*).

17.2.2. Optyczna koherentna tomografia

Optyczna koherentna tomografia jest metodą obrazowania wewnątrznaczyniowego za pomocą promieni świetlnych, która zapewnia większą rozdzielczość przestrzenną niż IVUS (15 μm vs. 150 μm). Idealnie nadaje się ona do wykrywania struktur znajdujących się w świetle naczynia. Można również określać w ten sposób skład blaszek miażdżycowych, w tym obecność jąder lipidowych i skrzeplin w świetle naczynia [707]. Warto zauważyć, że jest to jedyna metoda pozwalająca na dokładne pomiary grubości otoczki włóknistej i wykrywanie jej nawet niewielkich uszkodzeń [707, 708]. Wczesna stadia waskulopatii alloprzeszczepu serca są często nieme angiograficznie, ale mogą zostać uwidocznione za pomocą OCT lub IVUS i wiążą się z istotnymi implikacjami prognostycznymi [708]. Obrazowanie za pomocą OCT wymaga całkowitego usunięcia krwi ze światła naczynia, a penetracja ściany naczyniowej jest ograniczona, co powoduje, że metoda nie pozwala na pełną ocenę nasilenia zmian miażdżycowych. Po implantacji stentu OCT jest dokładniejsza niż IVUS jako metoda wykrywania subtelnego szczegółów morfologicznych, w tym niedostatecznego przylegania stentu, obecności rezydualnej skrzepliny, wypadnięcia blaszki i rezydualnych rozwarstwień, chociaż kliniczne znaczenie tych zmian musi dopiero zostać ustalone [709, 710]. W prospektywnych badaniach obserwacyjnych OCT okazała się dokładniejsza niż IVUS pod względem oceny grubości neointimy, przylegania rozpórek stentu oraz pokrycia stentu neointimą. Te parametry są ważnymi zastępczymi wskaźnikami skuteczności oraz bezpieczeństwa DES i często wykorzystuje się je do porównywania nowych DES. Z niedawno przeprowadzonego retrospektywnego badania obserwacyjnego wynika, że stentowanie pod kontrolą OCT może się wiązać z poprawą klinicznych wyników leczenia [711]. Ze względu na bardzo dużą rozdzielczość OCT jest wykorzystywana do określania mechanizmów niepowodzenia terapii za pomocą stentu, w tym restenozy i zakrzepicy w stencie [516]. Można również charakteryzować w ten sposób neointimą wewnątrz stentu, w tym wykrywać zmiany neomiażdżycowe, które stanowią potencjalne ogniwo łączące restenozę w stencie z zakrzepicą w stencie [516, 712]. W celu określenia klinicznej wartości OCT należy przeprowadzić dalsze badania.

17.2.3. Ocena cząstkowej rezerwy przepływu na podstawie pomiarów ciśnienia

Ocena FFR jest obecnie standardowym postępowaniem w celu czynnościowej oceny stopnia ciężkości zwężenia [713]. Metody obrazowe dostarczają przydatnych informacji (minimalne pole powierzchni przekroju poprzecznego światła naczynia), natomiast pomiary FFR umożliwiają ocenę (patofizjologiczną). Początkowe badania wskazywały, że wartość progowa 0,75 pozwala wiarygodnie identyfikować zmiany wywołujące niedokrwienie, ale później powszechną akceptację uzyskało kryterium 0,80, którego rolę w praktyce klinicznej zweryfikowano w badaniach z oceną klinicznych wyników leczenia. Ocena FFR jest cenna u pacjentów poddawanych diagnostycznej koronarografii bez wcześniejszych nieinwazyjnych badań czynnościowych w przypadku obecności granicznych zmian, a także u osób z chorobą wielonaczyniową. Słuszność koncepcji unikania niepotrzebnego leczenia zmian, które nie są istotne hemodynamicznie, wykazano w badaniach DEFER i *Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation* (FAME) [50, 51]. Później w badaniu FAME II

wykazano, że u pacjentów ze stabilną CAD wykonywanie PCI z użyciem DES w zależności od wyników pomiarów FFR wiązało się z rzadszą potrzebą pilnych rewaskularyzacji w porównaniu z leczeniem zachowawczym [54]. Ocena FFR wymaga maksymalnego i stabilnego przekrwienia (zwykle uzyskuje się je poprzez dożylną podanie adenozyliny), ale w celu uproszczenia badań i ułatwienia większego upowszechnienia oceny (patofizjologicznej) zaproponowano nowe metody i wskaźniki, w tym rozkurczową ocenę gradientu ciśnienia (*instantaneous wave-free ratio*), które nie opierają się na koncepcji maksymalnego przekrwienia. W celu potwierdzenia wartości tych nowych wskaźników podczas podejmowania decyzji klinicznych potrzebne będą dalsze badania [714]. Oceny FFR można również dokonywać w całym łożysku wieńcowym na podstawie informacji anatomicznych dostarczonych przez wielowarstwową CT [715, 716]. Mimo że takie podejście jest atrakcyjne ze względu na jego nieinwazyjny charakter, ocena FFR na podstawie CT wymaga dalszej weryfikacji klinicznej, zanim stosowanie tej metody w praktyce będzie można uznać za uzasadnione.

Zalecenia dotyczące wartości klinicznej wewnątrz-wieńcowych metod diagnostycznych

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
Pomiary FFR w celu wykrywania hemodynamicznie istotnych zmian w tętnicach wieńcowych u stabilnych pacjentów, jeżeli dane na temat niedokrwienia nie są dostępne	I	A	[50, 51, 713]
PCI w zależności od wyników pomiarów FFR u pacjentów z chorobą wielonaczyniową	Ila	B	[54]
IVUS u wybranych pacjentów w celu optymalizacji implantacji stentu	Ila	B	[702, 703, 706]
IVUS w celu oceny stopnia ciężkości zmian w niezabezpieczonym pniu lewej tętnicy wieńcowej i optymalizacji ich leczenia	Ila	B	[705]
IVUS lub OCT w celu oceny mechanizmów niepowodzenia leczenia za pomocą stentu	Ila	C	
OCT u wybranych pacjentów w celu optymalizacji implantacji stentu	Ilb	C	

FFR — cząstkowa rezerwa przepływu; IVUS — ultrasonografia wewnątrz-naczyniowa; OCT — optyczna koherentna tomografia; PCI — przeszskórna interwencja wieńcowa

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

17.3. SZCZEGÓLNE PODTYPY ZMIAN

17.3.1. Zwężenie w obrębie rozwidlenia

Zwężenia tętnic wieńcowych umiejscowione w obrębie ich rozwidleń są częste i stanowią przedmiot 10–15% wszystkich interwencji wieńcowych [717]. Zwężenie w obrębie rozwidlenia definiuje się jako zwężenie głównej gałęzi w miejscu odejścia bocznej gałęzi, ze zmianami lub bez zmian obejmujących ujście gałęzi bocznej. Zmiany w obrębie rozwidlenia najlepiej jest opisywać, posługując się klasyfikacją Mediny, która obejmuje 3 elementy składowe układu naczyń w miejscu rozwidlenia: główną gałąź proksymalnie od rozwidlenia, główną gałąź dystalnie od rozwidlenia i boczną gałąź, z wartością binarną (1 lub 0) w zależności od tego, czy każdy z tych segmentów jest zajęty, czy też nie [29].

Leczenie zwężeń w obrębie rozwidlenia za pomocą PCI jest trudne technicznie ze względu na wiele czynników, w tym zmienność anatomiczną zależną od miejsca rozwidlenia, nasilenie i morfologię blaszek miażdżycowych, kąt rozwidlenia oraz średnicę gałęzi [718–724]. Ponadto anatomia rozwidlenia może ulegać dynamicznym zmianom podczas PCI, jeżeli przemieszczenie lub rozwarstwienie blaszki spowoduje zamknięcie bocznej gałęzi, co wymaga zmodyfikowania wybranej strategii terapii inwazyjnej [720].

Mimo licznych prób stosowania wielu różnych technik stentowania (stentowanie w kształcie litery T lub w kształcie litery V, technika *crush* i jej modyfikacje, technika *culotte* itd.) dotychczas nie ustalono optymalnej metody dla każdej anatomicznej podgrupy tych zmian. Do zmiennych, które należy uwzględnić, należą: rozkład zmian miażdżycowych, wielkość każdego naczynia (gałęzi głównej i bocznej) oraz zaopatrywanych przez nie obszarów, a także kąt rozwidlenia. Wszczepienie stentu tylko do głównego naczynia, połączone z doraźną angioplastyką

i stentowaniem bądź samą angioplastyką odgałęzienia, wydaje się preferowane w porównaniu z rutynowym stentowaniem obu naczyń [725, 726], choć w niektórych badaniach uzyskano podobne lub lepsze wyniki poprzez zastosowanie określonych strategii złożonego stentowania [727–732]. Dane z pomiarów FFR w bocznych odgałęzieniach wskazują na to, że koronarografia powoduje zawyżenie czynnościowej ciężkości zwężenia bocznego odgałęzienia. Jeżeli konieczna jest implantacja dwóch stentów, zaleca się ich ostateczne rozprężenie z jednoczesnym użyciem dwóch balonów (technika *kissing balloon*), chociaż nie ma przewagi tej metody nad zastosowaniem tylko jednego stentu [733, 734]. Kilka stentów zaprojektowanych specjalnie do leczenia zmian w obrębie rozwidlenia było przedmiotem dokładnej oceny, która wykazała dobre wyniki angiograficzne i kliniczne, zwłaszcza w przypadku wielkości bocznej gałęzi powyżej 2,5 mm.

Zabiegi PCI w obrębie rozwidlenia pnia lewej tętnicy wieńcowej

Istotną chorobę pnia lewej tętnicy wieńcowej niezabezpieczonego pomostem stwierdza się u 5–7% pacjentów poddawanych koronarografii. W przypadku zmian w obrębie rozwidlenia i zwężeń pnia lewej tętnicy wieńcowej preferowane są DES, ale należy zwracać szczególną uwagę na dobranie stentu właściwej wielkości oraz jego odpowiednie wprowadzenie i rozprężenie. PCI w obrębie rozwidlenia pnia lewej tętnicy wieńcowej niezabezpieczonego pomostem jest trudnym zabiegiem przezskórnym, którego długoterminowe wyniki kliniczne są gorsze niż korzystne wyniki uzyskiwane w przypadku zmian umiejscowionych w odejściu lub środkowej części pnia lewej tętnicy wieńcowej [735, 736]. Nie ma zbyt wielu systematycznych danych, które przemawiałyby za stosowaniem określonych technik stentowania zmian w obrębie rozwidlenia pnia lewej tętnicy wieńcowej [737].

17.3.2. Przewlekłe całkowite zamknięcie tętnicy wieńcowej

Przewlekłe całkowite zamknięcie tętnicy wieńcowej definiuje się jako całkowite zamknięcie naczynia z przepływem TIMI 0 w niedrożnym segmencie, którego czas trwania ocenia się na co najmniej 3 miesiące [738]. W serii badań kolejnych pacjentów poddawanych koronarografii, u których wcześniej nie wykonywano CABG i w ostatnim czasie nie wystąpił u nich MI, całkowite zamknięcie naczynia stwierdzono w 25% przypadków [739]. U chorych z przewlekłym całkowitym zamknięciem PCI wykonywano rzadziej niż u osób bez przewlekłego całkowitego zamknięcia (11% vs. 36%; $p < 0,0001$), natomiast częściej kierowano ich na CABG lub stosowano leczenie zachowawcze [739].

Terapię przewlekłego całkowitego zamknięcia tętnicy wieńcowej można rozważać w przypadku występowania objawów lub obiektywnych cech żywotności/niedokrwienia w obszarze zaopatrywanym przez zamknięte naczynie. Bio-

racę pod uwagę zwykle dużą objętość środka kontrastowego podawanego podczas zabiegu, należy rozważyć potencjalne długoterminowe ryzyko związane z ekspozycją na promieniowanie, a także ryzyko nefropatii wywołanej przez środek kontrastowy. W leczeniu przewlekłych zamknięć nie zaleca się wykonywania PCI *ad hoc*. Wyniki badań obserwacyjnych wskazują, że skuteczna rewaskularyzacja przewlekłe zamkniętych naczyń wiąże się z długoterminową poprawą przeżywalności w porównaniu z niepowodzeniem rewaskularyzacji [740–744]. Po skutecznym udrożnieniu przewlekłe zamkniętej tętnicy obserwowano również większe zmniejszenie dławicy i poprawę stanu czynnościowego [745]. W przeprowadzonej *post hoc* analizie 4-letnich wyników badania SYNTAX obecność całkowitego przewlekłego zamknięcia była najsilniejszym niezależnym wskaźnikiem predykcyjnym niepełnej rewaskularyzacji (46,6% w grupie PCI) i niekorzystnie wpływała na kliniczne wyniki leczenia, w tym śmiertelność [594].

W przypadku przewlekłego zamknięcia naczynia częstość powodzenia PCI jest mniejsza niż w terapii innych zmian, natomiast częstość występowania powikłań jest podobna [746, 747]. W metaanalizie 13 badań obejmujących 7288 pacjentów rekanalizacja powiodła się w 69% przypadków (zakres od 51% do 74%) [743]. Częstość powodzenia zabiegów zależy w znacznym stopniu od umiejętności operatora, doświadczenia w stosowaniu określonych technik zabiegowych, a także dostępności odpowiedniego sprzętu (wyspecjalizowane prowadniki i cewniki lub bardzo niskoprofilowe balony do udrażniania przewlekłe całkowicie zamkniętych naczyń). Obustronna angiografia i obrazowanie za pomocą IVUS mogą być bardzo pomocne, podobnie jak specjalne techniki, takie jak zakotwiczenie prowadnika, różne dostępy wsteczne oraz szczególne techniki manipulacji prowadnikami, w tym stosowanie prowadników równoległych lub zakotwiczonych [748]. Dostęp wsteczny przez naczynia krążenia obocznego stwarza dodatkowe możliwości, kiedy nie powiedzie się sforsowanie zamknięcia normalną drogą, zwłaszcza w przypadku niedrożności prawej tętnicy wieńcowej lub LAD [749]. Zasadniczo rzecz ujmując, ta technika nie jest traktowana jako leczenie pierwszego rzutu i rezerwuje się ją dla przypadków, w których wcześniejsze próby nie powiodły się. Łączna skuteczność przy użyciu dostępu wstecznego w wielośrodowym rejestrze obejmującym 175 pacjentów wyniosła 83,4% [750].

W ostatnio opublikowanych przeglądach systematycznych oraz jednej RCT z długim czasem obserwacji kliniczne wyniki stosowania DES były lepsze niż rezultaty stosowania BMS, głównie ze względu na rzadszą potrzebę ponownej rewaskularyzacji [751–754].

17.3.3. Zmiany ostialne

Zmianę ostialną definiuje się jako zmianę znajdującą się w odległości do 3 mm od odejścia naczynia. W zależności od umiejscowienia takie zmiany klasyfikuje się jako aortalno-ostialne (*aorto-ostial*), w miejscu odejścia tętnicy wieńcowej lub pomostu od aorty), nieaortalno-ostialne (*non-aorto-ostial*),

Zalecenia dotyczące leczenia określonych podtypów zmian

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
W przypadku PCI dotyczących zmian ostialnych należy rozważyć DES	IIa	B	[769–772]
W przypadku PCI dotyczących zmian w obrębie rozwidlenia preferowanym leczeniem powinna być implantacja stentu tylko do głównego naczynia, a następnie warunkowa angioplastyka balonowa ze stentowaniem lub bez stentowania gałęzi bocznej	IIa	A	[725–731]
Przezkórną rekanalizację CTO należy rozważyć u pacjentów, u których można oczekiwać zmniejszenia niedokrwienia w zaopatrywanym obszarze mięśnia sercowego i/lub złagodzenia dławicy	IIa	B	[740–743, 745]
Wsteczną rekanalizację CTO można rozważyć, kiedy zawiodła próba rekanalizacji przez odcinek naczynia proksymalny do CTO lub jako metodę pierwszego rzutu u wybranych pacjentów	IIb	C	

CTO — przewlekle całkowite zamknięcie; DES — stent uwalniający lek; PCI — przezkórna interwencja wieńcowa

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

tj. w miejscu odejścia LAD lub LCx, lub obejmujące odejście innej gałęzi tętnicy wieńcowej (*branch-ostial*) [755]. Zmiany ostialne w tętnicach wieńcowych często nie są przejawem miażdżycy tych tętnic, ale wynikają z zapalenia aorty lub ekspozycji na promieniowanie [756–758].

Zmiany ostialne uważa się zwykle za zwłókniałe, zwapniałe i stosunkowo sztywne [759, 760]. Zwężenia w miejscu odejścia tętnicy wieńcowej od aorty są odporne na rozszerzenie i podatne na zjawisko powrotu do początkowego kształtu (*recoil*) ze względu na większą grubość tkanki mięśniowej i elastycznej ściany aorty [755]. Użycie stentów wieńcowych, a zwłaszcza DES, umożliwiło poprawę skuteczności i bezpieczeństwa zabiegów dotyczących tych zmian.

W przypadku zmian obejmujących odejście tętnicy wieńcowej niezbędna jest dodatkowa ocena i ostrożność, zanim przeprowadzi się PCI [755]:

- W przypadku zmian w miejscu odejścia tętnicy wieńcowej od aorty nie może występować skurcz tętnicy wieńcowej.

- W przypadku ostialnego zwężenia LAD lub LCx należy zdecydować, czy podjąć próbę dokładnego umieszczenia stentu w miejscu odejścia tętnicy, czy też lepsze będzie stentowanie przez ujście LCx lub LAD do pnia lewej tętnicy wieńcowej. Pomocna może być ocena zmiany z wykorzystaniem IVUS, zwłaszcza w przypadku ostialnego zwężenia pnia lewej tętnicy wieńcowej, w tym ocena nasilenia zwapnień, potrzeby zastosowania dodatkowych urządzeń, a także ocena rozprężenia stentu. Pomiar FFR mogą być przydatne w ocenie angiograficznie granicznych zwężeń w miejscu odejścia tętnicy wieńcowej od aorty lub odejścia gałęzi tętnicy wieńcowej [761], ale należy uważać, aby unikać zaklinowania cewnika prowadzącego, a także podawać adenozyne dożylnie, a nie dowieńcowo.

W przypadku zmian w miejscu odejścia tętnicy wieńcowej od aorty ważny jest właściwy wybór cewnika prowadzącego, aby można było uniknąć głębokiej intubacji i upośledzenia przepływu wieńcowego.

W przypadku bardzo zwapniałych, sztywnych zmian ostialnych przydatne może być wstępne przygotowanie i zmniejszenie zmiany za pomocą aterektomii rotacyjnej oraz specjalnych balonów tnących lub nacinających [762–765].

W leczeniu zmian ostialnych rutynowo stosuje się DES. Umieszczenie stentu dokładnie w odejściu tętnicy wieńcowej może być trudne technicznie, dlatego też opisano specjalne metody umożliwiające uzyskanie optymalnego położenia stentu [766–768].

Leczenie restenozy i zmian w pomostach z żyły odpiszczelowej opisano w rozdziale 14.

18. Farmakoterapia przeciwkrzepliwa

Wybór, rozpoczęcie, łączenie i czas trwania leczenia przeciwkrzepliowego w związku z rewaskularyzacją mięśnia sercowego zależą od sytuacji klinicznej (stabilna CAD, NSTEMI-ACS, STEMI), a także pilności oraz sposobu terapii (PCI lub CABG). W celu maksymalizacji skuteczności leczenia oraz zmniejszenia ryzyka krwawień należy dokonywać indywidualnej oceny ryzyka niedokrwienia i krwawienia.

18.1. PRZEZSKÓRNA INTERWENCJA WIĘNCOWA W STABILNEJ CAD

18.1.1. Doustne leczenie przeciwplatekcyjne

Podwójne leczenie przeciwplatekcyjne obejmuje podawanie kwasu acetylosalicylowego (ASA) w dawce nasycającej 150–300 mg doustnie (lub 80–150 mg dożylnie), a następnie 75–100 mg/d. doustnie u wszystkich pacjentów, w połączeniu z kłopidogrelem w dawce nasycającej 300–600 mg, a następnie 75 mg dziennie [773–775]. ASA działa poprzez nieodwracalne hamowanie płytkowej cyklooksigenazy typu 1, które jest całkowite w trakcie długotrwałego stosowania dawki ≥ 75 mg/d. W przeciwieństwie do działania przeciwplatekcyjnego, działania uboczne

ASA w przewodzie pokarmowym nasilają się wraz ze wzrostem dawki. Wydaje się, że optymalny stosunek korzyści do ryzyka uzyskuje się, stosując ASA w dawce 75–150 mg/d. [774, 776].

Nie ma dowodów na korzyści z systematycznego podawania dawki nasycającej kłopidogrelu przed diagnostyczną koronarografią w stabilnej CAD [777]. Dawkę nasycającą wynoszącą 600 mg lub więcej zaleca się u pacjentów, u których ma zostać przeprowadzona planowa PCI, jeżeli znana jest anatomia zmian w tętnicach wieńcowych. Stosowanie większej dawki podtrzymującej (150 mg) zaproponowano u osób z grupy dużego ryzyka zakrzepowego (np. cukrzyca, ponowny MI, po wczesnej lub późnej zakrzepicy w stencie, zmiany złożone, a także w sytuacjach stwarzających zagrożenie dla życia w przypadku zamknięcia tętnicy), ale nie ma badań, w których wykazano by krótko- lub długoterminowe korzyści ze stosowania dawki podtrzymującej 150 mg/d. W szczególności w badaniu *Gauging Responsiveness with A VerifyNow Assay: Impact on Thrombosis And Safety (GRAVITAS)* nie udało się wykazać korzyści z podwojenia dawki podtrzymującej kłopidogrelu u chorych, których uznano za niereagujących na standardową terapię [778].

Zaleca się dożywotnie leczenie jednym lekiem przeciwplateletowym. Należy instruować pacjentów, aby po stentowaniu nie przerywali przedwcześnie doustnego leczenia przeciwplateletowego ze względu na ryzyko zakrzepicy w stencie i MI [774, 779]. Dane z rejestru *Patterns of Non-Adherence to Anti-Platelet Regimens in Stented Patients (PARIS)* wskazują, że występowanie incydentów sercowych po przerwaniu DAPT zależy od okoliczności klinicznych i powodu przerwania terapii, a z czasem ryzyko wystąpienia incydentu ulega zmniejszeniu [648]. Połowa przypadków przerwania leczenia w ciągu 2 lat od stentowania wynikała z zalecenia lekarza i nie wiązała się z żadnymi zdarzeniami niepożądanymi. Przerwanie terapii z powodu krwawienia lub nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjenta odpowiadało za 14% przypadków przerwania leczenia i wiązało się ze znacznie zwiększonym ryzykiem MACE, chociaż ta zależność ulegała znacznemu osłabieniu po upływie 30 dni. Mimo że łączny udział przerwania DAPT w ryzyku sercowym był mały — co podważa aktualne poglądy na temat przedłużania leczenia przeciwplateletowego u poza tym stabilnych pacjentów po PCI — te wyniki podkreślają potrzebę edukacji chorych.

18.1.2. Dożylne leczenie przeciwplatetowe

W niedawno przeprowadzonych próbach klinicznych nie wykazano dodatkowych korzyści ze stosowania inhibitorów GP IIb/IIIa po podaniu dawki nasycającej 600 mg kłopidogrelu [780–782]. Doświadczenie o charakterze kazuistycznym wskazuje jednak, że inhibitory GP IIb/IIIa mogą być korzystne jako leki ratunkowe (*bailout*) w sytuacjach „awaryjnych” (wytworzenie się skrzepiny podczas zabiegu, wolny przepływ, zagrażające zamknięcie naczynia) [86]. Stosowanie kangreloru omówiono w rozdziale 18.4.2.

18.1.3. Leczenie przeciwzakrzepowe

W badaniu *Randomized Evaluation in Percutaneous Coronary Intervention Linking Angiomax to Reduced Clinical Events-2 (REPLACE-2)* wykazano, że w przypadku PCI w stabilnej CAD wyniki stosowania biwalirudyny w połączeniu z warunkowym leczeniem inhibitorem GP IIb/IIIa są podobne do rezultatów stosowania heparyny niefrakcjonowanej (UFH) w połączeniu z planowym podawaniem inhibitora GP IIb/IIIa [783]. Później w badaniu *Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen—Rapid Early Action for Coronary Treatment 3 (ISAR-REACT 3)*, przeprowadzonym u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej kłopidogrel, wykazano podobne kliniczne wyniki leczenia netto (tj. uwzględniające zarówno incydenty niedokrwienne, jak i krwawienia) za pomocą biwalirudyny i UFH [784], ale dawka UFH była większa (140 j./kg) niż zalecana, co doprowadziło do wzrostu częstości występowania poważnych krwawień wśród chorych leczonych preferencyjnie z dostępu udowego. Biorąc pod uwagę wyniki dotyczące głównego punktu końcowego i trend w kierunku mniejszego ryzyka MI, leczenie przeciwzakrzepowe za pomocą UFH w postaci dożylnego bolusa 70–100 j./kg pozostaje standardową terapią przeciwzakrzepową w przypadku planowych PCI. Wśród pacjentów poddawanych PCI, u których wyniki oznaczeń biomarkerów były negatywne, stosowanie biwalirudyny wiązało się ze zmniejszeniem częstości występowania krwawień bez wpływu na śmiertelność, a więc lek ten można rozważać u osób z grupy dużego ryzyka krwawień [785].

W badaniu *Safety and Efficacy of Intravenous Enoxaparin in Elective Percutaneous Coronary Intervention Randomized Evaluation (STEEPLE)* wykazano mniejszą częstość występowania krwawień w grupach otrzymujących enoksaparynę dożylnie (0,5 mg/kg; $p = 0,01$; 0,75 mg/kg; $p = 0,05$) oraz o 57% mniejsze ryzyko poważnego krwawienia ($p < 0,01$ dla obu dawek) w porównaniu z UFH przy podobnej skuteczności leczenia [786]. Istotną korzyść w odniesieniu do głównego punktu końcowego stwierdzono jednak tylko w grupie przyjmującej mniejszą dawkę enoksaparyny, w której badanie przerwano przedwcześnie ze względu na nieistotny trend w kierunku wzrostu śmiertelności, który nie korelował z incydentami niedokrwinnymi i nie potwierdził się po roku obserwacji [787]. W niedawno przeprowadzonej metaanalizie potwierdzono korzystny profil bezpieczeństwa enoksaparyny [788].

18.2. OSTRY ZESPÓŁ WIĘNCOWY BEZ UNIESIENIA ODCINKA ST

Duże ryzyko niekorzystnych następstw niedokrwienia wiąże się z dynamicznymi zmianami odcinka ST i stężenia troponiny (główne wskaźniki ryzyka), a także cukrzyca, wynikiem > 140 punktów w skali GRACE, LVEF $< 40\%$, kliresem kreatyniny < 60 ml/min, niedawną PCI i dławicą pozawałową (drugorzędowe wskaźniki ryzyka) [180]. Ryzyko krwawienia

Zalecenia dotyczące leczenia przeciwkrzepliwego u pacjentów ze stabilną CAD poddawanych PCI

Zalecenia dotyczące PCI	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
Wcześniejsze leczenie przeciwplatekcyjne			
Podanie 600 mg kłopidogelu, najlepiej na 2 h lub więcej przed zabiegiem, zaleca się u pacjentów poddawanych planowej PCI, kiedy znana jest anatomia zmian w tętnicach wieńcowych i podjęto decyzję o wykonaniu PCI	I	A	[789–792]
Wcześniejsze podanie kłopidogrelu można rozważyć u pacjentów z dużym prawdopodobieństwem istotnej choroby wieńcowej	IIb	C	
U pacjentów stosujących dawkę podtrzymującą 75 mg kłopidogrelu można rozważyć podanie nowej dawki nasycającej wynoszącej 600 mg lub więcej, kiedy potwierdzono wskazania do PCI	IIb	C	
Leczenie przeciwplatekcyjne podczas PCI			
Stosowanie ASA jest wskazane przed planowym stentowaniem	I	B	[776, 793, 794]
U pacjentów nieotrzymujących uprzednio ASA zaleca się dawkę nasycającą 150–300 mg (lub 80–150 mg dożylnie)	I	C	
U pacjentów poddawanych planowemu stentowaniu zaleca się kłopidogrel (dawka nasycająca 600 mg lub więcej, dawka podtrzymująca 75 mg dziennie)	I	A	[795–798]
Stosowanie inhibitorów glikoproteiny IIb/IIIa należy rozważać tylko w ramach leczenia ratunkowego	IIa	C	
Leczenie przeciwplatekcyjne po stentowaniu			
DAPT jest wskazane przez co najmniej miesiąc po wszczepieniu BMS	I	A	[791, 799–801]
DAPT jest wskazane przez 6 miesięcy po wszczepieniu DES	I	B	[799, 802, 803]
Krótszy okres DAPT (< 6 miesięcy) można rozważyć po wszczepieniu DES u pacjentów z grupy dużego ryzyka krwawienia	IIb	A	[804, 805]
Zaleca się dożywotnie stosowanie jednego leku przeciwplatekcyjnego, zwykle ASA	I	A	[776, 794]
Zaleca się informowanie pacjentów o znaczeniu przestrzegania wytycznych dotyczących leczenia przeciwplatekcyjnego	I	C	
DAPT może być stosowane dłużej niż przez 6 miesięcy u pacjentów z grupy dużego ryzyka niedokrwienia i małego ryzyka krwawienia	IIb	C	
Leczenie przeciwzakrzepowe			
heparyna niefrakcjonowana 70–100 j./kg	I	B	[806]
biwalirudyna (bolus 0,75 mg/kg, a następnie 1,75 mg/kg/h przez okres do 4 h po zabiegu) w przypadku małopłytkowości wywołanej przez heparynę	I	C	
biwalirudyna (bolus 0,75 mg/kg, a następnie 1,75 mg/kg/h podczas zabiegu) u pacjentów z grupy dużego ryzyka krwawienia	IIa	A	[783–785]
enoksaparyna 0,5 mg/kg dożylnie	IIa	B	[786, 788, 807]

ASA — kwas acetylosalicylowy; BMS — niepowlekany stent metalowy; DAPT — podwójne leczenie przeciwplatekcyjne; DES — stent uwalnający lek; PCI — przeszskórna interwencja wieńcowa

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

można oceniać za pomocą skal ryzyka, które mogą pozostać aktualne mimo częstszego wykonywania PCI z dostępu przez tętnicę promieniową [808, 809].

18.2.1. Doustne leczenie przeciwplatekcyjne

Podwójne leczenie przeciwplatekcyjne obejmuje podawanie ASA w dawce nasycającej 150–300 mg doustnie (lub 80–150 mg dożylnie), a następnie 75–100 mg/d. doustnie, w połączeniu z antagonistą receptora P2Y₁₂, co zostało omówione dalej [774].

Prasugrel i tikagrelor

Prasugrel (dawka nasycająca 60 mg, dawka podtrzymująca 10 mg dziennie) jest prolekiem blokującym nieodwracalnie receptor płytkowy P2Y₁₂, który wywiera szybsze i silniejsze działanie hamujące czynność płytek. Prasugrel porównano z dawką nasycającą 300 mg kłopidogrelu — podawanie obu leków rozpoczynano w pracowni cewnikowania serca po diagnostycznej koronarografii u pacjentów, którzy wcześniej nie byli leczeni pochodnymi tienopirydyny — w badaniu *Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by*

Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel–Thrombolysis in Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38), stwierdzając korzystny wpływ prasugrelu na występowanie złożonego niedokrwienego punktu końcowego [518]. Do tego badania nie włączano pacjentów z NSTEMI-ACS leczonych zachowawczo. Ponowne incydenty sercowo-naczyniowe występowały rzadziej u osób leczonych prasugrelem (9,3% vs. 11,2%; RRR 0,82; 95% CI 0,73–0,93; $p = 0,002$), co wynikało głównie z istotnie mniejszego ryzyka MI (7,1% vs. 9,2%; RRR 23,9%; 95% CI 12,7–33,7; $p < 0,001$). Ciężkie powikłania krwotoczne były częstsze w grupie prasugrelu niż w grupie kłopidogrelu (poważne krwawienia wg definicji z badania TIMI niezwiązane z CABG: 2,4% vs. 1,8%; HR 1,32; 95% CI 1,03–1,68; $p = 0,03$), co wynikało głównie ze wzrostu częstości występowania samoistnych krwawień (1,6% vs. 1,1%; HR 1,51; 95% CI 1,09–2,08; $p = 0,01$), ale również krwawień zakończonych zgonem (0,4% vs. 0,1%; HR 4,19; 95% CI 1,58–11,11; $p = 0,002$). Częstość występowania krwawień była również zwiększona wśród osób leczonych prasugrelem, których skierowano na wczesne CABG. Wyłączając chorych z większym ryzykiem krwawienia, prasugrel przynosi istotne korzyści w porównaniu z kłopidogrelem pod względem występowania incydentów sercowo-naczyniowych (HR 0,74; 95% CI 0,66–0,84; $p < 0,001$) bez istotnego wzrostu częstości występowania poważnych krwawień (HR 1,24; 95% CI 0,91–1,69; $p = 0,17$) [518]. Szczególnie duże korzyści w porównaniu z kłopidogrelem, bez istotnego wzrostu ryzyka krwawień, prasugrel przynosi u osób z cukrzycą i ACS [337]. Zastosowanie prasugrelu należy rozważyć u chorych z zakrzepicą w stencie, która wystąpiła mimo przestrzegania zaleceń dotyczących terapii kłopidogrelem [810]. Prasugrel jest przeciwwskazany u pacjentów po przebytych udarze mózgu lub TIA. Leczenia prasugrelem zasadniczo nie zaleca się u osób w wieku 75 lat lub starszych. Jeżeli po uważnej ocenie indywidualnego stosunku korzyści do ryzyka przez lekarza terapia prasugrelem zostanie uznana za konieczną u pacjentów w wieku ≥ 75 lat lub z małą masą ciała (< 60 kg), to wtedy po podaniu dawki nasycającej 60 mg należy zastosować mniejszą dawkę podtrzymującą wynoszącą 5 mg.

Alternatywnie można stosować tikagrelor (dawka nasycająca 180 mg, dawka podtrzymująca 90 mg 2 razy dziennie), lek będący pochodną cyklopentylotriazolopirymidyny, który jest doustnym, odwracalnie wiążącym się inhibitorem receptora P2Y₁₂ o czasie półtrwania w osoczu wynoszącym 6–12 godzin [811]. W badaniu *Platelet Inhibition and Patient Outcomes* (PLATO) pacjentów z ACS przypisywano losowo — niezależnie od wcześniejszego podania lub niezastosowania dawki nasycającej kłopidogrelu oraz metody terapii (inwazyjna lub zachowawcza) — do leczenia tikagrelorem lub kłopidogrelem i wykazano istotnie lepsze wyniki stosowania tikagreloru pod względem częstości występowania złożonego niedokrwienego punktu końcowego (9,8% w grupie tikagreloru vs. 11,7% w grupie kłopidogrelu; HR 0,84; 95% CI 0,77–0,92;

$p < 0,001$) i śmiertelności (4,0% vs. 5,1%; HR 0,79; 95% CI 0,69–0,91; $p = 0,001$) [341]. U pacjentów z NSTEMI-ACS z grupy umiarkowanego i dużego ryzyka, u których wykonywano PCI, dopuszczalne było zaślepienie podanie dodatkowej dawki nasycającej 300 mg kłopidogrelu (łączna dawka nasycająca 600 mg) lub placebo po podaniu początkowej dawki nasycającej. Wśród osób z ostatecznym rozpoznaniem MI bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) częstość występowania głównego punktu końcowego była istotnie mniejsza w grupie tikagreloru niż w grupie kłopidogrelu (11,4% vs. 13,9%; HR 0,83; 95% CI 0,73–0,94), w przeciwieństwie do pacjentów z ostatecznym rozpoznaniem niestabilnej dławicy piersiowej (8,6% vs. 9,1%; HR 0,96; 95% CI 0,75–1,22). Częstość występowania poważnych krwawień wg definicji z badania TIMI niezwiązanych z CABG była podobna jak podczas stosowania prasugrelu w badaniu TRITON-TIMI 38 i większa w grupie tikagreloru niż w grupie kłopidogrelu (2,8% vs. 2,2%; HR 1,25; 95% CI 1,03–1,53; $p = 0,03$). Poważne krwawienia wg definicji z badania TIMI związane z CABG wystąpiły u 5,3% chorych z grupy tikagreloru i u 5,8% pacjentów z grupy kłopidogrelu. Nie stwierdzono różnicy w zakresie łącznej częstości występowania krwawień zakończonych zgonem (0,3% w obu grupach) mimo większej częstości występowania krwawień wewnątrzczaszkowych zakończonych zgonem w grupie tikagreloru (0,1% vs. 0,001%; $p = 0,02$). Stosowanie tikagreloru wiązało się ze zwiększoną częstością występowania zdarzeń niepożądanych, w tym duszności, większą częstością występowania pauz komorowych i bezobjawowym wzrostem stężeniem kwasu moczowego [180].

Kłopidogrel

Kłopidogrel jest prolekiem przekształcanym w aktywne metabolity na drodze dwuetapowej reakcji z udziałem enzymów cytochromu P450 (CYP450), co prowadzi do nieodwracalnej blokady receptora P2Y₁₂. W porównaniu z prasugrelem i tikagrelorem ten metabolizm jest przyczyną wolniejszego początku działania i większej zmienności dostępności biologicznej po doustnym podaniu leku. W badaniu *Clopidogrel and Aspirin Optimal Dose Usage to Reduce Recurrent Events–Seventh Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes 7* (CURRENT-OASIS 7) oceniano, czy stosowanie podwojonych dawek kłopidogrelu (dawka nasycająca 600 mg i dawka podtrzymująca 150 mg od 2. do 7. dnia, a następnie dawka podtrzymująca 75 mg dziennie) ma przewagę nad standardowym dawkowaniem kłopidogrelu (dawka nasycająca 300 mg, a następnie dawka podtrzymująca 75 mg dziennie) u pacjentów z ACS leczonych zachowawczo i inwazyjnie. W sumie stosowanie większych dawek nie było bardziej skuteczne niż konwencjonalne dawkowanie, ponieważ 30-dniowa częstość występowania złożonego punktu końcowego obejmującego zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, MI i udary mózgu była podobna (4,2% vs. 4,4%; HR 0,94; 95% CI 0,83–1,06; $p = 0,30$), natomiast wiązało

się z większą częstością występowania poważnych krwawień wg definicji z badania TIMI (1,7% vs. 1,3%; HR 1,26; 95% CI 1,03–1,54; $p = 0,03$) oraz częstszą potrzebą przetoczenia krwi (2,2% vs. 1,7%; HR 1,28; 95% CI 1,07–1,54; $p = 0,01$) [519]. Występowanie głównego punktu końcowego w ocenie skuteczności leczenia nie różniło się w zależności od dawki ASA (duża lub mała), podobnie jak występowanie punktu końcowego w ocenie bezpieczeństwa leczenia, którym były poważne krwawienia. Kiedy przeanalizowano wyniki w prospektywnie zdefiniowanej podgrupie 17 263 pacjentów z ACS, u których wykonano PCI, stosowanie podwojonych dawek kłopidogrelu wiązało się z mniejszą o 14% liczbą incydentów sercowo-naczyniowych (3,9% vs. 4,5%; HR 0,86; 95% CI 0,74–0,99; $p = 0,039$), ale wartość 'p' dla interakcji wyniosła 0,03 i nie spełniła prospektywnie przyjętego kryterium ($p < 0,01$), co spowodowało, że ten wynik nie był istotny statystycznie. Korzyść została więc formalnie ograniczona do o 32% mniejszego ryzyka zakrzepicy w stencie (1,6% vs. 2,3%; HR 0,69; 95% CI 0,56–0,87; $p < 0,001$) [812]. Poważne krwawienia występowały częściej w przypadku stosowania podwojonych dawek kłopidogrelu niż dawek standardowych (1,6% vs. 1,1%; HR 1,41; 95% CI 1,09–1,83; $p = 0,009$). Trudno jest oddzielnie ocenić wybraną strategię krótkotrwałego (tygodniowego) leczenia dawką 150 mg. Stosowanie dużej i małej dawki ASA nie różniło się pod względem częstości występowania głównego punktu końcowego w ocenie skuteczności leczenia (4,1% vs. 4,2%; HR 0,98; 95% CI 0,84–1,13; $p = 0,76$) ani punktu końcowego w ocenie bezpieczeństwa terapii, czyli poważnych krwawień (1,5% vs. 1,3%; HR 1,18; 95% CI 0,92–1,53; $p = 0,20$). Na podstawie tych wyników stosowanie zwiększonych dawek kłopidogrelu, czyli dawki nasycającej 600 mg oraz dawki podtrzymującej 150 mg w ciągu pierwszego tygodnia, można rozważać tylko wtedy, gdy prasugrel i tikagrelor nie są dostępne lub są przeciwwskazane.

18.2.2. Dożylnie leczenie przeciwplatekawe

W próbach klinicznych przeprowadzonych w epoce przed wprowadzeniem DAPT, w których oceniano stosowanie inhibitorów GP IIb/IIIa w odpowiednich dawkach u pacjentów poddawanych angioplastyce balonowej lub stentowaniu tętnic wieńcowych, wykazano mniejszą łączną częstość występowania incydentów niedokrwienych podczas leczenia inhibitorem GP IIb/IIIa w połączeniu z UFH w porównaniu ze stosowaniem samej UFH, a efekt ten wynikał głównie ze zmniejszenia częstości występowania MI [813]. W badaniu ISAR-REACT 2 ta korzyść — w ocenie 30-dniowej częstości występowania głównego punktu końcowego obejmującego zgon, MI i pilne ponowne rewaskularyzacje tego samego naczynia — utrzymała się mimo wcześniejszego podawania dawki nasycającej 600 mg kłopidogrelu u osób z NSTEMI (13,1% vs. 18,3%; RR 0,71; 95% CI 0,54–0,95; $p = 0,02$), ale nie w niestabilnej dławicy piersiowej bez wzrostu stężenia biomarkerów (4,6% vs. 4,6%; RR 0,99; 95% CI 0,56–1,76; $p = 0,98$) [814].

W badaniu ACUITY, w którym porównano podawanie samej bivalirudyny (z ratunkowym leczeniem inhibitorami GP IIb/IIIa w 7,4% przypadków) z UFH w połączeniu z inhibitorami GP II/IIIa, stwierdzono istotną korzyść ze stosowania bivalirudyny pod względem częstości występowania głównego złożonego punktu końcowego obejmującego powikłania niedokrwienne i krwotoczne w ciągu 30 dni (10,1% vs. 11,7%; RR 0,86; 95% CI 0,77–0,97; $p = 0,02$). Efekt ten wynikał ze zmniejszenia częstości występowania poważnych powikłań krwotocznych (3,0% vs. 5,7%; RR 0,53; 95% CI 0,43–0,65; $p < 0,001$) bez istotnego wzrostu częstości występowania powikłań niedokrwienych (7,8% vs. 7,3%; RR 1,08; 95% CI 0,93–1,24; $p = 0,32$) [815]. Ta korzyść ze stosowania bivalirudyny została stwierdzona niezależnie od tego, czy podawanie inhibitorów GP IIb/IIIa rozpoczynano przed interwencją, czy po interwencji wieńcowej, i utrzymała się ona w ciągu rocznej obserwacji [816]. W późniejszym badaniu ISAR-REACT 4 u pacjentów z NSTEMI poddawanych PCI nie stwierdzono istotnej korzyści ze stosowania UFH w połączeniu z abciximabem w porównaniu z samą bivalirudyną. Główny punkt końcowy, obejmujący zgon, ponowne MI, pilną ponowną rewaskularyzację tego samego naczynia i poważne krwawienia w ciągu 30 dni, wystąpił u 10,9% chorych z grupy leczonej heparyną i abciximabem oraz u 11,0% osób z grupy przyjmującej bivalirudynę (RR 0,99; 95% CI 0,74–1,32; $p = 0,94$) [817]. Stosowanie heparyny w połączeniu z abciximabem wiązało się jednak z istotnie większą częstością występowania poważnych krwawień niż stosowanie bivalirudyny (4,6% vs. 2,6%; RR 1,84; 95% CI 1,10–3,07; $p = 0,02$).

Rezultaty zgodne z wynikami badań ACUITY i ISAR-REACT 4 uzyskano też w badaniu EARLY-ACS, w którym nie potwierdzono korzyści z przyjmowania eptifibatidu przed interwencją wieńcową niezależnie od wcześniejszego podania lub niezastosowania kłopidogrelu (9,3% vs. 10,0%; OR 0,92; 95% CI 0,80–1,06; $p = 0,23$), natomiast leczenie eptifibatidem wiązało się z większym ryzykiem krwawień (częstość poważnych krwawień wg definicji z badania TIMI: 2,6% vs. 1,8%; OR 1,42; 95% CI 1,07–1,89; $p = 0,02$) [357].

W badaniu TRITON-TIMI 38 inhibitor GP IIb/IIIa zastosowano u 7414 pacjentów (54,5% całej badanej populacji), a zmniejszenie ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, MI lub udaru mózgu w grupie prasugrelu w porównaniu z grupą kłopidogrelu stwierdzono niezależnie od stosowania inhibitorów GP IIb/IIIa (chorzy leczeni inhibitorem GP IIb/IIIa: HR 0,76; 95% CI 0,64–0,90; osoby nieleczone inhibitorem GP IIb/IIIa: HR 0,78; 95% CI 0,63–0,97; $p = 0,83$ dla interakcji). Ryzyko poważnych i drobnych krwawień wg definicji z badania TIMI nie różniło się istotnie między grupami prasugrelu i kłopidogrelu niezależnie od tego, czy chorzy byli leczeni inhibitorem GP IIb/IIIa, czy też nie ($p = 0,19$ dla korelacji) [818].

Podsumowując, nie ma dowodów na dodatkowe korzyści z rutynowego stosowania inhibitorów GP IIb/IIIa przed in-

Zalecenia dotyczące leczenia przeciwkrzepliwego u pacjentów z NSTEMI-ACS poddawanych PCI

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
Leczenie przeciwplatekcyjne			
ASA zaleca się u wszystkich pacjentów bez przeciwwskazań w dawce nasycjącej 150–300 mg doustnie (lub 80–150 mg dożylnie), a następnie w dawce podtrzymującej 75–100 mg dziennie długoterminowo niezależnie od strategii leczenia	I	A	[774, 776, 794]
Inhibitor P2Y ₁₂ zaleca się przez 12 miesięcy w połączeniu z ASA, chyba że występują przeciwwskazania, takie jak nadmierne ryzyko krwawienia. Możliwości obejmują:	I	A	[337, 341, 825]
• prasugrel (dawka nasycjąca 60 mg, dawka podtrzymująca 10 mg dziennie) u pacjentów, u których znana jest anatomia zmian w tętnicach wieńcowych i planuje się wykonać PCI, jeżeli nie ma przeciwwskazań do stosowania tego leku	I	B	[337]
• tikagrelor (dawka nasycjąca 180 mg, dawka podtrzymująca 90 mg 2 razy dziennie) u pacjentów z grupy umiarkowanego lub dużego ryzyka incydentów niedokrwiennych, niezależnie od początkowej strategii leczenia, włącznie z osobami leczonymi uprzednio kłopidogrelem, jeżeli nie ma przeciwwskazań do stosowania tego leku	I	B	[341]
• kłopidogrel (dawka nasycjąca 600 mg, dawka podtrzymująca 75 mg dziennie) tylko wtedy, gdy prasugrel lub tikagrelor nie są dostępne lub są przeciwwskazane	I	B	[812, 825]
Stosowanie inhibitorów GP IIb/IIIa należy rozważać tylko w ramach leczenia ratunkowego lub w przypadku powikłań zakrzepowych	IIa	C	
Nie zaleca się wcześniejszego leczenia prasugrelem u pacjentów, u których nieznana jest anatomia zmian w tętnicach wieńcowych	III	B	[826]
Nie zaleca się wcześniejszego leczenia inhibitorami GP IIb/IIIa u pacjentów, u których nieznana jest anatomia zmian w tętnicach wieńcowych	III	A	[357, 815]
Leczenie przeciwzakrzepowe			
Leczenie przeciwzakrzepowe zaleca się u wszystkich pacjentów w połączeniu z terapią przeciwplatekową podczas PCI	I	A	[180]
Leczenie przeciwzakrzepowe wybiera się w zależności od ryzyka zarówno niedokrwienia, jak i krwawienia, a także charakterystyki skuteczności i bezpieczeństwa wybranego leku	I	C	
Biwalirudynę (bolus 0,75 mg/kg, a następnie 1,75 mg/kg/h przez okres do 4 h po zabiegu) zaleca się jako leczenie alternatywne dla UFH w połączeniu z inhibitorem GP IIb/IIIa podczas PCI	I	A	[815–817]
UFH zaleca się jako lek przeciwzakrzepowy podczas PCI, jeżeli pacjenci nie mogą otrzymywać biwalirudyny	I	C	
U pacjentów otrzymujących fondaparinux (2,5 mg dziennie podskórnie) zaleca się pojedynczy bolus UFH (85 j.m./kg lub 60 j.m./kg w przypadku jednoczesnego stosowania inhibitora GP IIb/IIIa) podczas PCI	I	B	[827]
Należy rozważyć enoksaparynę jako lek przeciwzakrzepowy podczas PCI u pacjentów leczonych uprzednio enoksaparyną podskórnie	IIa	B	[788]
Po zabiegu inwazyjnym należy rozważyć przerwanie leczenia przeciwzakrzepowego, chyba że jest ono wskazane z innego powodu	IIa	C	
Nie zaleca się zmiany UFH na LMWH lub odwrotnie	III	B	[820]

ASA — kwas acetylosalicylowy; GP IIb/IIIa — glikoproteina IIb/IIIa; LMWH — heparyna drobnocząsteczkowa; PCI — przeszłona interwencja wieńcowa; UFH — heparyna niefrakcjonowana

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

terwencją wieńcową u pacjentów z NSTEMI-ACS kierowanych na koronarografię.

18.2.3. Leczenie przeciwzakrzepowe

OGólnymi zasadami postępowania są: unikanie zastępowania jednego leku przeciwtrombinowego innym (z wyjąt-

kiem dołączania UFH do fondaparinuxu), zwłaszcza zamiana między UFH a heparyną drobnocząsteczkową (LMWH) [819, 820], oraz przerywanie podawania leków przeciwtrombinowych po PCI, z wyjątkiem określonych szczególnych sytuacji (np. tętniak LV i/lub skrzeplina w LV, przedłużone unieruchomienie, opóźnione usunięcie koszulki naczyniowej).

U pacjentów z ACS z grupy dużego ryzyka — na co wskazują dodatnie wyniki oznaczeń biomarkerów, zmiany odcinka ST lub wynik > 140 punktów w skali GRACE w połączeniu z zamierzoną strategią pilnego lub wczesnego leczenia inwazyjnego — zaleca się stosowanie biwalirudyny w połączeniu z warunkową terapią inhibitorem GP IIb/IIIa jako leczenie alternatywne dla UFH stosowanej w połączeniu z inhibitorem GP IIb/IIIa, zwłaszcza u pacjentów, u których ryzyko krwawienia jest duże. W badaniu ACUITY wykazano przewagę biwalirudyny nad UFH lub LMWH w połączeniu z inhibitorem GP IIb/IIIa, leczeniem o uprzednio wykazanej wyższości w stosunku do stosowania samej heparyny [815]. U osób z NSTEMI poddawanych PCI badanie ISAR-REACT 4 dostarczyło dodatkowych dowodów na korzyść biwalirudyny, która charakteryzowała się lepszym profilem bezpieczeństwa niż połączenie UFH i abciximabu. Stosowanie biwalirudyny pozostawia możliwość ratunkowego leczenia inhibitorem GP IIb/IIIa [817]. Wydaje się natomiast, że u pacjentów z grupy mniejszego ryzyka, którzy wcześniej otrzymują kłopidogrel, nie istnieje przewaga biwalirudyny nad heparyną [821]. Trzeba jednocześnie zauważyć, że większość dowodów przemawiających za biwalirudyną pochodzi z prób klinicznych, w których porównywanym leczeniem było połączenie UFH i inhibitora GP IIb/IIIa, a więc kombinacja, która nie jest już rutynowo stosowana.

U znacznej liczby chorych cewnikowanie serca zostanie przeprowadzone po pewnym okresie leczenia zachowawczego. Wielu z tych pacjentów będzie otrzymywać fondaparinux, będący pośrednim inhibitorem czynnika Xa, co jest zalecane w aktualnie obowiązujących wytycznych na podstawie wyników badania *Optimal Treatment Strategy for Interventions-5* (OASIS-5) [180, 822]. W tej próbie klinicznej łączna częstość występowania incydentów niedokrwiennych była podobna, natomiast częstość występowania ciężkich powikłań krwotocznych była istotnie mniejsza w grupie fondaparinuxu niż w grupie enoksaparyny. Te korzystne kliniczne wyniki leczenia netto obejmowały zmniejszenie częstości zgonów i udarów w obserwacji długoterminowej. Ze względu na większą częstość występowania zakrzepicy na cewniku wśród osób poddawanych PCI, u których stosuje się tylko fondaparinux, w celu zapobiegania powstawania skrzepin na cewniku konieczne jest dołączenie UFH podawanej dożylnie w pełnej dawce (85 j./kg) [823].

We wcześniejszych badaniach obejmujących pacjentów z ACS, u których stosowano głównie leczenie zachowawcze, wykazano przewagę enoksaparyny nad UFH [824]. W nowszych badaniach dotyczących PCI nie stwierdzono przewagi enoksaparyny nad UFH, gdy leczenie przeciwzakrzepowe stosowane przed randomizacją nie było zgodne z terapią ocenianą w badaniu, lub też kiedy po randomizacji pacjent przechodził z jednej do drugiej grupy leczenia przeciwzakrzepowego [819, 820]. Korzyści z przyjmowania enoksaparyny w porównaniu z UFH pod względem zmniejszania śmier-

telności i częstości występowania powikłań krwotocznych stwierdzono ostatnio w metaanalizie dotyczącej chorych z NSTEMI-ACS [788].

18.3. ZAWAŁ SERCA Z UNIESIENIEM ODCINKA ST

Pacjenci poddawani pierwotnej PCI powinni otrzymać DAPT obejmujące ASA i inhibitor receptora P2Y₁₂, rozpoczynane jak najwcześniej przed koronarografią, a także lek przeciwzakrzepowy podawany parenteralnie.

18.3.1. Doustne leczenie przeciwplytkowe

W celu zahamowania agregacji płytek zależnej od tromboksanu A₂ należy podać doustną dawkę nasycającą 150–300 mg ASA (lub 80–150 mg dożylnie), a następnie kontynuować podawanie ASA doustnie w dawce 75–100 mg dziennie [887].

Preferowanymi inhibitorami P2Y₁₂ są prasugrel (dawka nasycająca 60 mg doustnie, dawka podtrzymująca 10 mg) i tikagrelor (dawka nasycająca 180 mg doustnie, dawka podtrzymująca 90 mg 2 razy dziennie) [341, 518]. W perspektywnie zdefiniowanej podgrupie pacjentów z STEMI poddawanych PCI w badaniu TRITON-TIMI 38 stwierdzono zgodne z rezultatami uzyskanymi w całym badaniu korzyści ze stosowania prasugrelu pod względem częstości występowania głównego punktu końcowego w ciągu 15 miesięcy (10,0% w grupie prasugrelu vs. 12,4% w grupie kłopidogrelu; HR 0,79; 95% CI 0,65–0,97; $p = 0,02$) bez istotnego wzrostu ryzyka krwawień niezwiązanych z CABG (odpowiednio 2,4% vs. 2,1%; HR 1,11; 95% CI 0,70–1,77; $p = 0,65$). Stwierdzono mniejsze ryzyko zakrzepicy w stencie (odpowiednio 1,6% vs. 2,8%; HR 0,58; 95% CI 0,36–0,93; $p = 0,02$) oraz zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych na korzyść prasugrelu po 30 dniach (odpowiednio 1,4% vs. 2,4%; HR 0,61; 95% CI 0,37–1,00; $p = 0,047$) [828] oraz 15 miesiącach obserwacji (odpowiednio 2,4% vs. 3,4%; HR 0,74; 95% CI 0,50–1,09; $p = 0,129$). Należy zauważyć, że u 2/3 pacjentów z STEMI leczenie za pomocą PCI było pierwotną strategią rewaskularyzacji, a u 1/3 wykonano późną lub wtórną PCI po fibrynolizie lub po początkowej terapii zachowawczej (bez wczesnej rewaskularyzacji). Prasugrel jest przeciwwskazany u chorych po przebytych udarze mózgu lub TIA. Leczenia prasugrelem zasadniczo nie zaleca się u osób w wieku 75 lat lub starszych. Jeżeli po uważnej ocenie indywidualnego stosunku korzyści do ryzyka przez lekarza terapia prasugrelem zostanie uznana za konieczną u pacjentów w wieku ≥ 75 lat, to wtedy po podaniu dawki nasycającej 60 mg należy zastosować mniejszą dawkę podtrzymującą wynoszącą 5 mg [811]. Dawka podtrzymująca 5 mg jest również zalecana u osób z masą ciała poniżej 60 kg, ponieważ wykazano, że powoduje ona mniejszą reaktywność płytek — podobną jak po zastosowaniu prasugrelu w dawce 10 mg/d. u pacjentów z dużą masą ciała — oraz wiąże się z większym zahamowaniem czynności płytek i mniejszą częstością występowania dużej reaktywności płytek

niż kłopidogrel w dawce 75 mg/d. przy podobnej częstotliwości występowania krwawień [829].

W podgrupie pacjentów z STEMI objętych randomizacją w badaniu PLATO korzyści z tikagreloru w porównaniu z kłopidogrelem pod względem występowania głównego punktu końcowego (9,4% vs. 10,8%; HR 0,87; 95% CI 0,75–1,01; $p = 0,07$, $p = 0,29$ dla korelacji) [823] były zgodne z rezultatami uzyskanymi w całej badanej grupie, bez wzrostu ryzyka krwawień (poważne krwawienia zgodnie z definicją z badania TIMI niezwiązane z CABG: odpowiednio 2,5% vs. 2,2%; HR 1,09; 95% CI 0,80–1,48; $p = 0,60$), ale z trendem w kierunku mniejszego ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu roku (odpowiednio 4,7% vs. 5,4%; HR 0,84; 95% CI 0,69–1,03; $p = 0,07$). W łącznej analizie obejmującej 48 599 pacjentów, wśród których 94% trafiło do szpitala z powodu ACS, a u 84% wykonano PCI, stosowanie nowych inhibitorów receptora P2Y₁₂ — prasugrelu i tikagreloru — wiązało się z korzystnym wpływem na ryzyko zgonu bez istotnego wzrostu częstości występowania poważnych krwawień wśród chorych z STEMI [830].

Należy podkreślić, że silniejsze leki (prasugrel i tikagrelor) nie powinny być stosowane u pacjentów po przebytych udarach krwotocznym, a także u osób z chorobą wątroby o umiarkowanym lub znacznym nasileniu. Jeżeli żaden z tych leków nie jest dostępny (lub są one przeciwwskazane), należy podać kłopidogrel w dawce 600 mg doustnie, zgodnie z wynikami prospektywnie zaplanowanej analizy dotyczącej PCI w badaniu CURRENT-OASIS 7 [812].

18.3.2. Dożylnie leczenie przeciwplatekcyjne

W kilku próbach klinicznych — przeprowadzonych przed rozpoczęciem stosowania dawek nasycających pochodnych tienopirydyny, w większości przypadków z użyciem abciximabu (bolus dożylny, a następnie wlew z prędkością 0,125 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, maksymalnie 10 $\mu\text{g}/\text{min}$ przez 12 h) — udokumentowano korzyści kliniczne ze stosowania inhibitorów GP IIb/IIIa jako leczenia uzupełniającego podczas pierwotnych PCI wykonywanych z użyciem UFH [242, 831–833], w tym istotną poprawę rocznej przeżywalności, którą stwierdzono w metaanalizie dotyczącej stosowania inhibitorów GP IIb/IIIa, w tym abciximabu [831].

W dużym badaniu *Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events* (FINESSE) oceniano, czy podanie inhibitora GP IIb/IIIa przed interwencją wieńcową, w momencie pierwszego kontaktu z systemem opieki medycznej, poprawia kliniczną skuteczność tego leczenia w porównaniu z podaniem leku w momencie pierwotnej PCI. W tej próbie klinicznej pacjenci byli losowo przypisywani do rozpoczęcia podawania abciximabu wcześniej przed cewnikowaniem lub w pracowni cewnikowania serca [271]. Wcześniejsze podanie abciximabu w porównaniu z zastosowaniem leku w pracowni cewnikowania serca nie wpłynęło istotnie na występowanie głównego punktu koń-

cowego obejmującego zgon, ponowne MI i HF, natomiast spowodowało znamienne zwiększenie ryzyka krwawień. W analizach podgrup zaobserwowano korzyść z wczesnego leczenia abciximabem u pacjentów włączonych do badania przez pogotowie ratunkowe, a także u osób z grupy dużego ryzyka trafiających szybko do ośrodków „satelitarnych” i wymagających przetransportowania do innego ośrodka w celu wykonania pierwotnej PCI [834]. W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu *Continuing Tirofiban in Myocardial Infarction Evaluation* (On-TIME-2), w którym stosowano tirofiban w dużej dawce, wykazano istotny korzystny wpływ terapii rozpoczynanej wcześniej (w porównaniu z terapią stosowaną warunkowo po interwencji) na główny zastępczy punkt końcowy, którym było ustępowanie zmian odcinka ST, a także główny złożony kliniczny punkt końcowy obejmujący zgon, ponowne MI, pilne ponowne interwencje dotyczące tego samego naczynia, a także ratunkowe leczenie zakrzepicy [835]. Korzyść kliniczna była jednak głównie związana ze zmniejszeniem subiektywnie ocenianej potrzeby ratunkowego leczenia tirofibanem. Po połączeniu informacji z badania On-TIME-2 z danymi uzyskanymi u 414 pacjentów uczestniczących w otwartej fazie wstępnej, w której stosowano te same kryteria włączenia i wyłączenia oraz inne równolegle stosowane leczenie, stwierdzono, że systematyczne podawanie dużej dawki tirofibanu w porównaniu z niestosowaniem tirofibanu lub stosowaniem placebo wiązało się z istotną redukcją częstości występowania MACE (5,8% vs. 8,6%; $p = 0,043$) i zmniejszeniem śmiertelności (2,2% vs. 4,1%; $p = 0,051$) bez wzrostu ryzyka poważnych krwawień (3,4% vs. 2,9%; $p = 0,58$) [836]. Pozostaje niejasne, czy efekty leczenia zaobserwowane w badaniu On-TIME-2 wynikały z rozpoczęcia podawania leku przed interwencją w porównaniu z rozpoczęciem po interwencji, czy też ze stosowania leku w sposób systematyczny (tj. u wszystkich pacjentów) w porównaniu z terapią warunkową (tj. tylko u wybranych osób). W badaniu FINESSE czas od początku wystąpienia objawów do podania leku był jednak 2-krotnie dłuższy niż w badaniu On-TIME-2 [837], tylko ok. 40% pacjentów wymagało przetransportowania z ośrodka bez pracowni cewnikowania serca do szpitala dysponującego możliwością wykonania cewnikowania serca i niewielu chorych zostało włączonych do badania przez pogotowie ratunkowe. Może to tłumaczyć różnice w wynikach między tymi dwoma próbami klinicznymi.

Dowieńcowe podawanie inhibitorów GP IIb/IIIa — w porównaniu z dożylnym — oceniano w kilku małych badaniach i wiązało się z pewnymi korzyściami, których nie potwierdzono w większych próbach klinicznych [838, 839].

W przypadku angiograficznych cech obecności dużej skrzepliny, stwierdzenia wolnego przepływu lub braku powrotu przepływu po interwencji (*no-reflow*), a także innych powikłań zakrzepowych stosowanie inhibitorów GP IIb/IIIa w ramach leczenia ratunkowego wydaje się rozsądne, chociaż nigdy nie oceniono tego w randomizowanym badaniu.

18.3.3. Leczenie przeciwzakrzepowe

W badaniu *Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction* (HORIZONS-AMI), RCT z udziałem 3602 pacjentów z STEMI, stwierdzono przewagę bivalirudyny w połączeniu z ratunkowym leczeniem inhibitorami GP IIb/IIIa (u 7,2% osób) nad systematycznym podawaniem inhibitorów GP IIb/IIIa (najczęściej abciximabu) w połączeniu z UFH pod względem dwóch głównych punktów końcowych: łącznej częstości występowania niepożądanych zdarzeń klinicznych (9,2% vs. 12,1%; RR 0,76; 95% CI 0,63–0,92; $p = 0,005$) oraz częstości występowania poważnych krwawień (4,9% vs. 8,3%; RR 0,60; 95% CI 0,46–0,77; $p < 0,001$) [840]. Kliniczne korzyści z leczenia obejmowały istotne zmniejszenie ryzyka zgonu w grupie bivalirudyny w porównaniu z grupą inhibitora GP IIb/IIIa w ciągu zarówno 30 dni, jak i 3 lat (odpowiednio 2,1% vs. 3,1%; $p = 0,049$ i 5,9% vs. 7,7%; $p = 0,03$). Stwierdzono jednak większą częstość występowania zakrzepicy w stencie w ciągu pierwszych 24 godzin w grupie bivalirudyny (1,3% vs. 0,3%; $p < 0,001$), która zmniejszyła się w trakcie dalszej obserwacji. Do niezależnych wskaźników predykcyjnych mniejszego ryzyka ostrej i podostrej zakrzepicy w stencie należały stosowanie UFH przed randomizacją i podanie dawki nasycającej 600 mg kłopidogrelu. W późniejszym otwartym badaniu *European Ambulance Acute Coronary Syndrome Angiography* (EUROMAX) porównano strategię przedszpitalnego podawania bivalirudyny oraz podawania UFH lub LMWH z możliwością zastosowania inhibitora GP IIb/IIIa (w 69% przypadków) u 2218 pacjentów z STEMI, u których często wykorzystywano dostęp przez tętnicę promieniową (w 47% przypadków) i stosowano wcześniejsze leczenie inhibitorami P2Y₁₂ (w 98% przypadków) [841]. Częstość występowania głównego punktu końcowego, obejmującego zgon i poważne krwawienia niezwiązane z CABG w ciągu 30 dni, była istotnie mniejsza w grupie przedszpitalnego leczenia bivalirudyną niż w grupie heparyny z możliwością zastosowania inhibitora GP IIb/IIIa (5,1% vs. 8,5%; RR 0,60; 95% CI 0,43–0,82; $p < 0,001$). Nie stwierdzono różnicy w zakresie ryzyka zgonu (2,9% vs. 3,1%; RR 0,96; 95% CI 0,60–1,54; $p = 0,86$), natomiast ryzyko poważnych krwawień było mniejsze w grupie bivalirudyny (2,6% vs. 6,0%; RR 0,43; 95% CI 0,28–0,66; $p < 0,001$), co wynikało głównie z różnicy w częstości przetaczania krwi, chociaż częstość występowania poważnych krwawień zgodnie z definicją z badania TIMI nie uległa istotnemu zmniejszeniu (1,3% vs. 2,1%; RR 0,62; 95% CI 0,32–1,20; $p = 0,15$). Analizy czułości wykazały zgodność wyników, bez istotnej interakcji z miejscem dostępu tętniczego, natomiast częstość występowania zakrzepicy w stencie w ciągu 30 dni była większa w grupie bivalirudyny (1,6% vs. 0,5%; RR 2,89; 95% CI 1,14–7,29; $p = 0,02$), co wynikało wyłącznie z różnicy w ciągu pierwszych 24 godzin i wiązało się z trendem w kierunku większej częstości występowania ponownych MI (1,7% vs. 0,9%; RR 1,93; 95% CI

0,90–4,14; $p = 0,08$), mimo stosowania nowych inhibitorów P2Y₁₂ u ponad połowy pacjentów. Korzystny wpływ na śmiertelność stwierdzony w badaniu HORIZONS-AMI nie został potwierdzony w badaniu EUROMAX, a częstość występowania zakrzepicy w stencie pozostała większa pomimo wykorzystania długotrwałego wlewu bivalirudyny. Badanie *How Effective are Antithrombotic Therapies in Primary Percutaneous Coronary Interventions* (HEAT-PCI) było jednośrodkową RCT przeprowadzoną w celu porównania bivalirudyny z UFH u 1829 pacjentów z STEMI, u których planowano pierwotną PCI [842]. To badanie odpowiada współczesnej praktyce, ponieważ stosowanie inhibitorów GP IIb/IIIa było ograniczone do sytuacji wymagających leczenia ratunkowego (u 15% osób objętych randomizacją), często stosowano nowe inhibitory P2Y₁₂ (u 89% osób) i dostęp przez tętnicę promieniową, a także wszczepiano głównie DES. Spośród 1812 pacjentów uwzględnionych w końcowej analizie pierwotną PCI wykonano w rzeczywistości u 1491 chorych. Częstość występowania głównego punktu końcowego w analizie skuteczności leczenia, obejmującego zgon z wszystkich przyczyn, udary mózgu, ponowne MI i nieplanowane ponowne rewaskularyzacje tej samej zmiany, była większa w grupie bivalirudyny niż w grupie UFH (8,7% vs. 5,7%; HR 1,52; 95% CI 1,09–2,13; $p = 0,01$). Stwierdzono również większą częstość występowania zakrzepicy w stencie (3,4% vs. 0,9%; RR 3,91; 95% CI 1,61–9,52; $p = 0,001$), natomiast nie było istotnej różnicy w częstości zgonów (5,1% vs. 4,3%). Główny punkt końcowy w ocenie bezpieczeństwa leczenia, zdefiniowany jako poważne krwawienia typu 3–5 wg klasyfikacji *Bleeding Academic Research Consortium* (BARC), wystąpił u 3,5% pacjentów w grupie bivalirudyny w porównaniu z 3,1% osób w grupie UFH ($p = 0,59$). W badaniu *Bavarian Reperfusion Alternatives Evaluation 4* (BRAVE 4) oceniano, czy strategia stosowania prasugrelu w połączeniu z bivalirudyną ($n = 269$) miała przewagę nad strategią stosowania kłopidogrelu w połączeniu z UFH ($n = 275$) u chorych z STEMI poddawanych pierwotnej PCI, ale badanie zostało przerwane ze względu na powolną rekrutację pacjentów [843]. Główny punkt końcowy — łączna częstość zgonów, MI, nieplanowanych rewaskularyzacji tętnicy związanej z zawałem, zakrzepicy w stencie, udarów mózgu i poważnych krwawień w ciągu 30 dni — wystąpił u odpowiednio 15,6% oraz 14,5% osób (RR 1,09; 95% CI 0–1,79, $p = 0,68$). Drugorzędowy złożony niedokrwienny punkt końcowy (zgon, MI, nieplanowana rewaskularyzacja tętnicy związanej z zawałem, zakrzepica w stencie lub udar mózgu) stwierdzono odpowiednio u 4,8% i 5,5% pacjentów (RR 0,89; 95% CI 0,40–1,96; $p = 0,89$), a drugorzędowy krwotoczny punkt końcowy (krwawienia zgodnie z definicją z badania HORIZON-AMI niezwiązane z CABG) u odpowiednio 14,1% i 12,0% pacjentów (RR 1,18; 95% CI 0,74–1,88; $p = 0,54$). Podsumowując, Wyniki najnowszych prób klinicznych porównujących bivalirudynę z UFH bez systematycznego stosowania inhibitorów GP IIb/IIIa

Zalecenia dotyczące leczenia przeciwkrzepliwego u pacjentów z STEMI poddawanych pierwotnej PCI

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
Leczenie przeciwplatekcyjne			
ASA zaleca się u wszystkich pacjentów bez przeciwwskazań w dawce nasycającej 150–300 mg doustnie (lub 80–150 mg dożylnie), a następnie w dawce podtrzymującej 75–100 mg dziennie długoterminowo niezależnie od strategii leczenia	I	A	[776, 794]
Inhibitor P2Y ₁₂ zaleca się przez 12 miesięcy w połączeniu z ASA, chyba że występują przeciwwskazania, takie jak nadmierne ryzyko krwawienia. Możliwości obejmują:	I	A	
• prasugrel (dawka nasycająca 60 mg, dawka podtrzymująca 10 mg dziennie), jeżeli nie ma przeciwwskazań do stosowania tego leku	I	B	[828]
• tikagrelor (dawka nasycająca 180 mg, dawka podtrzymująca 90 mg 2 razy dziennie), jeżeli nie ma przeciwwskazań do stosowania tego leku	I	B	[823]
• kłopidogrel (dawka nasycająca 600 mg, dawka podtrzymująca 75 mg dziennie) tylko wtedy, gdy prasugrel lub tikagrelor nie są dostępne lub są przeciwwskazane	I	B	[812]
Zaleca się podanie inhibitora P2Y ₁₂ w momencie pierwszego kontaktu z systemem opieki medycznej	I	B	[777, 846–848]
Stosowanie inhibitorów GP IIb/IIIa należy rozważyć tylko w ramach leczenia ratunkowego lub w przypadku braku powrotu przepływu po interwencji (<i>no-reflow</i>) bądź wystąpienia powikłania zakrzepowego	IIa	C	
Można rozważyć zastosowanie inhibitora GP IIb/IIIa przed zabiegiem (jako preferowane w stosunku do podania tego leku dopiero w pracowni cewnikowania serca) u pacjentów z grupy dużego ryzyka, którzy są transportowani do innego ośrodka w celu wykonania pierwotnej PCI	IIb	B	[271, 834, 835, 849]
Leczenie przeciwzakrzepowe			
Leczenie przeciwzakrzepowe zaleca się u wszystkich pacjentów w połączeniu z terapią przeciwplatekową podczas PCI	I	A	
Leczenie przeciwzakrzepowe wybiera się w zależności od ryzyka zarówno niedokrwienia, jak i krwawienia, a także charakterystyki skuteczności i bezpieczeństwa wybranego leku	I	C	
heparyna niefrakcjonowana: bolus 70–100 j./kg dożylnie, jeśli nie planuje się stosowania inhibitora GP IIb/IIIa lub 50–70 j./kg w połączeniu z inhibitorem GP IIb/IIIa	I	C	
biwalirudyna: bolus 0,75 mg/kg dożylnie, a następnie 1,75 mg/kg/h przez okres do 4 h po zabiegu	IIa	A	[243, 840, 841]
enoksaparyna: 0,5 mg/kg dożylnie w połączeniu z inhibitorem GP IIb/IIIa lub bez niego	IIa	B	[788, 842–844, 850]

ASA — kwas acetylosalicylowy; GP IIb/IIIa — glikoproteina IIb/IIIa; PCI — przeszłona interwencja wieńcowa; STEMI — zawał serca z uniesieniem odcinka ST

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

podtrzymują obawy o zwiększone ryzyko ostrej zakrzepicy w stencie w przypadku stosowania biwalirudyny, natomiast różnice w częstości występowania poważnych krwawień są małe.

Enoksaparynę (w dawce 0,5 mg/kg dożylnie, a następnie podawaną podskórną) porównano z UFH w jednej randomizowanej otwartej próbie klinicznej — badaniu *Acute Myocardial Infarction Treated with Primary Angioplasty and Intravenous Enoxaparin or Unfractionated Heparin to Lower Ischaemic and Bleeding Events at Short- and Long-term Follow-up* (ATOLL). Częstość występowania pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego, obejmującego zgon, powikłania MI, niepowodzenia zabiegu i poważne krwawienia, nie była istotnie mniejsza w grupie enoksaparyny (–17%; $p = 0,063$), natomiast stwierdzono redukcję częstości występowania głównego drugorzędowego złożonego punktu końcowego

obejmującego zgon, ponowne MI lub ACS oraz pilne rewaskularyzacje, a także innych drugorzędowych punktów końcowych, takich jak zgon, incydenty zresuscytowanego nagłego zatrzymania krążenia lub zgonu i powikłania MI. Nie uzyskano danych wskazujących na większą częstość występowania krwawień w związku ze stosowaniem enoksaparyny w porównaniu z UFH. W analizie obejmującej pacjentów leczonych zgodnie z protokołem badania ATOLL — co dotyczyło ponad 87% badanej populacji — enoksaparyna podawana dożylnie, a następnie podskórną miała przewagę nad UFH pod względem zmniejszenia częstości występowania pierwszorzędnego punktu końcowego (RR 0,76; 95% CI 0,62–0,94; $p = 0,012$), ale również niedokrwienych punktów końcowych, śmiertelności (RR 0,36; 95% CI 0,18–0,74; $p = 0,003$) i poważnych krwawień (RR 0,46; 95% CI 0,21–1,01; $p = 0,050$), co przyczyniło się do popra-

wy korzyści klinicznych netto (RR 0,46; 95% CI 0,3–0,74; $p = 0,0002$) u osób poddawanych pierwotnej PCI. Na podstawie tych danych enoksaparynę można rozważać jako lek przeciwzakrzepowy alternatywny dla UFH podczas pierwotnej PCI [844].

Stosowanie fondaparinuxu w czasie pierwotnej PCI wiązało się z potencjalnymi negatywnymi skutkami w badaniu OASIS-6 i w związku z tym nie jest ono zalecane [845]; zwłaszcza podawanie samego fondaparinuxu podczas pierwotnej PCI wiąże się z ryzykiem zakrzepicy na cewniku. Należy więc zastosować dodatkowy lek przeciwzakrzepowy wykazujący aktywność anty-IIa (UFH lub enoksaparynę).

18.4. SZCZEGÓLNE PROBLEMY I SYTUACJE

18.4.1. Wcześniejsze leczenie inhibitorami P2Y₁₂

Klopidogrel

Koncepcja wcześniejszego rozpoczęcia leczenia inhibitorami receptora P2Y₁₂ opiera się na obserwacji, że ryzyko związane z PCI zależy od stopnia zahamowania czynności płytek podczas zabiegu. Do 3 największych prób klinicznych potwierdzających słuszność tej koncepcji należą: *Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events* (CURE) z subanalizą PCI-CURE; *Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation* (CREDO), z podgrupą pacjentów, u których upłynął odpowiednio długi czas od podania 300 mg klopidogrelu do PCI; *Do Tirofiban and Reo-Pro Give Similar Efficacy Outcome Trial* (TARGET), w którym stosowano nierandomizowane wcześniejsze leczenie inhibitorem P2Y₁₂ u osób otrzymujących inhibitor GP IIb/IIIa [791, 825, 851]. Dodatkowych pośrednich argumentów za wcześniejszym podawaniem inhibitorów P2Y₁₂ dostarcza obserwacja, że korzyść ze stosowania inhibitorów GP IIb/IIIa w porównaniu z placebo we wcześniejszych badaniach uległa zmniejszeniu w nowszych badaniach, w których systematycznie podawano inhibitory P2Y₁₂ przed interwencją wieńcową [269, 817, 821].

W niedawno przeprowadzonej metaanalizie oceniono zależność między stosowaniem lub niestosowaniem wcześniejszego leczenia klopidogrelem a zgonami i poważnymi krwawieniami u pacjentów poddawanych PCI. Wcześniejsze podanie klopidogrelu nie miało wpływu na zgony (OR 0,80; 95% CI 0,57–1,11) ani ryzyko poważnych krwawień (OR 1,18; 95% CI 0,93–1,50), natomiast ryzyko poważnych incydentów sercowych istotnie się zmniejszyło (OR 0,77; 95% CI 0,66–0,89; $p < 0,001$) [777]. Stwierdzono znaczną niejednorodność w zależności od obrazu klinicznego (stabilna CAD, NSTEMI lub STEMI), co wskazuje na brak zgodnego efektu terapii, zwłaszcza w odniesieniu do śmiertelności, w obrębie całego spektrum klinicznego. Korzyść z wcześniejszego leczenia zwiększała się wraz ze wzrostem ciężkości stanu klinicznego.

Stwierdzono w szczególności, że wcześniejsze podanie dawki nasycającej klopidogrelu nie wpłynęło korzystnie na niedokrwiennie punkty końcowe u pacjentów ze stabilną CAD leczonych za pomocą PCI, natomiast wiązało się z trendem

w kierunku częstszego występowania krwawień [777]. U osób z NSTEMI-ACS stwierdzono istotne zmniejszenie częstości występowania poważnych incydentów sercowo-naczyniowych (OR 0,78; 95% CI 0,66–0,91; $p = 0,002$), które wynikało głównie ze zmniejszenia ryzyka MI, ale korelowało również z trendem w kierunku częstszego występowania poważnych krwawień wg definicji z badania TIMI (OR 1,28; 95% CI 0,98–1,67; $p = 0,07$). W przypadku pierwotnej PCI z powodu STEMI tylko w jednej próbie klinicznej oceniano zastosowanie DAPT przed przyjęciem do szpitala w porównaniu z rozpoczęciem leczenia w szpitalu, a badanie to zostało przedwcześnie przerwane z powodu powolnej rekrutacji. Stwierdzono trend w kierunku większej częstości uzyskiwania przepływu TIMI 2 lub 3 oraz mniejszej liczby incydentów niedokrwiennych w grupie leczonej wcześniej [846]. Za tą częstą praktyką w Europie przemawia jednak mniejsza śmiertelność (OR 0,50; 95% CI 0,26–0,96) bez istotnego wzrostu częstości występowania poważnych krwawień (OR 0,78; 95% CI 0,42–1,45) [777].

Prasugrel i tikagrelor

A Comparison of Prasugrel at the Time of Percutaneous Coronary Intervention Or as Pre-treatment At the Time of Diagnosis in Patients with Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (ACCOAST) było dużym i jedynym badaniem, w którym oceniano wcześniejsze podanie prasugrelu (30 mg) przed PCI w porównaniu z placebo u 4033 pacjentów z NSTEMI-ACS. W sumie u 69% osób przeprowadzono PCI, a u 5% — CABG. Gdy wykonywano PCI, po diagnostycznej koronarografii podawano dodatkową dawkę 30 mg prasugrelu w grupie wcześniejszego rozpoczęcia leczenia, natomiast w grupie placebo stosowano 60 mg prasugrelu. Częstość występowania głównego punktu końcowego, obejmującego zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych, MI, udary mózgu, pilne rewaskularyzacje i ratunkowe stosowanie inhibitorów GP IIb/IIIa w ciągu 7 dni, była podobna w obu grupach (HR w grupie wcześniejszego leczenia: 1,02; 95% CI 0,84–1,25; $p = 0,81$). Częstość występowania punktu końcowego w ocenie bezpieczeństwa terapii, który stanowiły poważne krwawienia wg definicji z badania TIMI, była większa w grupie wcześniejszego leczenia (HR 1,90; 95% CI 1,19–3,02; $p = 0,006$). To badanie, które przerwano miesiąc przed planowanym zakończeniem rekrutacji ze względu na wzrost częstości występowania poważnych krwawień, dodatkowo podkreśliło brak korzyści z wcześniejszego leczenia u pacjentów z NSTEMI-ACS [826]. Wcześniejsze podanie 30 mg prasugrelu, średnio 6 godzin przed koronarografią, spowodowało o wiele szybsze i bardziej nasilone zahamowanie agregacji płytek niż po podaniu dawki nasycającej 600 mg klopidogrelu w badaniu *Antiplatelet Therapy for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty-5* (ARMYDA-5) [789]. W ciągu godziny po PCI zaobserwowano zjawisko zrównania się profilu farmakodynamicznego między grupą wcześniejszego

leczenia a grupą otrzymującą 60 mg prasugrelu dopiero w pracowni cewnikowania serca. Te bardzo różniące się profile farmakodynamiczne mogą odpowiadać za wzrost częstości występowania poważnych krwawień w okresie okołozabiegowym, w tym krwawień związanych z miejscem dostępu naczyniowego i krwawień do worka osierdziowego wymagających drenażu, który stwierdzono w grupie wcześniejszego leczenia. Takich dużych różnic nie zanotowano w przypadku podawania dawki 600 mg klopidoogrelu, ponieważ u tych pacjentów profil bezpieczeństwa w grupach otrzymujących lek dopiero w pracowni cewnikowania serca lub leczonych wcześniej był podobny [789].

Dotychczas nie zbadano strategii wcześniejszego podawania tikagreloru w porównaniu z późniejszym zastosowaniem tego leku. W badaniu PLATO klopidoogrel lub tikagrelor podawano wcześniej u wszystkich osób niezależnie od metody terapii (inwazyjna lub zachowawcza), a chorzy poddani PCI otrzymali inhibitor P2Y₁₂ średnio (mediana) 4 godziny przed interwencją. Nie jest znany zatem stosunek korzyści do ryzyka w związku z wcześniejszym rozpoczęciem leczenia tikagrelorem przed diagnostyczną koronarografią.

18.4.2. Inhibitory P2Y₁₂ podawane dożylnie

Kangrelor jest bezpośrednim, odwracalnym, krótko-działającym (czas półtrwania 3 min) inhibitorem P2Y₁₂, który do działania nie wymaga przemian metabolicznych, ale nie jest dostępny w postaci do podawania doustnego. Lek ten stosowano podczas PCI, uzyskując różne wyniki. W badaniu *Cangrelor versus Standard Therapy to Achieve Optimal Management of Platelet Inhibition* (CHAMPION)-PHOENIX, podwójnie zaślepionej próbie klinicznej kontrolowanej placebo, 11 145 pacjentów poddawanych pilnej lub planowej PCI, którzy stosowali leczenie zalecane w wytycznych, przypisano losowo do podania bolusa, a następnie wlewu kangreloru (30 µg/kg; 4 µg/kg/min) lub dawki nasycającej 300 bądź 600 mg klopidoogrelu. Częstość występowania głównego punktu końcowego w analizie skuteczności leczenia, zdefiniowanego jako łączna częstość zgonów, MI, rewaskularyzacji z powodu niedokrwienia i zakrzepicy w stencie w ciągu 48 godzin od randomizacji, wyniosła 4,7% w grupie kangreloru i 5,9% w grupie klopidoogrelu (skorygowany OR 0,78; 95% CI 0,66–0,93; p = 0,005) [852]. Zakrzepica w stencie wystąpiła u 0,8% osób w grupie kangreloru i 1,4% osób w grupie klopidoogrelu (OR 0,62; 95% CI 0,43–0,90; p = 0,01). Częstość występowania ciężkich krwawień w ciągu 48 godzin nie różniła się istotnie. Mimo że posługiwano się uniwersalną definicją MI, stwierdzono również, iż częstość występowania MI z załamkiem Q nie różniła się między grupami badania [852]. W prospektywnie zaplanowanej łącznej analizie danych uzyskanych u poszczególnych pacjentów w 3 próbach klinicznych z użyciem kangreloru (CHAMPION-PCI, CHAMPION-PLATFORM i CHAMPION-PHOENIX) potwierdzono mniejszą częstość występowania okołozabiegowych powikłań

zakrzepowych (3,8% w grupie kangreloru vs. 4,7% w grupie kontrolnej; OR 0,81; 95% CI 0,71–0,91; p = 0,0007) oraz zakrzepicy w stencie (odpowiednio 0,5% vs. 0,8%; OR 0,59; 95% CI 0,43–0,80; p = 0,0008), bez różnicy w częstości występowania poważnych krwawień wg definicji z badania *Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries* (GUSTO) [853]. Te wczesne korzyści utrzymały się po 30 dniach i stwierdzono ich zgodność we wszystkich prospektywnie zdefiniowanych podgrupach. Nie zaobserwowano korelacji między efektem leczenia a obrazem klinicznym, natomiast stwierdzono istotnie mniejszą częstość występowania MI z załamkiem Q na korzyść kangreloru. W sumie kangrelor wydaje się dobrym lekiem u pacjentów nieotrzymujących uprzednio inhibitora P2Y₁₂, którym wszczepia się stent do tętnicy wieńcowej. Należy jednak zauważyć, że nie stwierdzono wpływu na śmiertelność, a korzyści ze stosowania kangreloru wynikały głównie z zapobiegania śródzabiegowej zakrzepicy w stencie [853].

Ponadto stosowanie kangreloru umożliwia hamowanie czynności płytek aż do operacji u osób, u których przerywa się doustne leczenie przeciwplatekowe, bez żadnego wzrostu częstości występowania krwawień w okresie okołoperacyjnym, w przeciwieństwie do przerywania podawania doustnego inhibitora P2Y₁₂ kilka dni przed CABG [854].

Kangrelor nie został jeszcze zarejestrowany przez Europejską Agencję Leków (*European Medicines Agency*) ani FDA, a więc nie można sformułować zaleceń dotyczących stosowania tego leku.

18.4.3. Leczenie przeciwzakrzepowe po PCI u pacjentów z ACS

W niedawno przeprowadzonym badaniu *Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome—Thrombolysis in Myocardial Infarction 51* (ATLAS ACS 2-TIMI 51) wykazano, że dołączenie rivaroksabanu w dawce 2,5 mg lub 5 mg 2 razy dziennie do ASA i klopidoogrelu u pacjentów z ACS spowodowało zmniejszenie częstości występowania głównego złożonego punktu końcowego w analizie skuteczności leczenia, obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, MI i udary mózgu (9,1% vs. 10,7%; HR 0,84; 95% CI 0,74–0,96; p = 0,008), ale wiązało się z prawie 4-krotnym wzrostem ryzyka poważnych krwawień niezwiązanych z CABG (2,1% vs. 0,6%; HR 3,96; 95% CI 2,46–6,38; p < 0,001) oraz wzrostem ryzyka krwawień wewnątrzczaszkowych [855]. Podawanie rivaroksabanu w dawce 2,5 mg 2 razy dziennie korelowało z istotnie mniejszą częstością występowania zgonów z wszystkich przyczyn i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, czego nie stwierdzono w przypadku stosowania dawki 5 mg 2 razy dziennie. Łączna częstość występowania niewątpliwej i prawdopodobnej zakrzepicy w stencie była mniejsza w obu grupach rivaroksabanu łącznie (1,9% vs. 1,5%; HR 0,65; p = 0,017) oraz w grupie otrzymującej dawkę 2,5 mg 2 razy

Tabela 14. Właściwości farmakologiczne nowych doustnych leków przeciwzakrzepowych

	dabigatran	riwaroksaban	apiksaban
Cel działania	Czynnik IIa (trombina)	Czynnik Xa	Czynnik Xa
T _{maks.} [h]	0,5–2	2–4	3–4
Metabolizm przez cytochrom P450	Brak	32% (CYP 3A4, J2J)	Minimalny (CYP 3A4, 3A5)
Biodostępność (%)	6,5	80 (100 z pożywieniem)	50
Przenośniki leku	Glikoproteina P	Glikoproteina P, BRCP	Glikoproteina P, BRCP
Wiązanie z białkami (%)	35	93	87
Czas półtrwania [h]	12–14	9–13	8–15
Wydalenie przez nerki (%)	80	33	27
Dawkowanie	110 mg i 150 mg 2 razy dziennie	2,5 i 5 mg 2 razy dziennie	2,5 i 5 mg 2 razy dziennie

BRCP (*breast cancer resistance protein*) — białko oporności raka sutka; T_{maks.} — czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu

dziennie (1,9% vs. 1,5%; HR 0,61; p = 0,023), natomiast w grupie otrzymującej dawkę 5 mg 2 razy dziennie stwierdzono trend w kierunku mniejszej częstości występowania zakrzepicy w stencie (1,9% vs. 1,5%; HR 0,70; p = 0,089) [856]. W badaniu ATLAS ACS 2-TIMI 51 nie oceniano połączenia riwaroksabanu z prasugrelem lub tikagrelorem, które mogłyby się wiązać z jeszcze większym ryzykiem krwawień. Na podstawie wyników tej próby klinicznej można rozważyć stosowanie małej dawki riwaroksabanu (2,5 mg 2 razy dziennie) u pacjentów otrzymujących ASA i kłopidogrel po ACS, zwłaszcza w przypadku STEMI [857]. Należy jednak zauważyć, że próba kliniczna III fazy z użyciem innego antagonisty czynnika Xa, apiksabanu, czyli badanie *Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events* (APPRAISE-2) [858], w którym porównywano apiksaban w pełnej dawce (5 mg 2 razy dziennie) w połączeniu z DAPT oraz samo DAPT, została przerwana przedwcześnie z powodu obaw o bezpieczeństwo leczenia w związku ze wzrostem częstości występowania krwawień bez korzystnego wpływu na występowanie incydentów niedokrwiennych u pacjentów z ACS z grupy dużego ryzyka. Warto zwrócić uwagę, że w populacji ocenianej w tym badaniu występowało więcej chorób współistniejących, a apiksaban podawano w pełnej dawce stosowanej w celu zapobiegania udarom mózgu w mechanizmie zatorowości sercowopochodnej u osób z niezastawkowym AF. Inne nowe leki z tej grupy, dareksaban i dabigatran, oceniano w próbach klinicznych II fazy w celu ustalenia dawki leku u osób po ACS [859, 860]. W obu przypadkach obserwowano zależny od dawki wzrost częstości występowania poważnych krwawień, natomiast nie stwierdzono większej skuteczności w związku z dołączeniem leku przeciwzakrzepowego do leczenia przeciwplateletowego w tej sytuacji klinicznej. Natomiast w próbach klinicznych II fazy w celu ustalenia dawki leku, w których stosowano riwaroksaban i apiksaban, wykazano zależny od dawki wzrost częstości występowania poważnych krwawień, ale również istotnie mniejszą częstość występowania zgonów, MI i udarów mózgu w grupie riwaroksabanu w porównaniu z placebo oraz analogiczny trend w kierunku korzyści z leczenia apiksabanem

[861, 862]. Właściwości farmakologiczne nowych doustnych leków przeciwzakrzepowych o bezpośrednim działaniu podsumowano w tabeli 14.

Podsumowując, rola nowych doustnych leków przeciwzakrzepowych o bezpośrednim działaniu w połączeniu z DAPT w ramach prewencji wtórnej w ACS wydaje się obiecująca, ale łączna interpretacja dowodów odnoszących się do tej klasy leków jest niejednoznaczna i konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań.

18.4.4. Leczenie przeciwzakrzepowe podczas PCI u pacjentów otrzymujących doustne leki przeciwzakrzepowe

U dość znacznego odsetka chorych poddawanych PCI (6–8%) występują wskazania do przewlekłego doustnego leczenia przeciwzakrzepowego za pomocą VKA lub NOAC z powodu różnych stanów, takich jak AF z umiarkowanym lub dużym ryzykiem zatorowości, obecność mechanicznej protezy zastawkowej lub żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. Przerwanie podawania VKA może narazić pacjenta na zwiększone ryzyko wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych [863]. Z kolei PCI w warunkach pełnego leczenia przeciwzakrzepowego za pomocą VKA lub NOAC może być problematyczna.

W przypadku planowych PCI nie ma potrzeby stosowania dodatkowej terapii przeciwzakrzepowej, jeżeli międzynarodowy współczynnik znormalizowany wynosi > 2,5. Preferowanym dostępem naczyniowym w celu zmniejszenia ryzyka krwawień w okresie okołozabiegowym powinien być dostęp przez tętnicę promieniową, a preferowaną strategią — wykonywanie PCI bez przerywania podawania VKA w celu uniknięcia leczenia pomostowego, które może prowadzić do częstszego występowania powikłań krwotocznych lub niedokrwiennych. Należy również unikać stosowania inhibitorów GP IIb/IIIa, z wyjątkiem terapii ratunkowej.

Pierwotna PCI u pacjentów stosujących doustne leczenie przeciwzakrzepowe z terapeutyczną intensywnością powinna być wykonywana z dostępu przez tętnicę promieniową i po zastosowaniu dodatkowego parenteralnego leku przeciwza-

krzepowego niezależnie od czasu, który upłynął od podania ostatniej dawki doustnego leku przeciwzakrzepowego. Biorąc pod uwagę krótki czas działania, wynoszący 25 minut, a także mniejsze ryzyko krwawienia, biwalirudyna — którą stosuje się podczas zabiegu, a bezpośrednio po pierwotnej PCI przerywa się podawanie leku — może być preferowana w stosunku do UFH lub enoksaparyny, zwłaszcza u osób leczonych dabigatranem. Enoksaparyna powinna być preferowanym parenteralnym lekiem przeciwzakrzepowym w przypadkach wcześniejszej ekspozycji na bezpośrednie inhibitory czynnika Xa (riwaroksaban i apiksaban), aby unikać zamiany jednego rodzaju leczenia przeciwzakrzepowego na inne. Z wyjątkiem sytuacji wymagających wdrożenia terapii ratunkowej należy zasadniczo unikać stosowania inhibitorów GP IIb/IIIa.

18.4.5. Leczenie przeciwzakrzepowe po PCI u pacjentów wymagających doustnej terapii przeciwzakrzepowej

Długoterminowa ekspozycja pacjentów na potrójne leczenie (dwoma lekami przeciw płytkowymi i jednym przeciwzakrzepowym) wiąże się z dużym ryzykiem krwawienia [864]. Zakończone zgonem krwawienia stanowią 1/10 wszystkich krwawień. Połowa z nich to krwawienia wewnątrzczaszkowe, a połowa to krwawienia z przewodu pokarmowego [865]. Dostępne dowody są zbyt słabe, aby dostarczyć jednoznacznych wskazań [866, 867]. Potrójne leczenie, obejmujące ASA, kłopidogrel i NOAC lub VKA, powinno być stosowane po PCI tylko w przypadku występowania jednoznacznego wskazania do terapii przeciwzakrzepowej, tj. napadowe, przetrwałe lub utrwalone AF z ≥ 2 punktami w skali CHA₂DS₂-VASC [niewydolność serca (*Cardiac failure*), nadciśnienie tętnicze (*Hypertension*), wiek (*Age*) ≥ 75 lat (2 pkt.), cukrzyca (*Diabetes*), udar mózgu (*Stroke*) (2 pkt.)-choroba układu naczyniowego (*Vascular disease*), wiek (*Age*) 65–74 lata, płeć żeńska (*Sex category — female*)]; obecność mechanicznej protezy zastawkowej; wywiady niedawnej lub nawracającej zakrzepicy żył głębokich bądź zatorowości płucnej.

Czas trwania potrójnego leczenia powinien być ograniczony w zależności od sytuacji klinicznej, ryzyka incydentów zakrzepowo-zatorowych — ocenianego za pomocą skali CHA₂DS₂-VASC oraz ryzyka krwawienia — ocenianego za pomocą skali HAS-BLED [nadciśnienie tętnicze (*Hypertension*), nieprawidłowa czynność nerek lub wątroby (*Abnormal renal/liver function*), udar mózgu (*Stroke*), krwawienie w wywiadach lub skłonność do krwawień (*Bleeding history or predisposition*), chwiejne wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (*Labile INR*), podeszły wiek (*Elderly*), leki lub alkohol (*Drugs/alcohol*)]. Należy unikać stosowania prasugrelu lub tikagreloru w ramach potrójnego leczenia, biorąc pod uwagę brak udowodnionych korzyści i większe ryzyko poważnych krwawień w porównaniu z kłopidogrelem (HR 4,6; 95% CI 1,9–11,4; $p < 0,001$) w badaniu obserwacyjnym [868]. W celu ochrony żołądka należy

stosować inhibitor pompy protonowej (PPI). Intensywność doustnego leczenia przeciwzakrzepowego powinna być dokładnie monitorowana: w przypadku stosowania VKA docelowy przedział wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego wynosi 2,0–2,5, natomiast NOAC należy podawać w mniejszej dawce ocenianej w badaniach dotyczących prewencji udaru (dabigatran 110 mg 2 razy dziennie, riwaroksaban 15 mg raz na dobę itd.). Sformułowanie zaleceń dotyczących wyboru rodzaju stentu (DES czy BMS) jest trudne ze względu na brak jednoznacznych danych. Mimo że DAPT zaleca się rutynowo przez co najmniej miesiąc po wszczęciu BMS i 6 miesięcy po implantacji DES, ryzyko zakrzepicy w stencie (i innych niedokrwiennych punktów końcowych) w okresie 1–12 miesięcy po stentowaniu wydaje się podobne w przypadku obu rodzajów stentów [124, 352, 869]. Ponadto najnowsze dane na temat ryzyka zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów, u których przerwano DAPT [648], a także chorych poddawanych operacjom niekardiologicznym wskazują na brak różnic między BMS a DES [663]. Do czasu uzyskania danych z badań randomizowanych niniejsza Grupa Robocza zaleca stosowanie DES nowej generacji jako preferowanych w stosunku do BMS u pacjentów wymagających doustnego leczenia przeciwzakrzepowego, u których ryzyko krwawienia jest małe (≤ 2 pkt. w skali HAS-BLED). Wśród osób poddawanych PCI i wymagających doustnego leczenia przeciwzakrzepowego, u których ryzyko krwawienia jest duże (≥ 3 pkt. w skali HAS-BLED), wyboru między BMS a DES nowej generacji należy dokonywać indywidualnie.

Odstąpienie od podawania ASA, natomiast kontynuację leczenia kłopidogrelem oceniano w badaniu *What is the Optimal Antiplatelet and Anticoagulant Therapy in Patients with Oral Anticoagulation and Coronary Stenting* (WOEST), w którym 573 pacjentów przypisano losowo do podwójnego leczenia doustnym lekiem przeciwzakrzepowym i kłopidogrelem (75 mg dziennie) lub potrójnego leczenia doustnym lekiem przeciwzakrzepowym, kłopidogrelem i ASA (80 mg dziennie). Leczenie kontynuowano przez miesiąc po wszczęciu BMS u 35% chorych oraz przez rok po implantacji DES u pozostałych 65% pacjentów, a czas trwania obserwacji wyniósł rok [870]. PCI w trakcie stosowania VKA wykonano u połowy pacjentów, a 1/3 osób trafiła do szpitala z powodu NSTEMI-ACS. Główny punkt końcowy, którym były wszystkie krwawienia wg definicji z badania TIMI, wystąpił istotnie rzadziej w grupie podwójnego leczenia (19,5% vs. 44,9%; HR 0,36; 95% CI 0,26–0,50; $p < 0,001$). Częstość MI, udarów mózgu, ponownych rewaskularyzacji tego samego naczynia i zakrzepicy w stencie nie różniła się istotnie między grupami, natomiast śmiertelność ogólna w rocznej obserwacji była znacząco mniejsza w grupie podwójnego leczenia (2,5% vs. 6,4% w grupie potrójnego leczenia; $p = 0,027$). Różnice wynikały jednak głównie z obecności drobnych krwawień, ponieważ częstość występowania poważnych krwawień nie różniła się istotnie, u większości pacjentów (74%) wykorzy-

Zalecenia dotyczące leczenia przeciwkrzepliwego u pacjentów poddawanych PCI, którzy wymagają doustnej terapii przeciwzakrzepowej

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
U pacjentów z jednoznacznym wskazaniem do doustnego leczenia przeciwzakrzepowego (np. AF i ≥ 2 pkt. w skali CHA ₂ DS ₂ -VASc, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, skrzeplina w lewej komorze lub mechaniczna proteza zastawkowa) zaleca się doustne leczenie przeciwzakrzepowe w połączeniu z terapią przeciwplateletową	I	C	
DES nowej generacji są preferowane w stosunku do BMS u pacjentów wymagających doustnego leczenia przeciwzakrzepowego, jeżeli ryzyko krwawienia jest małe (≤ 2 pkt. w skali HAS-BLED)	IIa	C	
U pacjentów ze stabilną CAD i AF z ≥ 2 pkt. w skali CHA ₂ DS ₂ -VASc oraz małym ryzykiem krwawienia (≤ 2 pkt. w skali HAS-BLED) należy rozważyć początkowe potrójne leczenie obejmujące (N)OAC, ASA (75–100 mg dziennie) i kłopidogrel (75 mg dziennie) przez co najmniej miesiąc po wszczęciu BMS lub DES nowej generacji, a następnie podwójne leczenie obejmujące (N)OAC i ASA (75–100 mg dziennie) lub kłopidogrel (75 mg dziennie) przez okres do 12 miesięcy	IIa	C	
DAPT należy rozważyć jako terapię alternatywną dla początkowego potrójnego leczenia u pacjentów ze stabilną CAD i AF z ≤ 1 pkt. w skali CHA ₂ DS ₂ -VASc	IIa	C	
U pacjentów z ACS i AF oraz małym ryzykiem krwawienia (≤ 2 pkt. w skali HAS-BLED) należy rozważyć początkowe potrójne leczenie obejmujące (N)OAC, ASA (75–100 mg dziennie) i kłopidogrel (75 mg dziennie) przez 6 miesięcy niezależnie od rodzaju stentu, a następnie (N)OAC i ASA (75–100 mg dziennie) lub kłopidogrel (75 mg dziennie) przez okres do 12 miesięcy	IIa	C	
U pacjentów wymagających doustnego leczenia przeciwzakrzepowego, u których ryzyko krwawienia jest duże (≥ 3 pkt. w skali HAS-BLED), należy rozważyć potrójne leczenie obejmujące (N)OAC, ASA (75–100 mg dziennie) i kłopidogrel (75 mg dziennie) przez miesiąc, a następnie (N)OAC i ASA (75–100 mg dziennie) lub kłopidogrel (75 mg dziennie) niezależnie od sytuacji klinicznej (stabilna CAD lub ACS) i rodzaju stentu (BMS lub DES nowej generacji)	IIa	C	
Podwójne leczenie obejmujące (N)OAC i kłopidogrel (75 mg dziennie) można rozważyć jako terapię alternatywną dla początkowego potrójnego leczenia u wybranych pacjentów	IIb	B	[865, 870]
Nie zaleca się stosowania tikagreloru i prasugrelu w ramach początkowego potrójnego leczenia	III	C	
Leczenie przeciwzakrzepowe po PCI u pacjentów z ACS			
U wybranych pacjentów, którzy otrzymują ASA i kłopidogrel, można rozważyć małą dawkę riwaroksabanu (2,5 mg 2 razy dziennie) w przypadku PCI z powodu ACS, jeżeli ryzyko krwawienia u pacjenta jest małe	IIb	B	[855]
Leczenie przeciwzakrzepowe podczas PCI u pacjentów stosujących doustną terapię przeciwzakrzepową			
Zaleca się stosowanie dodatkowego parenteralnego leczenia przeciwzakrzepowego niezależnie od momentu podania ostatniej dawki (N)OAC	I	C	
Podawanie parenteralnych leków przeciwzakrzepowych (biwalirudyna, enoksaparyna lub heparyna niefrakcjonowana) w okresie okołozabiegowym należy przerwać niezwłocznie po pierwotnej PCI	IIa	C	

ACS — ostry zespół wieńcowy; AF — migotanie przedsionków; ASA — kwas acetylosalicylowy; BMS — niepowlekany stent metalowy; CAD — choroba wieńcowa; CHA₂DS₂-VASc — niewydolność serca (*Cardiac failure*), nadciśnienie tętnicze (*Hypertension*), wiek (*Age*) ≥ 75 lat (2 pkt.), cukrzyca (*Diabetes*), udar mózgu (*Stroke*) (2 pkt.)-choroba układu naczyniowego (*Vascular disease*), wiek (*Age*) 65–74 lata, płeć żeńska (*Sex category — female*); DAPT — podwójne leczenie przeciwplateletowe; DES — stent uwalniający lek; (N)OAC — doustny lek przeciwzakrzepowy (nie należący do grupy antagonistów witaminy K); HAS-BLED — nadciśnienie tętnicze (*Hypertension*), nieprawidłowa czynność nerek lub wątroby (*Abnormal renal/liver function*), udar mózgu (*Stroke*), krwawienie w wywiadach lub skłonność do krwawień (*Bleeding history or predisposition*), chwiejne wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (*Labile INR*), podeszły wiek (*Elderly*), leki lub alkohol (*Drugs/alcohol*); PCI — przeszłokrotna interwencja wieńcowa

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

stywno dostęp naczyniowy przez tętnicę udową, a potrójne leczenie stosowano przez rok. Mimo że ta próba kliniczna była zbyt mała, aby ocenić niedokrwienne punkty końcowe, podwójne leczenie kłopidogrelem i doustnym lekiem przeciwzakrzepowym można rozważyć jako alternatywne dla terapii potrójnej u osób z dużym ryzykiem krwawienia.

18.4.6. Czas trwania DAPT po PCI

W przełomowych badaniach, w których wykazano wartość DES wczesnej generacji, DAPT stosowano przez 2–3 miesiące w przypadku stentu uwalniającego sirolimus i przez 6 miesięcy w przypadku stentu uwalniającego paklitaksel. W związku z obawami o większe ryzyko zakrzepicy w stencie

i wystąpienia niepożądanych incydentów niedokrwienych [651] w kilku wytycznych zalecono DAPT przez rok lub dłużej po wszczepieniu DES [779]. Szczegółowe analizy, w których porównano DES wczesnej generacji z BMS, nie potwierdziły problemów dotyczących bezpieczeństwa leczenia, ponieważ w długoterminowej, 5-letniej obserwacji stwierdzono podobną częstość występowania zgonów i MI po różnej długości okresie DAPT, od 2 miesięcy do roku [124, 649, 650]. Mimo że bardzo późną zakrzepicę w stencie obserwowano częściej, występowanie tych rzadkich incydentów zostało zrównoważone przez nieco mniejszą częstość występowania wczesnej zakrzepicy w stencie i mniejsze ryzyko MI w związku z ponownymi rewaskularyzacjami. Później wykazano, że DES nowej generacji charakteryzują się podobnym lub nawet lepszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z BMS, włącznie z ryzykiem bardzo późnej zakrzepicy w stencie [125, 129–132].

Obecnie dostępne dane nie wskazują na zasadność przedłużania DAPT powyżej roku po wszczepieniu DES. W randomizowanym badaniu *Zotarolimus-Eluting Stent, Sirolimus-Eluting Stent, or Paclitaxel-Eluting Stent Implantation for Coronary Lesions—Late Coronary Arterial Thrombotic Events/Real-world Patients Treated with Drug-Eluting Stent Implantation and Late Coronary Arterial Thrombotic Events (ZEST-LATE/REAL-LATE)* po roku od wszczepienia DES stabilnych pacjentów przypisywano do kontynuacji podawania kłopidogrelu i ASA lub podawania tylko ASA [871]. Po medianie 19 miesięcy obserwacji stwierdzono nieistotnie większą częstość występowania MI, udarów mózgu i zgonów wśród osób, u których kontynuowano leczenie kłopidogrelem, niż u tych, których losowo przypisano do przerwania podawania kłopidogrelu po roku od implantacji DES.

W kilku RCT, w tym w badaniach *Efficacy of Xience/Promus versus Cypher in Reducing Late Loss After Stenting (EXCELLENT)* [803], *Real Safety and Efficacy of a 3-month Dual Antiplatelet Therapy Following Zotarolimus-eluting Stents Implantation (RESET)* [805], *Optimized Duration of Clopidogrel Therapy Following Treatment With the Zotarolimus-Eluting Stent in Real-World Clinical Practice (OPTIMIZE)* [804] i *Prolonging Dual Antiplatelet Treatment In Patients With Coronary Artery Disease After Graded Stent-Induced Intimal Hyperplasia Study (PRODIGY)* [799], porównano krótkoterminowe DAPT (przez 3–6 miesięcy) z DAPT prowadzonym przez dłuższy czas (12–24 miesiące) i zgodnie wykazano brak korzyści pod względem wpływu na niedokrwienne punkty końcowe, natomiast większe ryzyko krwawienia. W niedawno przeprowadzonej metaanalizie danych z porównań krótkiego i długotrwałego (> 12 miesięcy) DAPT wyniosowano, że przedłużanie DAPT powyżej 6 miesięcy zwiększało ryzyko krwawienia bez zmniejszenia częstości występowania incydentów niedokrwienych [802]. Należy zauważyć, że żadna z tych prób klinicznych nie miała wystarczającej mocy statystycznej do oceny występowania niedokrwienych punktów końcowych, wszystkie były badaniami otwartymi, a czas od stentowania do randomizacji był różny.

Określenie jakości dostępnych dowodów jest więc trudne i te wnioski muszą jeszcze zostać potwierdzone w trwających dużych próbach klinicznych, w tym badaniach *Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Safety And Efficacy of Six Months Dual Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stenting (ISAR-SAFE; numer badania w rejestrze ClinicalTrials.gov: NCT00661206)* i *Dual Antiplatelet Therapy (DAPT; numer badania w rejestrze ClinicalTrials.gov: NCT00977938)*.

Biorąc pod uwagę dobrze wykazane ryzyko krwawień związane z wydłużeniem DAPT powyżej 12 miesięcy, a także brak dowodów na korzyści pod względem zapobiegania powikłaniom niedokrwienym, na podstawie obecnie dostępnych danych nie można zalecić rutynowego przedłużania DAPT powyżej 6 miesięcy po wszczepieniu DES nowej generacji u pacjentów ze stabilną CAD. Dane obserwacyjne uzyskane w przypadku nowej generacji stentów uwalniających zotarolimus i ewerolimus wskazują, że wystarczający może być nawet krótszy okres DAPT [872, 873]. W badaniu OPTIMIZE oceniano kliniczny brak niższości DAPT trwającego 3 miesiące w porównaniu z 12 miesiącami u pacjentów poddanych PCI z użyciem stentów uwalniających zotarolimus [804]. Łączna częstość występowania niepożądanych incydentów klinicznych nie różniła się między krótkoterminowym DAPT a dłuższym DAPT (6,0% vs. 5,8%, różnica ryzyka 0,17; 95% CI od -1,52 do 1,86). Częstość występowania krwawień, zarówno poważnych, jak i innych, nie różniła się istotnie. Ponieważ nie ma zbyt wielu wysokiej jakości danych odnoszących się do 3-miesięcznego (lub krótszego) okresu DAPT po wszczepieniu DES nowej generacji, ten schemat leczenia powinien być zarezerwowany dla chorych z dużym ryzykiem krwawienia lub wymagających doustnej terapii przeciwzakrzepowej.

U pacjentów poddawanych rewaskularyzacji mięśnia sercowego z powodu ACS związanych z dużym ryzykiem zaleca się stosowanie DAPT przez rok niezależnie od rodzaju stentu. To zalecenie jest oparte na rezultatach badania CURE, w którym stwierdzono stale zwiększającą się korzyść z DAPT w porównaniu ze stosowaniem samego ASA w ciągu całego okresu obserwacji, a także na nowszych wynikach badań TRITON-TIMI 38 i PLATO, które wykazały stale zwiększającą się korzyść z DAPT z użyciem nowych, silniejszych inhibitorów P2Y₁₂. Po stentowaniu w ramach terapii ACS, w tym zwłaszcza STEMI, przedłużona DAPT zmniejsza ryzyko zakrzepicy w stencie, ponownego MI i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych [825], a u pacjentów po ACS silniejsza DAPT wiąże się z największymi korzyściami klinicznymi każdego rodzaju [830]. Ważne jest, aby informować pacjentów i ich lekarzy o potrzebie unikania przedwczesnego przerywania DAPT.

Podsumowując, zaleca się, aby stosować DAPT przez co najmniej miesiąc po implantacji BMS w leczeniu stabilnej CAD [86], przez 6 miesięcy po implantacji DES nowej generacji w leczeniu stabilnej CAD [86] oraz przez okres do jednego roku u pacjentów z ACS niezależnie od strategii rewaskularyzacji [180].

18.4.7. Interakcje lekowe: problem dotyczący kłopidogrelu

Statyny będące substratem dla izoformy 3A4 cytochromu P450 (CYP3A4) (tj. simwastatyna, atorwastatyna i lowastatyna) mogą wpływać na metabolizm kłopidogrelu, ale ta interakcja lekowa ma jedynie niewielkie, jeżeli w ogóle jakiegokolwiek znaczenie kliniczne.

Instytucje nadzorujące rynek leków w Europie i Stanach Zjednoczonych wydały ostrzeżenia o zmniejszeniu działania kłopidogrelu w połączeniu z PPI (w tym zwłaszcza omeprazolem i esomeprazolem). Leczenie za pomocą PPI powinno być uważnie rozważane u pacjentów z wcześniejszymi powikłaniami ze strony przewodu pokarmowego lub czynnikami ryzyka krwawień z przewodu pokarmowego (np. podeszły wiek, jednoczesne stosowanie warfaryny, glikokortykosteroidów lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych, a także zakażenie *Helicobacter pylori*), którzy wymagają DAPT. W kilku badaniach wykazano wpływ PPI na farmakodynamikę leków przeciwkrzepliwych, natomiast jedynie nieliczne badania dostarczyły danych wskazujących na istotny wpływ na kliniczne wyniki terapii. Nie ma wystarczających danych, aby odradzać stosowanie PPI u pacjentów otrzymujących ASA, prasugrel, tikagrelor, dabigatran lub jeden z doustnych inhibitorów czynnika Xa (riwaroksaban lub apiksaban). Zdecydowanie najdokładniej zbadano interakcje PPI z kłopidogrelem. Mimo to potencjalne interakcje między przeciwpłytkowym działaniem kłopidogrelu a PPI pozostają kontrowersyjne i nie można sformułować jednoznacznych wniosków dotyczących implikacji klinicznych. Kłopidogrel stosuje się najczęściej razem z ASA, a u pacjentów poddanych DAPT istnieje zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego. Jednak PPI nie powinny być używane u tych chorych automatycznie, natomiast należy je przepisywać osobom z wcześniejszymi powikłaniami ze strony przewodu pokarmowego lub narażonymi na zwiększone ryzyko krwawienia. Badania farmakodynamiczne — ale nie badania z oceną klinicznych wyników leczenia — przemawiają za stosowaniem zamiast omeprazolu nowszych PPI, takich jak pantoprazol [874].

18.4.8. Dysfunkcja nerek

Dysfunkcja nerek występuje u 30–40% pacjentów z CAD, a nasilenie CKD ściśle wiąże się z ryzykiem niepomyślnych wyników leczenia w okresie wewnątrzszpitalnym. Gorsze kliniczne rezultaty terapii u pacjentów z CKD można prawdopodobnie wytłumaczyć częstszym wcześniejszym występowaniem chorób układu sercowo-naczyniowego, bardziej nasilonym procesem miażdżycowo-zakrzepowym, poważniejszymi przejawami klinicznymi ACS, mniejszą częstością rewaskularyzacji, niedostatecznym wykorzystywaniem metod leczenia o wartości udowodnionej w badaniach naukowych, a być może również przedawkowywaniem leków, których metabolizm i wydalanie zależą od czynności nerek. Należy

obliczać klirens kreatyniny, posługując się wzorem Cockcrofta-Gaulta, aby dawkować leki zgodnie z zaleceniami i unikać przedawkowania leków przeciwzakrzepowych, co stanowi częstą sytuację u osób z CKD i prowadzi do zwiększonego ryzyka krwawienia [875, 876]. U pacjentów kierowanych na PCI w trybie doraźnym pierwsza dawka leku przeciwkrzepliwego zwykle nie zwiększa ryzyka krwawienia w przypadku CKD, natomiast dłużej trwający wlew lub podawanie kolejnych dawek mogą prowadzić do nagromadzenia się leku w organizmie i zwiększenia ryzyka krwawienia. W związku z tym pacjenci z CKD powinni stosować takie samo leczenie pierwszego rzutu jak inni chorzy, jeżeli nie ma do niego przeciwwskazań. Później niezbędne jest modyfikowanie dawek leków z uwzględnieniem czynności nerek i preferowane mogą być określone leki przeciwkrzepliwie (tab. 15). W celu zminimalizowania ryzyka CIN ważne jest zapewnienie odpowiedniego nawodnienia podczas pierwotnej PCI oraz po niej, a także ograniczanie ilości podanego środka kontrastowego (patrz rozdział 11.4).

Dysfunkcja nerek była jednym z kryteriów ryzyka uwzględnionych w badaniu PLATO i wyłączano z niego tylko osoby ze schyłkową niewydolnością nerek, które wymagały dializoterapii. Pacjenci z CKD (21% badanych) odnieśli szczególne korzyści z podawania tikagreloru, ponieważ RRR głównego niedokrwienego punktu końcowego wyniosło w tej grupie 23% (w porównaniu z nieistotnie mniejszym efektem u osób bez CKD — 10%), z jeszcze większym bezwzględny (o 4,0%) i względny (o 28%) zmniejszeniem RRR śmiertelności ogólnej [877].

18.4.9. Operacja u pacjentów poddanych DAPT

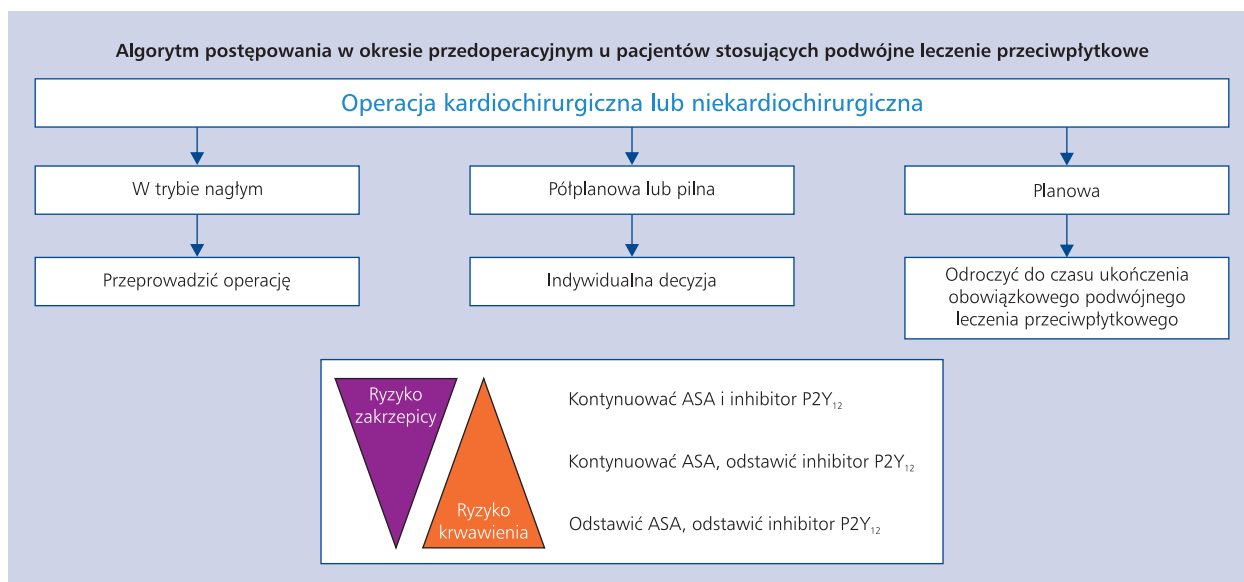
Postępowanie u pacjentów stosujących DAPT, których kieruje się na zabiegi chirurgiczne, zależy od stopnia pilności operacji, a także indywidualnego ryzyka zakrzepicy i krwawienia u danego chorego (ryc. 4) [878]. Większość zabiegów chirurgicznych można wykonywać z możliwą do zaakceptowania częstością występowania krwawień w trakcie stosowania DAPT lub przynajmniej samego ASA. W celu oceny ryzyka u pacjenta (w tym zarówno ryzyka krwawienia, jak i ryzyka zakrzepicy) i wyboru najlepszej strategii postępowania potrzebne jest wielodyscyplinarne podejście (z udziałem kardiologa, anestezjologa, hematologa i chirurga). Ponadto wykazano, że krwawienia związane z operacją zwiększają śmiertelność w ciągu 30 dni, a także w obserwacji długoterminowej [573].

Dane obserwacyjne z dużego badania kohortowego (obejmującego 124 844 implantacje BMS lub DES) wskazują, że najsilniejszymi czynnikami ryzyka MACE po operacji niekardiologicznej są: potrzeba operacji w trybie innym niż planowy, MI w ciągu 6 miesięcy przed operacją oraz zaawansowana choroba serca. Mimo że moment wykonywania operacji korelował z MACE w ciągu pierwszych 6 miesięcy po PCI, po upływie 6 miesięcy nie obserwowano już tego efektu [663]. Warto zauważyć, że rodzaj stentu (BMS lub DES)

Tabela 15. Modyfikacje dawek leków przeciwkrzepliwych u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek

	Zalecenia
kwas acetylosalicylowy	Bez modyfikacji dawki
klopidogrel	Bez modyfikacji dawki
prasugrel	Bez modyfikacji dawki. Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek/dializowanych
tikagrelor	Bez modyfikacji dawki. Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek/dializowanych
enoksaparyna	Nie ma potrzeby modyfikowania dawki dożylniej, zwłaszcza w związku z PCI. Modyfikacja dawkowania podskórnego u pacjentów z kliresem kreatyniny < 30 ml/min: połowa dawki
heparyna niefrakcjonowana	Bez modyfikacji dawki podawanej w bolusie
fondaparinux	Przeciwwskazany u pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności nerek (GFR < 30 ml/min)
biwalirudyna	<ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (GFR 30–59 ml/min) należy stosować mniejszą prędkość początkowego wlewu (1,4 mg/kg/h) • U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (GFR < 30 ml/min) nie należy stosować biwalirudyny • Nie ma potrzeby zmniejszania dawki podawanej w bolusie
abciximab	Nie ma szczegółowych zaleceń. Należy uważnie rozważyć ryzyko krwawienia
eptifibatid	<ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (GFR od ≥ 30 do < 50 ml/min) należy podać bolus 180 µg/kg dożylnie, a następnie ciągły wlew z prędkością 1,0 µg/kg/min przez cały okres leczenia • U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (GFR < 30 ml/min) eptifibatid jest przeciwwskazany
tirofiban	U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (GFR < 30 ml/min) prędkość wlewu należy zmniejszyć o połowę (0,05 µg/kg/min)

GFR — współczynnik przesączania kłębuszkowego; PCI — przeszłorna interwencja wieńcowa



Rycina 4. Postępowanie w okresie przedoperacyjnym u pacjentów stosujących podwójne leczenie przeciwplatekcyjne, u których rozważa się lub wykonuje operację; ASA — kwas acetylosalicylowy

nie wiązał się z występowaniem MACE po operacji. W celu zmniejszenia ryzyka krwawienia i zakrzepicy zaleca się, aby planowe operacje niekardiologiczne odroczyć do czasu ukończenia zalecanego DAPT (najlepiej o 6 miesięcy u osób ze stabilną CAD oraz o rok u pacjentów po ACS), a operacje

przeprowadzać bez przerywania podawania ASA, jeżeli jest to możliwe. Krótszy okres DAPT może być uzasadniony, jeżeli operacji nie można odroczyć.

Podczas przygotowań do zabiegów chirurgicznych związanych z dużym lub bardzo dużym ryzykiem krwawienia

zaleca się, aby przerywać podawanie kłopidogrelu 5 dni przed operacją w celu ograniczenia występowania krwawień i zmniejszenia zapotrzebowania na przetaczanie produktów krwiopochodnych, natomiast podawanie ASA należy kontynuować przez cały okres okołoperacyjny [879]. Podawanie prasugrelu należy przerywać 7 dni przed operacją ze względu na jego dłużej trwające i silniejsze działanie hamujące płytki w porównaniu z kłopidogrelem. Co ciekawe, mimo większej obserwowanej częstości poważnych krwawień zgodnie z definicją z badania TIMI (OR 4,73; 95% CI 1,9–11,8), przetoczeń płytek i reoperacji z powodu krwawienia stosowanie prasugrelu wiązało się z mniejszą częstością występowania zgonów po CABG w porównaniu z kłopidogrelem w małej podgrupie pacjentów uczestniczących w badaniu TRITON-TIMI 38 (2,3% vs. 8,7%; skorygowany OR 0,26; $p = 0,025$) [880]. Większość CABG była planowana i przeprowadzona po wypisie ze szpitala po incydencie kwalifikującym do udziału w badaniu, a po CABG zwykle powracano do podawania badanego leku. W badaniu PLATO w podgrupie pacjentów poddanych CABG w ciągu 7 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku (po 3–5 dniach) stosowanie tikagreloru w porównaniu z kłopidogrelem również wiązało się z mniejszą śmiertelnością ogólną (4,6% vs. 9,2%; $p = 0,002$), bez wzrostu ryzyka krwawień związanych z CABG [881]. Ponad połowę CABG wykonano podczas hospitalizacji z powodu incydentu kwalifikującego do udziału w badaniu. Takie rezultaty leczenia wynikały z mniejszej liczby zgonów związanych z krwawieniami i zakażeniami, a także z mniejszej liczby incydentów niedokrwienych. Łącznie u 37% pacjentów nie powrócono do stosowania badanego leku w ciągu 7 dni od wypisu ze szpitala.

Na podstawie tych danych nie zaleca się przerywania podawania inhibitorów P2Y₁₂ u pacjentów z grup dużego ryzyka, takich jak chorzy z utrzymującym się niedokrwieniem lub anatomią zmian w tętnicach wieńcowych wskazującą na duże ryzyko (np. choroba pnia lewej tętnicy wieńcowej lub ciężka choroba wielonaczyniowa ze zmianami w proksymalnych odcinkach tętnic wieńcowych). U tych osób należy wykonywać CABG bez przerywania podawania inhibitora P2Y₁₂, zwracając szczególną uwagę na ograniczenie występowania krwawień. Rozsądne może być — chociaż tylko u pacjentów, u których ryzyko krwawienia jest bardzo duże — przerwanie podawania inhibitorów P2Y₁₂ przed operacją, nawet u chorych z aktywnym niedokrwieniem, rozważając zastosowanie strategii leczenia pomostowego (patrz poniżej). Do stosowania DAPT należy powracać jak najszybciej, podając nasycające dawki kłopidogrelu, tikagreloru lub prasugrelu (w miarę możliwości w ciągu 24 h od operacji), chociaż optymalny moment powrotu do podawania leków po CABG pozostaje niepewny.

Zaproponowano, aby podczas podejmowania decyzji o wyborze momentu operacji po przerwaniu leczenia jako jedną z możliwości wykorzystywać monitorowanie za pomocą

przyłóżkowych testów czynności płytek zamiast opóźniania operacji o arbitralnie ustalony określony czas. Zahamowanie czynności płytek pod wpływem kłopidogrelu jest wyznacznikiem krwawień związanych z CABG [882], a metoda wykonywania przedoperacyjnych badań czynności płytek w celu określenia momentu przeprowadzenia CABG u pacjentów leczonych kłopidogrelem spowodowała skrócenie czasu oczekiwania na operację o ok. 50% w porównaniu z opóźnieniem zalecanym w obecnych wytycznych [883]. Z tych względów w uaktualnionych wytycznych STS z 2012 r. stwierdzono, że w celu zmniejszenia ryzyka krwawień i zakrzepicy u pacjentów z ACS rozsądne jest opóźnianie operacji nawet zaledwie o dzień lub dwa [879].

W sytuacjach związanych z bardzo dużym ryzykiem, np. w ciągu pierwszych tygodni po implantacji stentu, zaproponowano, aby 5 dni przed operacją zamieniać leczenie kłopidogrelem na podawanie odwracalnego leku przeciwplatekowego charakteryzującego się krótkim czasem półtrwania (np. dożylnie podawane inhibitory GP IIb/IIIa tirofiban i eptifibatid), przerywając wlew tego leku 4 godziny przed operacją [884]. Nie istnieją jednak dowody kliniczne potwierdzające zasadność takiego postępowania, które jest oparte wyłącznie na badaniach farmakokinetycznych i farmakodynamicznych. W badaniu *Bridging Anticoagulation in Patients Who Require Temporary Interruption of Warfarin Therapy for an Elective Invasive Procedure or Surgery* (BRIDGE) porównano z placebo podawanie kangreloru, dożylnego inhibitora P2Y₁₂ o odwracalnym działaniu, który stosowano w ramach terapii pomostowej przed CABG u pacjentów leczonych pochodnymi tienopirydyny [854]. Podawanie doustnych inhibitorów P2Y₁₂ przerywano 48 godzin przed CABG. Stosowanie kangreloru wiązało się z większą częstością utrzymania zahamowania czynności płytek (główny punkt końcowy, aktywność < 240 j. reakcji z receptorem P2Y₁₂, u 98,8% (83/84) vs. 19,0% (16/84) pacjentów; RR 5,2; 95% CI 3,3–8,1; $p < 0,001$). Leczenie pomostowe za pomocą długotrwałego wlewu kangreloru nie spowodowało wzrostu częstości występowania poważnych krwawień przed operacją.

Stosowanie LMWH lub UFH zamiast DAPT jest nieefektywne [885]. W przypadku zabiegów chirurgicznych związanych z małym lub umiarkowanym ryzykiem krwawienia należy zachęcać chirurgów do operowania bez przerywania DAPT.

Wydaje się, że powrót do podawania kłopidogrelu po CABG jest bezpieczny i skuteczny, co wynika z niedawno przeprowadzonej metaanalizy 5 RCT i 6 badań obserwacyjnych z udziałem 25 728 pacjentów, u których wykazano, że dołączenie kłopidogrelu do ASA w porównaniu ze stosowaniem samego ASA wiązało się z poprawą wczesnej drożności pomostów (RR 0,59; 95% CI 0,43–0,82; $p = 0,02$) oraz mniejszą śmiertelnością wewnątrzszpitalną lub 30-dniową (0,8% vs. 1,9%; $p < 0,0001$) [886]. Korzystny wpływ na śmiertelność po CABG w badaniach PLATO i TRITON-TIMI 38 pozwala sądzić, że po CABG można powracać do podawania tikagreloru

i prasugrelu, ale dostępne dowody są ograniczone, ponieważ w badaniu PLATO do podawania tikagreloru powrócono tylko u 1/3 pacjentów i nie była to ocena randomizowana [881].

18.4.10. Monitorowanie leczenia przeciwplatekowego i badania genetyczne

Badania czynności płytek wprowadziły nieco pewności w rozumienie chorób układu sercowo-naczyniowego: leki, które powodują silne i stałe hamowanie reaktywności zależnej od receptora P2Y₁₂, zmniejszają częstość występowania MI i zakrzepicy w stencie po interwencji wieńcowej, co potwierdza słuszność hipotezy, że szlak sygnałowy receptora P2Y₁₂ jest ważnym elementem procesów patofizjologicznych prowadzących do powstawania skrzepliny u pacjentów z ACS leczonych za pomocą PCI [774]. W największym z dotychczasowych badań obserwacyjnych dotyczących czynności płytek — *Assessment of Dual Antiplatelet Therapy with Drug-Eluting Stents (ADAPT-DES)* — prawie 50% przypadków zakrzepicy w stencie w ciągu 30 dni po PCI można było przypisać dużej reaktywności płytek, zdefiniowanej jako > 208 j. reakcji z receptorem P2Y₁₂ w ocenie za pomocą przyłożkowego testu VerifyNow® [887]. Należy jednak zauważyć, że chociaż reaktywność płytek podczas terapii okazuje się wiarygodnym i niezależnym wskaźnikiem ryzyka przyszłych incydentów [888, 889], to słuszność koncepcji wybiórczego, intensywnego leczenia przeciwplatekowego w zależności od zmierzonego efektu działania leku nie została nigdy udowodniona [890]. Do ograniczeń randomizowanych badań oceniających hipotezę przydatności testów czynności płytek, a mianowicie badań GRAVITAS i *Testing Platelet Reactivity in Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy with Prasugrel (TRIGGER-PCI)*, należały: mała częstość występowania incydentów, interwencja niewystarczająca pod względem farmakodynamicznym, potencjalny błąd selekcji pacjentów z grupy małego ryzyka, a także interwencja u osób, których po wszczępieniu stentu uznano za niereagujących na leczenie [778, 891]. W niedawno przeprowadzonym badaniu *Assessment by a Double Randomization of a Conventional Antiplatelet Strategy versus a Monitoring-guided Strategy for Drug-eluting Stent Implantation and of Treatment Interruption versus Continuation One Year after Stenting (ARCTIC)*, w którym pacjentów losowo przypisywano do zastosowania przyłożkowych testów czynności płytek z powtarzanymi pomiarami odpowiedzi na ASA i kłopidogrel zarówno przed implantacją stentu, jak i po niej, a następnie stosowania licznych interwencji farmakodynamicznych u osób słabo odpowiadających na leczenie (w tym stosowania inhibitorów GP IIb/IIIa, ponownego podawania dawek nasycających i zamiany na silniejsze inhibitory P2Y₁₂), uzyskano neutralne wyniki [892]. To badanie miało odpowiednią moc statystyczną i u chorych słabo odpowiadających na leczenie zastosowano w nim istotnie bardziej agresywną interwencję farmakologiczną,

która spowodowała 2-krotne zmniejszenie odsetka pacjentów ze słabą odpowiedzią na leczenie. Podsumowując, pomiary odpowiedzi na terapię za pomocą testów czynności płytek powinny być ograniczone do badań klinicznych, natomiast nie należy ich rutynowo wykorzystywać w praktyce klinicznej.

Jednym z ważnym czynników jest genetycznie uwarunkowana zmienność metabolizmu i wchłaniania kłopidogrelu, która odpowiada za niedostateczne wytwarzanie aktywnego metabolitu leku. Wydaje się, że szczególne znaczenie ma dwuetapowy metabolizm oksydacyjny proleku w wątrobie, zależny od cytochromu P450. Analizy farmakogenomiczne ujawniły warianty CYP 2C19 typu utraty funkcji (*loss-of-function*) — zwłaszcza allel 2C19*2 — jako główne czynniki genetyczne warunkujące przeciwplatekowe działanie kłopidogrelu. U nosicieli tych wariantów wykazano mniejsze stężenie aktywnego metabolitu kłopidogrelu, większą reaktywność płytek i towarzyszące temu gorsze wyniki leczenia [893–896]. Dostępne są szybkie i dokładne testy genetyczne przeznaczone do lokalnego stosowania w miejscu sprawowania opieki nad pacjentem, które umożliwiają identyfikację tych alleli. Pozostają pytania o rolę takich testów, np. o dobór pacjentów do badań, a także to, czy leczenie spersonalizowane w zależności od genotypu korzystnie wpływa na kliniczne wyniki terapii i jej aspekt ekonomiczny [897]. Obecnie nie można zalecać posługiwania się testami genetycznymi w rutynowej praktyce klinicznej ze względu na niewystarczające dane z badań prospektywnych.

Podsumowując, testy czynności płytek i badania genetyczne można rozważać w określonych sytuacjach związanych z dużym ryzykiem (np. przebyta zakrzepica w stencie, problemy z przestrzeganiem zaleceń terapeutycznych przez pacjenta, podejrzenie oporności na leczenie, duże ryzyko krwawienia).

18.4.11. Pacjenci z nadwrażliwością na ASA

U pacjentów z nadwrażliwością na ASA, u których potrzebne jest stosowanie tego leku, można przeprowadzić szybką procedurę desensytyzacji [898]. Kłopidogrel w dawce 75 mg dziennie jest odpowiednim alternatywnym lekiem do długotrwałego podawania u pacjentów nietolerujących ASA lub uczulonych na ASA [899]. Alternatywnie, w przypadkach nietolerancji ASA, preferowany w stosunku do kłopidogrelu może być silniejszy nowy inhibitor P2Y₁₂ (prasugrel lub tikagrelor), stosowany jako pojedynczy lek przeciwplatekowy przez ograniczony czas (1–6 miesięcy) po PCI.

18.4.12. Małopłytkowość wywołana przez heparynę

U pacjentów z wywiadami małopłytkowości wywołanej przez heparynę nie należy stosować ani UFH, ani LMWH ze względu na możliwość krzyżowej reaktywności. W takich przypadkach najlepszym lekiem przeciwzakrzepowym jest biwalirudyna, a inne możliwości obejmują argatroban, hirudynę, lepirudynę i danaparoid.

Ogólne zalecenia dotyczące leczenia przeciwplatekowego

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
Stosowanie inhibitora pompy protonowej w połączeniu z podwójnym leczeniem przeciwplatekowym jest zalecane u pacjentów z wywiadami krwawienia z przewodu pokarmowego lub owrzodzenia trawiennego i właściwe u osób z wieloma innymi czynnikami ryzyka (np. zakażenie <i>Helicobacter pylori</i> , wiek \geq 65 lat, a także jednoczesne stosowanie leków przeciwzakrzepowych, niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub glikokortykosteroidów)	I	A	[900, 901]
klopidogrel w dawce 75 mg dziennie jest wskazany jako lek alternatywny w przypadku nietolerancji ASA u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową	I	B	[899]
Badania czynności płytek lub badania genetyczne można rozważyć w określonych sytuacjach związanych z dużym ryzykiem (np. przebyta zakrzepica w stencie, problemy z przestrzeganiem zaleceń terapeutycznych przez pacjenta, podejrzenie oporności na lek, duże ryzyko krwawienia)	IIb	C	
Nie zaleca się rutynowych badań czynności płytek lub badań genetycznych (klopidogrel i ASA) w celu modyfikacji leczenia przeciwplatekowego przed planowym stentowaniem lub po stentowaniu	III	A	[778, 892]
Przerywanie leczenia			
Zaleca się, aby nie przerywać leczenia przeciwplatekowego przez upływem zalecanego czasu leczenia	I	C	
U pacjentów otrzymujących inhibitory P2Y ₁₂ , u których potrzebne jest przeprowadzenie poważnej operacji nie w trybie nagłym (w tym CABG), należy rozważyć odroczenie operacji o co najmniej 5 dni po przerwaniu podawania tikagreloru i klopidogrelu oraz o 7 dni po przerwaniu podawania prasugrelu, jeżeli jest to klinicznie możliwe, a u pacjenta nie stwierdza się dużego ryzyka wystąpienia incydentu niedokrwienego	IIa	C	
Należy rozważyć powrót do leczenia klopidogrelem po CABG, kiedy tylko zostanie to uznane za bezpieczne	IIa	C	
Należy rozważyć powrót do leczenia tikagrelem i prasugrelem po CABG, kiedy tylko zostanie to uznane za bezpieczne	IIa	C	
U pacjentów poddawanych CABG należy posługiwać się badaniami czynności płytek podczas podejmowania decyzji dotyczących momentu operacji po przerwaniu leczenia przeciwplatekowego zamiast opóźniania operacji o arbitralnie ustalony określony czas	IIa	C	

ASA — kwas acetylosalicylowy; CABG — pomostowanie tętnic wieńcowych

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

19. Zależność między liczbą wykonywanych zabiegów rewaskularyzacyjnych a ich wynikami

Doświadczenie operatora wpływa na wyniki leczenia, zwłaszcza w krytycznych, złożonych sytuacjach. Większe łączne doświadczenie całego zespołu szpitalnego — obejmującego również personel pomocniczy na sali operacyjnej lub w pracowni cewnikowania serca, a także personel odpowiedzialny za leczenie po zabiegu — również wpływa na korzystne wyniki terapii. Dlatego też w ramach inicjatywy Leapfrog propaguje się przeprowadzanie PCI i CABG w ośrodkach, które wykonują dużo takich zabiegów [902].

19.1. POMOSTOWANIE TĘTNIC WIĘNCOWYCH

W metaanalizie, w której oceniano wpływ liczby operacji wykonywanych w danym szpitalu na śmiertelność wewnątrzszpitalną, wykazano, że w 7 badaniach obejmujących

1 470 990 pacjentów w 2040 szpitalach mniejszą śmiertelność stwierdzono w tych szpitalach, które wykonywały dużo operacji (OR 0,85; 95% CI 0,83–0,91), nawet po uwzględnieniu różnej charakterystyki operowanych osób [903]. Liczba przypadków leczonych w danym szpitalu może być duża, ale liczba zabiegów wykonywanych przez poszczególnych chirurgów bywa różna, co powoduje, że lepszym wskaźnikiem jest liczba zabiegów przeprowadzonych przez danego chirurga. Mimo że w niedawnym badaniu nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania powikłań w okresie wewnątrzszpitalnym i śmiertelności 5-letniej między lekarzami szkolącymi się w chirurgii a chirurgami konsultantami po uwzględnieniu w analizie wielozmiennej różnic początkowej charakterystyki pacjentów (HR 1,02; 95% CI 0,87–1,20) [904], dane potwierdzające zależność wyników terapii od liczby zabiegów wykonywanych przez chirurga są dość silne. Birkmeyer i wsp. [905] stwierdzili, że liczba zabiegów wykonywanych przez chirurga przeanalizowana jako zmienna ciągła wykazywała odwrotny związek ze śmiertelnością operacyjną (skorygowany OR 1,36; 95% CI 1,28–1,45). Ponadto, kiedy uwzględniono

liczbę operacji przeprowadzanych w szpitalu, wpływ liczby operacji wykonywanych przez chirurga zmienił się jedynie minimalnie i pozostał silnym wskaźnikiem predykcyjnym (skorygowany OR 1,33; 95% CI 1,25–1,42). Wartość ilorazu szans dla samej liczby operacji przeprowadzanych w szpitalu skorygowanej względem liczby operacji wykonywanych przez chirurgów wyniosła 1,13 (95% CI 1,03–1,24). Istnieje pogląd, że doświadczenie chirurga ma znacznie zwłaszcza w przypadku technicznie trudniejszych operacji CABG bez użycia krążenia pozaustrojowego [906].

Mimo że dane uzyskane w ciągu lat wskazują, że znaczenie ma zarówno liczba operacji wykonywanych przez chirurga, jak i liczba operacji przeprowadzanych w szpitalu [907], kilka badań pozwala sądzić, że wskaźniki jakości leczenia są ważniejsze niż sama liczba wykonywanych zabiegów, a duża liczba zabiegów nie musi prowadzić do lepszej jakości leczenia [908, 909]. Kilkoma przykładami takich wskaźników jakości terapii, które mają zasadnicze znaczenie dla poprawy wyników leczenia, są statystyki dotyczące częstości wykorzystywania IMA, stosowania leków w okresie okołoperacyjnym, a także zbieranie i monitorowanie danych w ramach ogólnokrajowych rejestrów. W obserwacyjnym badaniu kohortowym obejmującym 81 289 operacji CABG wykonanych przez 1451 chirurgów w 164 szpitalach w Północnej Karolinie w Stanach Zjednoczonych stwierdzono, że nieuwzględnione wskaźniki jakości leczenia były silnym predyktorem zgonów w okresie wewnątrzszpitalnym niezależnie od liczby operacji wykonywanych przez chirurga lub w danym szpitalu [910].

Uwzględniając te dane, w aktualnych wytycznych Amerykańskiego Kolegium Kardiologów i Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ACCF/AHA) dotyczących CABG zawarto zalecenie klasy IIb, aby ośrodki wykonujące mniej niż 125 operacji CABG rocznie były afiliowane przy ośrodkach trzeciego stopnia referencyjności przeprowadzających dużo takich operacji (poziom dowodów C) [285].

19.2. PRZEZSKÓRNE INTERWENCJE WIĘNCOWE

Zależność między liczbą zabiegów a wynikami PCI oceniano w wielu badaniach, uzyskując dane wskazujące na istnienie takiej zależności na poziomie zarówno operatora, jak i ośrodka [903, 911–915]. W metaanalizie 10 badań z udziałem ponad 1,3 miliona pacjentów poddanych PCI w 1746 ośrodkach w latach 1984–2005 leczenie w ośrodkach wykonujących dużo zabiegów wiązało się z względnym zmniejszeniem ryzyka zgonu w okresie wewnątrzszpitalnym o 13% (OR 0,87; 95% CI 0,83–0,91) w porównaniu z leczeniem w ośrodkach wykonujących mało zabiegów [903]. W analizie metaregresji z uwzględnieniem średniego roku badania stwierdzono, że wielkość tego efektu nie zmniejszała się istotnie wraz z upływem czasu. Te wyniki są zgodne z rezultatami uzyskanymi w badaniu populacyjnym, w którym analizowano dane z systemu zgłaszania wyników PCI w Nowym Jorku. Wynika z niego, że wykonywanie mniej niż 400 PCI rocznie w danym szpitalu oraz

mniej niż 75 PCI rocznie przez jednego operatora wiązało się z gorszymi wynikami leczenia [911]. Niektórzy autorzy wyrażali pogląd, że rezultaty zabiegów zrównują się wraz postępowaniem technologicznym dotyczącym materiałów stosowanych podczas PCI, który powoduje stopniowe zmniejszanie się różnic wyników leczenia i częstości występowania powikłań po planowych zabiegach między ośrodkami wykonującymi dużo lub mało zabiegów [916]. Wyniki badań przeprowadzonych w epoce stosowania stentów wieńcowych wskazują jednak, że zarówno liczba zabiegów przeprowadzonych przez operatora, jak i liczba zabiegów w danym ośrodku wciąż koreluje z rezultatami terapii, a uzyskane dane pozwalają sądzić, że najlepsze wyniki uzyskuje się wtedy, gdy operatorzy wykonujący wiele zabiegów praktykują w ośrodkach, w których również wykonuje się wiele zabiegów [912, 917].

Liczby zabiegów wykonywanych przez operatora i w szpitalu odgrywają istotną rolę w przypadku pacjentów z ACS, a zwłaszcza z STEMI. W dużym badaniu przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych stwierdzono, że w wśród 36 535 pacjentów poddanych pierwotnej PCI krótszy czas od przybycia do szpitala do napełnienia balonu (*door-to-balloon*) i mniejszą śmiertelność w okresie wewnątrzszpitalnym uzyskano w ośrodkach, w których wykonywano więcej pierwotnych PCI [918]. Podobne wyniki uzyskano w trzech późniejszych europejskich badaniach obserwacyjnych [914, 919, 920]. W innej analizie obejmującej 29 513 pacjentów z ostrym MI, u których przeprowadzono pierwotną PCI, leczenie w ośrodkach wykonujących wiele zabiegów wiązało się z istotnie krótszym czasem od przybycia do szpitala do napełnienia balonu niż w ośrodkach wykonujących pośrednią lub małą liczbę zabiegów (odpowiednio 88 min, 90 min i 98 min, p dla trendu < 0,001), chociaż śmiertelność w okresie wewnątrzszpitalnym nie różniła się istotnie (OR 1,22; 95% CI 0,78–1,91 w ośrodkach wykonujących mało zabiegów w porównaniu z ośrodkami wykonującymi dużo zabiegów, OR 1,14; 95% CI 0,78–1,66) [921]. Nallamothu i wsp. wykazali bezpośrednią zależność między stopniem wyspecjalizowania ośrodka (doświadczenie operatora i szpitala, leczenie przez 24 h na dobę 7 dni w tygodniu, wczesna aktywacja pracowni cewnikowania serca, pisemne protokoły postępowania w stanach nagłych) a wynikami leczenia w postaci śmiertelności wewnątrzszpitalnej wśród pacjentów z ostrym MI poddawanych pierwotnej PCI [913].

W aktualnych wytycznych ACCF/AHA zaleca się, aby planowe PCI były przeprowadzone przez operatorów wykonujących co najmniej 75 zabiegów rocznie i pracujących w ośrodkach wykonujących co najmniej 400 zabiegów rocznie (klasa I C) lub alternatywnie przez operatorów wykonujących co najmniej 75 zabiegów rocznie i pracujących w ośrodkach wykonujących co najmniej 200 zabiegów rocznie (klasa IIa C). W przypadku pierwotnych PCI zaleca się, aby operatorzy wykonywali rocznie co najmniej 75 planowych zabiegów oraz idealnie 11 zabiegów pierwotnej PCI w ośrodkach wykonujących rocznie ponad 400 planowych PCI i ponad 36 pierwotnych PCI w leczeniu

Zalecenia dotyczące szkolenia, biegłości i kompetencji operatora/ośrodka w przypadku CABG i PCI

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
Należy rozważyć, aby szkolący się w kardiologii wykonali co najmniej 200 operacji CABG pod nadzorem, zanim zaczną operować samodzielnie	IIa	C	
CABG należy wykonywać w ośrodkach, w których rocznie przeprowadza się co najmniej 200 takich operacji	IIa	C	
Zaleca się rutynowe wykorzystywanie tętnicy piersiowej wewnętrznej z częstością > 90%	I	B	[162, 924]
Zaleca się rutynowe zgłaszanie danych na temat wyników leczenia za pomocą CABG do krajowych rejestrów i/lub bazy danych EACTS	I	C	
Lekarze szkolący się w kardiologii interwencyjnej powinni ukończyć formalne szkolenie trwające 1–2 lata w ośrodku leczącym pacjentów z ACS, wykonującym co najmniej 800 PCI rocznie i pełniącym dyżury przez 24 godziny na dobę 7 dni w tygodniu	IIa	C	
Lekarze szkolący się w kardiologii interwencyjnej powinni wykonać pod nadzorem co najmniej 200 PCI jako pierwszy lub jedyny operator, w tym jedną trzecią zabiegów w trybie nagłym lub u pacjentów z ACS, zanim zaczną wykonywać takie zabiegi samodzielnie	IIa	C	
Narodowe towarzystwa wchodzące w skład ESC powinny opracować zalecenia dotyczące rocznej liczby PCI wykonywanych przez jednego operatora i w danym ośrodku. Niniejsza Grupa Robocza zaleca następujące roczne liczby zabiegów wykonywanych przez jednego operatora i w danym ośrodku:	IIa	C	
<ul style="list-style-type: none"> • PCI w ramach terapii ACS powinny być wykonywane przez wyszkolonych operatorów wykonujących rocznie co najmniej 75 zabiegów w ośrodkach leczących pacjentów z ACS, przeprowadzających co najmniej 400 PCI rocznie i pełniących dyżury przez 24 godziny na dobę 7 dni w tygodniu • PCI w ramach terapii stabilnej choroby wieńcowej powinny być wykonywane przez wyszkolonych operatorów wykonujących rocznie co najmniej 75 zabiegów w ośrodkach przeprowadzających co najmniej 200 PCI rocznie • Instytucje wykonujące rocznie mniej niż 400 PCI powinny rozważyć współpracę w ramach sieci z ośrodkami przeprowadzającymi dużo takich zabiegów (więcej niż 400 PCI rocznie), obejmującą stosowanie wspólnych pisemnych protokołów postępowania oraz wymianę operatorów i personelu pomocniczego 	IIa	C	
PCI związane z dużym ryzykiem wykonywane w trybie innym niż nagły, np. w ramach leczenia dystalnych zmian w pniu lewej tętnicy wieńcowej, złożonych zwężeń w obrębie rozwidlenia, pojedynczej pozostałej drożnej tętnicy wieńcowej, a także złożonego przewlekłego całkowitego zamknięcia naczyń, powinny być przeprowadzane przez odpowiednio doświadczonych operatorów w ośrodkach mających dostęp do metod wspomaganego krążenia i terapii w warunkach intensywnej opieki, a najlepiej również do leczenia kardiologicznego w tym samym ośrodku	IIa	C	

ACS — ostry zespół wieńcowy; CABG — pomostowanie tętnic wieńcowych; EACTS — *European Association for Cardio-Thoracic Surgery*; ESC — *European Society of Cardiology*; PCI — przeszłokrotna interwencja wieńcowa

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

STEMI [922]. W wytycznych ESC dotyczących STEMI zalecono, aby pierwotne PCI były wykonywane tylko w ośrodkach pełniących dyżury przez 24 godziny na dobę 7 dni w tygodniu [201]. Ze względu na stały rozwój wiedzy na temat PCI, zwiększające się zapotrzebowanie na umiejętności techniczne potrzebne w celu samodzielnego i fachowego wykonywania PCI, a także znaczenie wielodyscyplinarnych zespołów ekspertów w leczeniu pacjentów z CAD niniejsza Grupa Robocza ESC/EACTS do spraw rewaskularyzacji mięśnia sercowego wydała zalecenia dotyczące szkolenia i kompetencji operatorów.

Szkolenie w kardiologii interwencyjnej

W celu zapewnienia wysokiej jakości opieki nad pacjentami i doskonałości klinicznej Europejskie Stowarzyszenie Przesłokrotnych Interwencji Sercowo-Naczyniowych (EAPCI) zaproponowało ogólnoeuropejski program szkolenia w zakresie kardiologii interwencyjnej [923]. Program ten powinien trwać 1–2 lata, a szkolenie powinno być prowadzone w dużych ośrodkach leczących pacjentów z ACS, wykonujących co najmniej 800 PCI rocznie i pełniących dyżury przez 24 godziny na dobę 7 dni w tygodniu.

Długoterminowe leczenie zachowawcze po rewaskularyzacji mięśnia sercowego w celu poprawy rokowania oraz zalecenia dotyczące zmian stylu życia i uczestnictwa w programach rehabilitacji kardiologicznej

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
CAD			
Rozpoczęcie i kontynuacja leczenia statyną (docelowe stężenie LDL-C < 70 mg/dl, czyli < 1,8 mmol/l) są wskazane u wszystkich pacjentów z CAD po rewaskularyzacji, chyba że taka terapia jest przeciwwskazana	I	A	[926–928]
Małą dawkę ASA (75–100 mg dziennie) zaleca się u wszystkich pacjentów z CAD ^d	I	A	[774, 794]
U pacjentów, którzy nie tolerują ASA, jako lek alternatywny zaleca się klopidogrel	I	B	[899]
Inhibitory ACE zaleca się u wszystkich pacjentów z CAD, u których występują inne stany (np. HF, nadciśnienie tętnicze lub cukrzyca). Jeżeli inhibitory ACE nie są tolerowane, alternatywnymi lekami są ARB	I	A	[929–935]
U wszystkich pacjentów wskazane są zalecenia dotyczące stylu życia (w tym zaprzestania palenia tytoniu, stosowania systematycznej aktywności fizycznej i zdrowego sposobu odżywiania się)	I	A	[936, 937]
U wszystkich pacjentów wymagających hospitalizacji lub leczenia inwazyjnego po ostrym incydencie niedokrwinnym, a także po operacji pomostowania tętnic wieńcowych należy rozważyć uczestnictwo w programach rehabilitacji kardiologicznej w celu zmodyfikowania nawyków związanych ze stylem życia i zwiększenia przestrzegania zaleceń dotyczących terapii	IIa	A	[925, 938–943]
CAD i nadciśnienie tętnicze			
U pacjentów z CAD należy rozważyć docelowe SBP < 140 mm Hg	IIa	A	[944–946]
U wszystkich pacjentów zaleca się docelowe DBP < 90 mm Hg. U osób z cukrzycą zaleca się docelowe DBP < 85 mm Hg	I	A	[947, 948]
CAD i cukrzyca typu 2			
Zaleca się docelowe stężenie hemoglobiny glikowanej A _{1c} < 7,0%, której wartość została ustalona szczególnie w celu zapobiegania powikłaniom mikronaczyniowym	I	A	[949, 950]
CAD i przewlekła HF			
Zaleca się rozpoczęcie i kontynuację leczenia inhibitorem ACE u wszystkich pacjentów z HF lub zawałem serca i LVEF < 40%, chyba że taka terapia jest przeciwwskazana	I	A	[929, 930]
ARB są wskazane u pacjentów z HF lub zawałem serca i LVEF < 40%, którzy nie tolerują inhibitorów ACE	I	A	[931, 932]
Leczenie beta-adrenolitykiem jest wskazane u wszystkich pacjentów z HF lub dysfunkcją lewej komory, chyba że taka terapia jest przeciwwskazana	I	A	[951–954]
Leczenie antagonistą receptora aldosteronu jest wskazane u wszystkich pacjentów z utrzymującymi się objawami (II–IV klasa wg NYHA) i LVEF < 35% mimo leczenia inhibitorem ACE (lub ARB) i beta-adrenolitykiem	I	A	[955–957]
Należy rozważyć iwabradynę w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF u pacjentów z rytmem zatokowym, LVEF < 35%, częstotliwością rytmu serca > 70 uderzeń na minutę oraz utrzymującymi się objawami (II–IV klasa wg NYHA) mimo leczenia dawką beta-adrenolityku, której skuteczność wykazano w badaniach klinicznych (lub maksymalną tolerowaną), inhibitorem ACE (lub ARB) oraz antagonistą receptora mineralokortykoidowego (lub ARB)	IIa	B	[958, 959]

ACE — konwertaza angiotensyny; ARB — antagonist receptoru angiotensynowego; ASA — kwas acetylosalicylowy; CAD — choroba wieńcowa; DBP — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; HF — niewydolność serca; LDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości; LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory; NYHA — *New York Heart Association*; PCI — przeszłona interwencja wieńcowa; SBP — skurczowe ciśnienie tętnicze

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

^dLeczenie przeciwkrzepliwne w połączeniu z ASA po PCI — patrz rozdział 18

W trakcie programu szkolący się powinni wykonać pod nadzorem co najmniej 200 PCI jako pierwszy lub jedyny operator, w tym 1/3 (> 66) z tych zabiegów w trybie nagłym lub u pacjentów z ACS, zanim zaczną przeprowadzać takie zabiegi

samodzielnie. Dodatkowo od szkolących się wymaga się co najmniej 30 dni (240 h) uczestnictwa w formalnych szkoleniach, w tym udziału w akredytowanych krajowych i międzynarodowych kursach z zakresu kardiologii interwencyjnej [923].

Metody dalszej obserwacji i leczenia pacjentów po rewaskularyzacji mięśnia sercowego

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Pacjenci bez objawów klinicznych		
Wczesne obrazowe badanie obciążeniowe należy rozważyć w pewnych podgrupach pacjentów ^c	IIa	C
Rutynowe badanie obciążeniowe można rozważyć po ponad 2 latach od PCI i ponad 5 latach od CABG	IIb	C
Po PCI związanej z dużym ryzykiem (np. w leczeniu zwężenia pnia lewej tętnicy wieńcowej niezabezpieczonego pomostem) można rozważyć późną (po 3–12 miesiącach) kontrolną koronarografię niezależnie od objawów klinicznych	IIb	C
Pacjenci z objawami klinicznymi		
Zaleca się wzmocnienie nacisku na leczenie zachowawcze i zmianę stylu życia u pacjentów, u których wynik badania obciążeniowego wskazuje na małe ryzyko ^c	I	C
Jeżeli wynik badania obciążeniowego wskazuje na umiarkowane lub duże ryzyko ^d , zaleca się koronarografię	I	C

CABG — pomostowanie tętnic wieńcowych; PCI — przeszłokrotna interwencja wieńcowa

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPodgrupy pacjentów, w których wskazane jest wczesne obrazowe badanie obciążeniowe:

- pacjenci wykonujący zawody, w których bezpieczeństwo ma istotne znaczenie (np. piloci, kierowcy, nurkowie), oraz wyczynowi sportowcy;
- pacjenci podejmujący rekreacyjne aktywności wymagające dużego zużycia tlenu;
- pacjenci zresuscytowani po epizodzie nagłego zatrzymania krążenia;
- pacjenci po niepełnej lub suboptymalnej rewaskularyzacji, nawet jeżeli nie występują u nich objawy kliniczne;
- pacjenci z powikłanym przebiegiem rewaskularyzacji (zawał serca w okresie okołoperacyjnym, rozległe rozwarstwienie podczas PCI, endarterektomia w czasie CABG itd.);
- pacjenci z cukrzycą (zwłaszcza wymagający stosowania insuliny);
- pacjenci z chorobą wielonaczyniową i rezydualnymi zmianami o pośrednim nasileniu lub z niemym niedokrwieniem

^dWynik badania obciążeniowego wskazujący na umiarkowane lub duże ryzyko: niedokrwienie przy małym obciążeniu, niedokrwienie pojawiające się wcześniej podczas obciążenia, wiele obszarów znacznego stopnia zaburzeń czynności skurczowej lub odwracalny ubytek perfuzji

20. Leczenie zachowawcze, prewencja wtórna i strategie dalszej obserwacji pacjentów

Rewaskularyzacji mięśnia sercowego musi towarzyszyć leczenie zachowawcze i inne strategie prewencji wtórnej w celu modyfikacji czynników ryzyka i wprowadzenia trwałych zmian stylu życia [925]. Prewencja wtórna i rehabilitacja kardiologiczna są integralnymi częściami strategii postępowania po rewaskularyzacji, ponieważ takie środki zmniejszają przyszłą chorobowość i śmiertelność w sposób efektywny kosztowo, a także mogą spowodować dalszą poprawę w zakresie objawów.

Mimo że w epoce stosowania DES potrzeba wykrywania restenozy uległa zmniejszeniu, nawrót objawów z powodu progresji choroby lub restenozy zasługuje na uwagę. Również trwałość wyników CABG zwiększyła się dzięki stosowaniu pomostów tętniczych, a niedokrwienie wynika głównie ze zmian zwyrodnieniowych w pomostach z żyły odpiszczelowej i/lub progresji choroby w natywnych tętnicach wieńcowych.

21. Dodatek

Narodowe towarzystwa kardiologiczne wchodzące w skład ESC, które były aktywnie zaangażowane w proces recenzowania „Wytycznych ESC/EACTS dotyczących rewaskularyzacji mięśnia sercowego w 2014 roku”:

Austria: *Austrian Society of Cardiology*, Franz Weidinger; **Azerbejdżan:** *Azerbaijan Society of Cardiology*, Firdovsi Ibrahimov; **Belgia:** *Belgian Society of Cardiology*, Victor Legrand; **Bośnia i Hercegowina:** *Association of Cardiologists of Bosnia & Herzegovina*, Ibrahim Terzić; **Bułgaria:** *Bulgarian Society of Cardiology*, Arman Postadzhiyan; **Chorwacja:** *Croatian Cardiac Society*, Bosko Skoric; **Cypr:** *Cyprus Society of Cardiology*, Georgios P. Georgiou; **Dania:** *Danish Society of Cardiology*, Anders Junker; **Estonia:** *Estonian Society of Cardiology*, Jaan Eha; **Finlandia:** *Finnish Cardiac Society*, Hannu Romppanen; **Francja:** *French Society of Cardiology*, Jean-Louis Bonnet; **Gruzja:** *Georgian Society of Cardiology*, Alexander Aladashvili; **Hiszpania:** *Spanish Society of Cardiology*, Angel Cequier; **Islandia:** *Icelandic Society of Cardiology*, Thorarinn Gudnason; **Izrael:** *Israel Heart Society*, Amit Segev; **Kazachstan:** *Association of Cardiologists of Kazakhstan*, Orazbek Sakhov; **Kirgistan:** *Kyrgyz Society of Cardiology*, Aibek Mirrakhimov; **Luksemburg:** *Luxembourg Society of Cardiology*, Bruno Pereira; **Macedonia (FYROM):** *Macedonian FYR Society of Cardiology*, Sasko Kedev; **Malta:** *Maltese Cardiac Society*, Herbert Felice; **Niemcy:** *German Cardiac Society*, Rainer Hambrecht; **Norwegia:** *Norwegian Society of Cardiology*, Thor Trovik; **Polska:** *Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (Polish Cardiac Society)*, Dariusz Dudek; **Portugalia:** *Portuguese Society of Cardiology*, Hélder Pereira; **Republika Czeska:** *Czech Society of Cardiology*, Michael Zelizko; **Serbia:** *Cardiology Society of Serbia*, Milan A. Nedeljkovic; **Słowacja:** *Slovak Society*

of Cardiology, Martin Hudec; **Szwecja:** Swedish Society of Cardiology, David Erlinge; **Szwajcaria:** Swiss Society of Cardiology, Marco Roffi; **Tunezja:** Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery, Faouzi Addad; **Turcja:** Turkish Society of Cardiology, Aylin Yildirim; **Węgry:** Hungarian Society of Cardiology, Dávid Becker; **Wielka Brytania:** British Cardiovascular Society, John Davies; **Włochy:** Italian Federation of Cardiology, Raffaele Bugiardini.

22. Dodatek internetowy

Niniejszy dodatek internetowy do „Wytycznych ESC/EACTS dotyczących rewaskularyzacji mięśnia sercowego w 2014 roku” zawiera dodatkowe materiały, które powinny być wykorzystywane jako dodatkowe objaśnienia podczas lektury głównego dokumentu. Numeracja części tego dodatku internetowego odpowiada numeracji części głównego dokumentu.

3. Skale i stratyfikacja ryzyka

W dodatkowej tabeli 1 podsumowano badania porównujące logistyczną skalę EuroSCORE, skalę EuroSCORE II i skalę

STS jako modele ryzyka pozwalające przewidywać wyniki terapii po rewaskularyzacji wieńcowej.

5. Strategie diagnostyczne: badania czynnościowe i obrazowanie

5.1. WYKRYWANIE CHOROBY WIEŃCOWEJ

Wielodetektorowa tomografia komputerowa jest metodą umożliwiającą bezpośrednie nieinwazyjne obrazowanie tętnic wieńcowych.

Ocena uwapnienia tętnic wieńcowych i angiografia metodą MDCT

Wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych (*calcium score*) wykorzystuje się do stratyfikacji ryzyka w populacjach bez objawów klinicznych, ale nie ustalono jego wartości podczas podejmowania indywidualnych decyzji u chorych z objawami. Jako metoda wykrywania CAD angiografia wieńcowa metodą MDCT charakteryzuje się zasadniczo dużą ujemną wartością predykcyjną [9], natomiast jej dodatnia wartość

Dodatkowa Tabela 1. Badania porównujące logistyczną skalę EuroSCORE, skalę EuroSCORE II i skalę STS jako modele ryzyka pozwalające przewidywać wyniki leczenia po rewaskularyzacji wieńcowej

Autor	Liczba pacjentów	Okres rekrutacji	Typ badania	Zabiegi wieńcowe	Dyskryminacja (statystyka C)			Kalibracja (zgodność dopasowania — test Hosmera-Lemeshowa)		
					Log ES	ES II	STS	Log ES	ES II	STS
Biancari [1]	1027	2006–2011	Retrospektywne, jednoośrodkowe	(i)CABG	0,838	0,852	–	–	–	–
Kirmani [2]	14 432	2001–2010	Retrospektywne, jednoośrodkowe	66% (i)CABG, 12% CABG + zastawka	–	0,818	0,805	–	< 0,001	< 0,001
Kunt [3]	428	2004–2012	Retrospektywne, jednoośrodkowe	(i)CABG	0,70	0,72	0,62	–	< 0,01	0,10
Spiliopoulos [4]	216	1999–2005	Retrospektywne, jednoośrodkowe	CABG + AVR	0,75	0,77	–	–	–	–
Wang [5]	818	2010–2012	Retrospektywne, jednoośrodkowe	(i)CABG	0,675	0,642	0,641	0,061 ($\chi^2 = 13,5$)	0,15 ($\chi^2 = 12,0$)	0,243 ($\chi^2 = 10,3$)
Chalmers [6]	2913	2006–2010	Retrospektywne, jednoośrodkowe	(i)CABG	0,77	0,79	–	0,41	0,052	–
Chalmers [6]	517	2006–2010	Retrospektywne, jednoośrodkowe	CABG + AVR	0,67	0,74	–	0,38	0,38	–
Carnero-Alcázar [7]	1231	2005–2010	Retrospektywne, jednoośrodkowe	(i)CABG	0,884	0,90	–	0,01 ($\chi^2 = 20,1$)	0,001 ($\chi^2 = 26,6$)	–
Carnero-Alcázar [7]	301	2005–2010	Retrospektywne, jednoośrodkowe	CABG + zastawka	0,779	0,827	–	0,029 ($\chi^2 = 17,3$)	0,334 ($\chi^2 = 9,1$)	–
Osnabrugge [8]	16 096	2003–2012	Retrospektywne, wieloośrodkowe	(i)CABG	–	0,77	0,81	–	Skala STS lepsza liczbowo, nie przeprowadzono formalnego testu	
Osnabrugge [8]	1627	2003–2012	Retrospektywne, wieloośrodkowe	CABG + AVR	–	0,74	0,76	–	–	–

AVR — wymiana zastawki aortalnej; CABG — pomostowanie tętnic wieńcowych; (i)CABG — izolowane CABG; Log ES — logistyczna skala EuroSCORE; ES II — skala EuroSCORE II; STS — Society of Thoracic Surgeons

predykcyjna była jedynie umiarkowana. Spośród 4 opublikowanych wieloośrodkowych prób klinicznych u pacjentów ze stabilną dławicą piersiową 3 badania były zgodne z wynikami wcześniejszych metaanaliz [10, 11], ale w jedynym stwierdzono tylko umiarkowaną ujemną wartością predykcyjną (83–89%). Tylko około połowa zwężeń klasyfikowanych jako istotne na podstawie MDCT wiąże się z niedokrwieniem [13], co wskazuje, że angiografia metodą MDCT nie pozwala dokładnie przewidywać hemodynamicznej istotności zwężeń w tętnicach wieńcowych. MDCT można również wykorzystywać do oceny charakterystyki blaszek miażdżycowych w tętnicach wieńcowych, ale wpływ tej oceny na decyzje terapeutyczne jest obecnie niejasny. Angiografia metodą MDCT jest więc wiarygodnym sposobem wykluczania istotnej CAD u pacjentów z prawdopodobieństwem CAD małym do umiarkowanego i ma wartość prognostyczną [14].

W przypadku podejrzenia ACS angiografia wieńcowa metodą MDCT charakteryzuje się potencjałem wykluczania istotnej CAD u pacjentów z grupy małego ryzyka bez cech niedokrwienia w EKG i z prawidłowym („negatywnym”) wynikiem oznaczenia troponiny w surowicy. W kilku badaniach stwierdzono dużą ujemną wartość predykcyjną i/lub korzystne rokowanie w przypadku prawidłowego wyniku MDCT u takich pacjentów [15–17]. W rezultacie angiografię wieńcową metodą MDCT można rozważać w celu wykluczenia ACS, jeżeli prawdopodobieństwo CAD jest małe do umiarkowanego, a oznaczenia troponiny i obraz EKG są prawidłowe lub niejednoznaczne [18]. Angiografia wieńcowa metodą MDCT nie odgrywa roli w rutynowym postępowaniu u pacjentów z NSTEMI-ACS z grupy dużego ryzyka, a także u chorych z STEMI [19].

Interpretacja wyników MDCT wymaga odpowiedniej biegłości, a niekontrolowane stosowanie tej metody może prowadzić do gorszych wyników diagnostycznych. Ocena za pomocą MDCT typowo prowadzi do przeszacowania ciężkości miażdżycowych zwężeń i uzyskane wyniki muszą być interpretowane w kontekście obrazu klinicznego, a decyzje dotyczące postępowania u pacjentów często wymagają przeprowadzenia dalszych badań czynnościowych.

Inwazyjne obrazowanie tętnic wieńcowych

W praktyce klinicznej u wielu osób w pośrednim lub dużym prawdopodobieństwie CAD przed testem diagnostyczną koronarografię wykonuje się bez wcześniejszych badań czynnościowych. Inwazyjna koronarografia jest uważana za referencyjną metodę wykrywania i oceny stopnia ciężkości CAD. Charakteryzuje się ona większą rozdzielczością czasową i przestrzenną niż MDCT, ale jako metoda inwazyjna wiąże się z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych związanych z badaniem niż nieinwazyjne metody obrazowe. Koronarografia dostarcza informacji na temat zwężeń światła tętnic wieńcowych i bez informacji o charakterze czynnościowym nawet doświadczeni kardiologowie inwazyjni nie są w stanie dokładnie przewidzieć istotności wielu pośrednich

zwężeń na podstawie oceny wizualnej lub ilościowej [20]. Technikami umożliwiającymi dokładniejszą ocenę zwężeń światła tętnic wieńcowych i charakterystyki blaszek miażdżycowych są IVUS i OCT. Ich wartość w rutynowej praktyce klinicznej nie została jednak jeszcze określona.

5.2. WYKRYWANIE NIEDOKRWIENIA

Metody służące do wykrywania niedokrwienia opierają się na zmniejszeniu perfuzji lub wywołaniu niedokrwiennych zaburzeń czynności skurczowej podczas wysiłku fizycznego lub obciążenia farmakologicznego. Najbardziej uznanymi metodami obrazowania obciążeniowego są echokardiografia i scyntygrafia perfuzyjna. Obie te metody mogą być łączone z wysiłkiem fizycznym lub obciążeniem farmakologicznym. Do nowszych technik obrazowania obciążeniowego należą MRI, PET oraz metody łączone. Pojęcie obrazowania hybrydowego odnosi się do systemów obrazowania, w których dwie metody (MDCT i PET, MDCT i SPECT) są połączone w tym samym aparacie, dzięki czemu oba badania można wykonać podczas jednej sesji obrazowania.

Metody obrazowania obciążeniowego mają kilka zalet w porównaniu z konwencjonalną elektrokardiograficzną próbą wysiłkową, w tym lepszą sprawność diagnostyczną, możliwość ilościowej oceny i lokalizowania obszarów niedokrwienia, a także możliwość dostarczenia informacji diagnostycznych w przypadku nieprawidłowości w spoczynkowym EKG, a także wtedy, kiedy pacjent nie jest w stanie wykonać wysiłku fizycznego [21]. Z tych przyczyn metody obrazowania obciążeniowego są preferowane u chorych po przebytym MI, PCI lub CABG. U osób z potwierdzonymi angiograficznie zmianami w tętnicach wieńcowych o pośrednim nasileniu stwierdzenie cech niedokrwienia pozwala przewidywać przyszłe incydenty.

Echokardiografia obciążeniowa

Echokardiografia obciążeniowa jest uznaną metodą diagnostyczną, która umożliwia wykrywanie niedokrwienia z większą dokładnością niż elektrokardiograficzna próba wysiłkowa [21].

Najczęściej stosowaną metodą jest echokardiograficzna próba wysiłkowa, typowo z użyciem cykloergometru rowerowego, ale można również wykorzystywać obciążenie farmakologiczne, np. za pomocą dobutaminy lub rzadziej dipirydamolu. Posługiwanie się tą techniką wymaga odpowiedniego przeszkolenia i doświadczenia, ponieważ jest ona bardziej zależna od operatora niż inne metody. Czułość i swoistość echokardiograficznej próby wysiłkowej ocenia się na odpowiednio 80–85% i 84–86% [21], a ponadto wykazano istotną wartość prognostyczną tej metody [22–24].

Do najnowszych udoskonaleń technicznych należy stosowanie środków kontrastowych w celu ułatwienia wykrywania odcinkowych zaburzeń czynności skurczowej i obrazowania perfuzji mięśnia sercowego. Te środki zwiększają możliwości

interpretowania obrazów echokardiograficznych, ale wartość obrazowania perfuzji nie została jeszcze ustalona.

Scyntygrafia perfuzyjna

Ocena perfuzji za pomocą SPECT jest uznaną metodą diagnostyczną. Umożliwia ona bardziej czule i swoiste przewidywanie obecności CAD niż elektrokardiograficzna próba wysiłkowa. Istnieją doniesienia, że czułość i swoistość wysiłkowej scyntyigrafii perfuzyjnej mięśnia sercowego wynosi 85–90%, w porównaniu z 70–75% w przypadku koronarografii [21].

Nowsze techniki SPECT z bramkowaniem za pomocą EKG zwiększają dokładność diagnostyczną w różnych populacjach pacjentów, w tym u kobiet, chorych na cukrzycę i osób w podeszłym wieku [25]. W niedawno przeprowadzonej metaanalizie stwierdzono, że czułość i swoistość wynosi 85%, a także wykazano istotną wartość prognostyczną tej metody [26]. Dodatkowe informacje uzyskiwane dzięki jednoczesnej ocenie uwapnienia tętnic wieńcowych za pomocą MDCT mogą jeszcze bardziej zwiększyć dokładność oceny [27].

Rezonans magnetyczny serca

Obrazowanie serca za pomocą MRI w warunkach obciążenia farmakologicznego można wykorzystywać do wykrywania zaburzeń czynności skurczowej po zastosowaniu wlewu dobutaminy lub zaburzeń perfuzji wywołanych przez adenozyne. Dopiero niedawno MRI serca znalazł zastosowanie w praktyce klinicznej i dlatego dla tej metody opublikowano mniej danych niż dla innych uznanych nieinwazyjnych metod obrazowania [21].

W niedawno przeprowadzonej metaanalizie wykazano, że ocena zaburzeń czynności skurczowej za pomocą obciążeniowego MRI w analizie danych uzyskanych u poszczególnych pacjentów charakteryzowała się czułością równą 83% i swoistością wynoszącą 86%, natomiast dla obrazowania perfuzji stwierdzono odpowiednio: 91% i 81% [28]. W 2 wieloośrodkowych próbach klinicznych w prospektywnej ocenie zanotowano czułość 85% i 67%, a swoistość 67% i 61% [29, 30]. MRI serca ma istotną wartość prognostyczną [31, 32].

Ocena perfuzji i cząstkowej rezerwy przepływu za pomocą MDCT

Metodę MDCT można wykorzystywać do obrazowania perfuzji, ale dane uzyskane w warunkach klinicznych są wciąż ograniczone. Jako parametr czynnościowy zaproponowano również FFR obliczaną na podstawie obrazów anatomicznych uzyskanych za pomocą MDCT, ale trzeba uzyskać więcej danych, zanim będzie można określić kliniczną wartość tej metody [33].

Pozytonowa tomografia emisyjna

W badaniach, w których oceniano perfuzję mięśnia sercowego za pomocą PET, stwierdzono jej doskonałe możliwości diagnostyczne w wykrywaniu CAD. Porównania obrazowania perfuzji za pomocą PET dostarczyły również

danych przemawiających na korzyść tej techniki w porównaniu ze SPECT [34].

W 2 metaanalizach dotyczących PET wykazano czułość wykrywania CAD wynoszącą 90–93%, a swoistość 81–88% [26, 35]. Wyniki te były korzystniejsze niż w przypadku oceny perfuzji mięśnia sercowego za pomocą SPECT. Dokonywane za pomocą PET pomiary przepływu krwi w mięśniu sercowym, wyrażanego w jednostkach bezwzględnych [ml/g/min], umożliwiają dalsze zwiększenie dokładności diagnostycznej, zwłaszcza u osób z chorobą wielonaczyniową, i można je wykorzystywać do monitorowania efektów różnych metod leczenia. Ta metoda również ma istotną wartość prognostyczną [36, 37].

Obrazowanie hybrydowe/łączone

Połączenie obrazowania anatomicznego i czynnościowego stało się atrakcyjne, ponieważ przestrzenna korelacja informacji strukturalnych i czynnościowych, których dostarczają połączone obrazy, ułatwia całościową interpretację zmian w tętnicach wieńcowych i ich znaczenia patofizjologicznego. Taką kombinację danych można uzyskać, rejestrując jednocześnie obrazy dwoma metodami lub stosując urządzenia, w których te metody obrazowania zostały połączone (MDCT i SPECT; MDCT i PET).

W wielu jednoośrodkowych badaniach wykazano, że połączenie oceny zwapnień w tętnicach wieńcowych lub MDCT z obrazowaniem perfuzji dostarcza niezależnych informacji umożliwiających rozpoznanie CAD, ocenę jej nasilenia i ocenę rokowania, a także istotnie wpływa na podejmowanie decyzji klinicznych [38–43]. Obecnie nie ma danych z dużych, wieloośrodkowych badań. Wykazano również wartość prognostyczną obrazowania hybrydowego [44, 45].

6. Rewaskularyzacja w stabilnej chorobie wieńcowej

6.1. UZASADNIENIE REWASKULARYZACJI

6.1.1. Wpływ na objawy kliniczne, jakość życia i stosowanie leków przeciwdławicowych

Dławica wiąże się z pogorszeniem jakości życia, zmniejszeniem wydolności fizycznej, depresją, a także ponownymi hospitalizacjami i wizytami ambulatoryjnymi [46]. Rewaskularyzacja za pomocą PCI lub CABG skuteczniej zmniejsza dławicę, ogranicza zapotrzebowanie na leki przeciwdławicowe i korzystnie wpływa na wydolność fizyczną oraz jakość życia w porównaniu ze strategią samego leczenia zachowawczego (dodatkowa tabela 2) [47–53].

W badaniu COURAGE wykazano dodatkowe korzyści z PCI w stosunku do leczenia zachowawczego pod względem ustąpienia dławicy, częstości występowania i stabilności dolegliwości dławicowych, wskaźników ograniczeń fizycznych, satysfakcji z leczenia i jakości życia w okresie 6–24 miesięcy, ze zmniejszeniem korzyści po upływie 36 miesięcy [54].

Dodatkowa Tabela 2. Rewaskularyzacja w połączeniu z leczeniem zachowawczym: dławica piersiowa, czas trwania wysiłku oraz liczba leków we wczesnej i odległej obserwacji

Badanie	Dławica piersiowa		Czas trwania wysiłku		Liczba leków	
	Wczesna obserwacja	Odległa obserwacja	Wczesna obserwacja	Odległa obserwacja	Wczesna obserwacja	Odległa obserwacja
ACME [57]	64% vs. 46%* bez dławicy po 6 miesiącach	62% vs. 47%* bez dławicy po 3 latach	11,2 min vs. 9,5 min* po 6 miesiącach	10,0 min vs. 8,5 min* po 3 latach	Po 6 miesiącach: β -adrenolityk 30% vs. 50%*, antagonistą wapnia 35% vs. 71%*, azotan 24% vs. 50%*	Po 3 latach: β -adrenolityk 28% vs. 39%, antagonistą wapnia 47% vs. 72%*, azotan 24% vs. 52%*
RITA-2 [47, 58]	19,4% vs. 35,9%* po 3 miesiącach	15,0% vs. 21,4%* po 5 latach	37 s na korzyść PCI* po 3 miesiącach	25 s na korzyść PCI* po 3 latach	Po 3 miesiącach \geq 2 leki u 37% vs. 57%	Po 5 latach \geq 2 leki u 31% vs. 45%
AVERT [59]	Zmniejszenie dławicy u 54% vs. 41%* po 1,5 roku	–	–	–	Po 1,5 roku: β -adrenolityk 61% vs. 60%, antagonistą wapnia 44% vs. 49%, azotan 50% vs. 60%	–
TIME [60]	Istotna poprawa pod względem klasy nasilenia dławicy po 6 miesiącach	Bez różnicy w klasie nasilenia dławicy po roku	–	–	Istotne zmniejszenie liczby stosowanych leków po 6 miesiącach	Istotne zmniejszenie liczby stosowanych leków po roku
MASS II [53, 61]	21% (PCI) vs. 12% (CABG) vs. 54% (leczenie zachowawcze) bez dławicy* po roku	41% (PCI) vs. 36% (CABG) vs. 57% (leczenie zachowawcze) bez dławicy* po 10 latach	–	–	–	–
SWISSI II [51]	–	–	Maksymalne obciążenie podczas cykloergometrii rowerowej 169 W vs. 148 W* po 4 latach	Maksymalne obciążenie podczas cykloergometrii rowerowej 173 W vs. 136 W* po 10 latach	Po 4 latach: β -adrenolityk 49% vs. 86%*, antagonistą wapnia 21% vs. 51%*, azotan 12% vs. 47%*	Po 10 latach: β -adrenolityk 39% vs. 84%*, antagonistą wapnia 17% vs. 32%, azotan 4% vs. 45%*
COURAGE [54]	56% vs. 47%* bez dławicy po 6 miesiącach	59% vs. 56% bez dławicy po 3 latach	–	–	Po roku: β -adrenolityk 85% vs. 89%, antagonistą wapnia 40% vs. 49%*, azotan 53% vs. 67%*	Po 5 latach: β -adrenolityk 85% vs. 86%, antagonistą wapnia 42% vs. 52%*, azotan 40% vs. 57%*

*p < 0,05; CABG — pomostowanie tętnic wieńcowych; PCI — przeszczepna interwencja wieńcowa

Korzyści z PCI były największe wśród pacjentów z nasilonymi i częstymi dolegliwościami dławicowymi. Te wyniki muszą być interpretowane w kontekście częstego przejścia chorych z grupy leczenia zachowawczego do grupy poddanej ostatecznie rewaskularyzacji, a także tego, że w przypadku 25% pacjentów brakowało danych z kontrolnych ocen stanu zdrowia. Odsetek osób bez dławicy po roku był stosunkowo mały, ponieważ w grupie PCI w badaniu COURAGE dotyczyło to 66% pacjentów w porównaniu z 81% chorych w grupie

PCI w badaniu FAME-2 [50], a różnicę tę można wytłumaczyć niemal wyłącznym stosowaniem stentów uwalniających lek w badaniu FAME-2, co spowodowało redukcję częstości występowania restenozy.

W metaanalizie 14 RCT, do których włączono 7818 pacjentów, stwierdzono korzystny efekt PCI pod względem ustępowania dławicy w porównaniu z leczeniem zachowawczym (OR 1,69; 95% CI 1,24–2,30) [55]. W nowszych RCT korzyści z PCI wydawały się mniejsze, co mogło wynikać

z większego wykorzystania leczenia zachowawczego opartego na dowodach naukowych. Należy zauważyć, że w tej analizie posłużono się tylko danymi z najdłuższej dostępnej obserwacji, co stanowi ograniczenie ze względu na zmniejszanie się *obserwowanych* korzyści we wcześniejszych punktach czasowych w następstwie stałego przechodzenia pacjentów z grupy leczenia zachowawczego do grupy rewaskularyzacji. W późniejszej metaanalizie 12 RCT z udziałem 7182 osób potwierdzono korzyść z PCI w porównaniu z leczeniem zachowawczym pod względem ustąpienia dławicy (RR 1,20; 95% CI 1,06–1,37) we wszystkich punktach czasowych obserwacji, ale nie stwierdzono korzystnego wpływu na zgon, MI i ponowne rewaskularyzacje [56].

6.1.2. Wpływ na niedokrwienie

Niedokrwienie ma znaczenie prognostyczne u pacjentów ze stabilną CAD, zwłaszcza jeżeli występuje w trakcie wysiłku o małej intensywności [62, 63]. Rewaskularyzacja zmniejsza niedokrwienie mięśnia sercowego bardziej skutecznie niż samo leczenie zachowawcze. W badaniu *Swiss Interventional Study on Silent Ischaemia Type II* (SWISSI II) wśród osób z niemyim niedokrwieniem po niedawnym MI stwierdzono mniejszą częstość występowania niedokrwienia w grupie przypisanej losowo do PCI (12%) niż w grupie przypisanej do leczenia zachowawczego (29%; $p = 0,03$), a poprawa czynności LV również była większa w grupie PCI (LVEF 56% vs. 49%; $p < 0,001$) [51]. W prospektywnie zaplanowanej subanalizie badania COURAGE dotyczącej perfuzji mięśnia sercowego w porównaniu z samym leczeniem zachowawczym PCI wiązała się z bezwzględnyim zmniejszeniem niedokrwienia mięśnia sercowego ($-2,7\%$ vs. $-0,5\%$; $p < 0,0001$) oraz większym odsetkiem pacjentów z istotną redukcją niedokrwienia (33% vs. 19%; $p = 0,0004$), zwłaszcza wśród pacjentów z niedokrwieniem o nasileniu umiarkowanym do dużego (78% vs. 52%; $p = 0,007$) [64]. W tym badaniu częstość zgonów i MI była mniejsza wśród osób, u których uzyskano istotne zmniejszenie niedokrwienia ($> 5\%$), zwłaszcza jeżeli nasilenie niedokrwienia na początku obserwacji było umiarkowane do dużego (16,2% w grupie z istotnym zmniejszeniem niedokrwienia vs. 32,4% w grupie bez istotnego zmniejszenia niedokrwienia; nieskorygowane $p < 0,001$; po skorygowaniu względem ryzyka: $p = 0,09$) [64]. W badaniu obserwacyjnym obejmującym 13 969 chorych, u których uzyskano dane na temat perfuzji mięśnia sercowego i których obserwowano przez średnio $8,7 \pm 3,3$ roku, stwierdzono, że rewaskularyzacja wiązała się z poprawą przeżywalności w porównaniu z leczeniem zachowawczym u pacjentów z istotnym niedokrwieniem (obszar indukowanego niedokrwienia obejmujący $> 10\%$ mięśnia LV), natomiast nie zanotowano takich korzyści u osób z jedynie niewielkim niedokrwieniem lub bez niedokrwienia [63]. Wykazano również, że korzyść z rewaskularyzacji jest proporcjonalna do wielkości obszaru

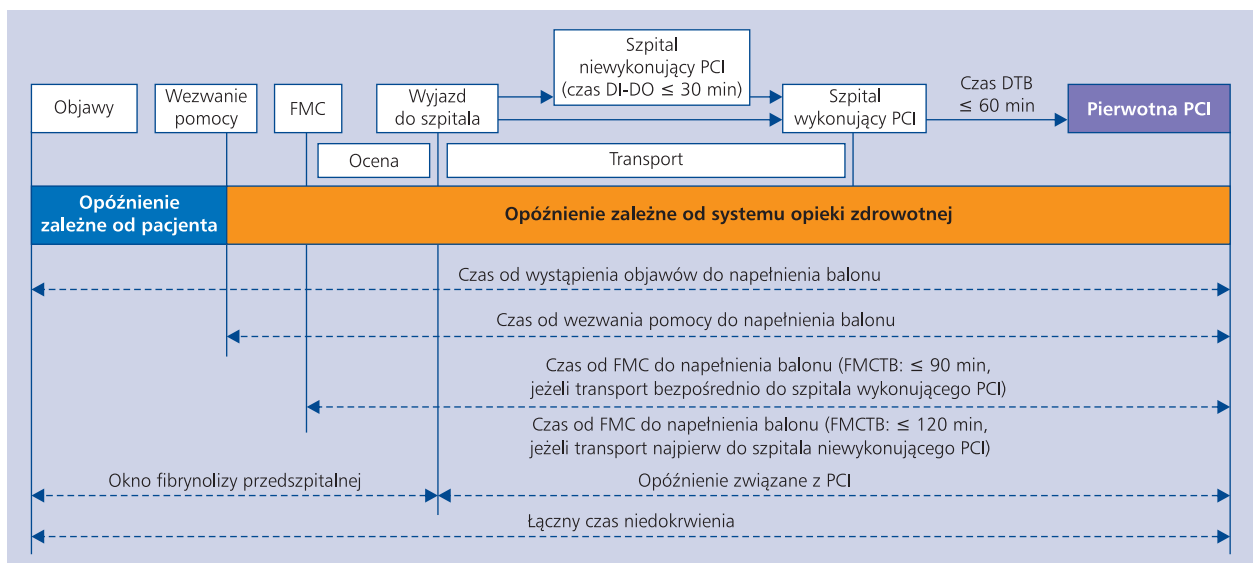
niedokrwionego mięśnia sercowego [65]. W metaanalizie 5 RCT z udziałem 5286 pacjentów, u których na początku obserwacji dokonywano lokalnej oceny niedokrwienia w poszczególnych ośrodkach uczestniczących w badaniach, po medianie 5 lat obserwacji nie stwierdzono różnic między PCI a leczeniem zachowawczym pod względem dławicy, zgonów z wszystkich przyczyn, MI lub nieplanowanych rewaskularyzacji [66]. Rozległość, umiejscowienie i ciężkość zwężeń tętnic wieńcowych, oceniane w koronarografii lub angiotomografii komputerowej, są ważnymi czynnikami prognostycznymi wraz z niedokrwieniem oraz czynnością LV [67–69]. Dane obserwacyjne uzyskane w dużych rejestrach z długim czasem obserwacji dostarczyły dowodów narastającego korzystnego wpływu rewaskularyzacji na rokowanie w porównaniu z leczeniem zachowawczym u pacjentów ze stopniowo zwiększającą się ciężkością CAD, w tym ze zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej, zwężeniem w początkowym odcinku LAD i chorobą dwu- lub trójnaczyniową ze zwężeniami w początkowych odcinkach głównych tętnic wieńcowych [70–73].

8. Rewaskularyzacja w zawale serca z uniesieniem odcinka ST

8.1. SIECI OŚRODKÓW LECZENIA STEMI

Można wyróżnić następujące główne cechy sieci ośrodków leczenia STEMI:

- jednoznaczne definicje geograficznych obszarów odpowiedzialności;
- posługiwanie się wspólnymi protokołami postępowania, opartymi na stratyfikacji ryzyka i transporcie pacjentów przez wyszkolony personel paramedyczny w odpowiednio wyposażonych karetkach lub helikopterach pogotowia ratunkowego;
- przedszpitalna ocena pacjentów z STEMI i kierowanie ich do odpowiednich ośrodków, z ominięciem szpitali niewykonyjących PCI w sytuacjach, w których możliwe jest przeprowadzenie pierwotnej PCI w zalecanych przedziałach czasowych;
- w momencie przybycia do odpowiedniego szpitala pacjent powinien zostać niezwłocznie przetransportowany do pracowni cewnikowania serca z ominięciem oddziału pomocy doraźnej;
- pacjenci trafiający do szpitala niewykonyjącego PCI i oczekujący na transport w celu przeprowadzenia pierwotnej lub ratunkowej PCI muszą pozostawać pod opieką w miejscach, w których można zapewnić odpowiednie monitorowanie i obsadę personelu medycznego;
- jeżeli załoga karetki pogotowia ratunkowego nie postawiła diagnozy STEMI, a karetka przybywa do szpitala niewykonyjącego PCI, karetka powinna zaczekać na ustalenie rozpoznania i w przypadku potwierdzenia STEMI dalej transportować pacjenta do szpitala wykonującego PCI.



Dodatkowa Rycina 1. Przedziały czasowe w leczeniu ostrego zawału serca z uniesieniem odcinka ST; zaadaptowano z: Gerslick i wsp. [74]; DI-DO — czas od dotarcia do szpitala niewykonującego PCI do opuszczenia tego szpitala przez pacjenta (*door-in to door-out*); DTB — czas od przybycia do szpitala do napełnienia balonu (*door-to-balloon*); FMC — pierwszy kontakt z systemem opieki medycznej; PCI — przezskórna interwencja wieńcowa

11. Rewaskularyzacja u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek

Dysfunkcja nerek może występować w związku z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą lub chorobą naczyń nerkowych. Choroby układu sercowo-naczyniowego są główną przyczyną zgonów pacjentów z ciężką CKD, zwłaszcza w połączeniu z cukrzycą [75]. Umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych wśród osób z CKD jest znacznie większa niż w populacji ogólnej lub w dobranej pod względem wieku grupie kontrolnej bez CKD, a CAD jest główną przyczyną zgonów osób z cukrzycą po transplantacji nerek — i z tych wszystkich powodów CKD uważa się za stan związany z ryzykiem równoważnym ryzyku w CAD [76–78]. Niekorzystny związek między CKD a rokowaniem sercowo-naczyniowym daje się stwierdzić w obrębie całego spektrum klinicznego CAD [18, 19, 21, 79, 80]. Mimo zwiększonego ryzyka związanego z CKD u tych pacjentów stosuje się mniej leków przynoszących korzyści udokumentowane w badaniach naukowych i rzadziej wykonuje się diagnostyczne koronarografie [76] mimo wskazań klinicznych, co wywiera niekorzystny wpływ na rokowanie [81].

11.2. DEFINICJA PRZEWLEKŁEJ CHOROBY NEREK

Szacunkowa ocena czynności kłębuszków nerkowych u pacjentów poddawanych rewaskularyzacji wymaga obliczenia GFR za pomocą metod opartych na stężeniu kreatyniny (lub cystatyny C), takich jak wzór Cockcrofta-Gaulta z badania *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) lub wzór *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI). Prawi-

Dodatkowa Tabela 3. Klasyfikacja przewlekłej choroby nerek wg *National Kidney Foundation* [86] w zależności od współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR)

Stadium GFR	GFR [ml/min/1,73 m ²]	Opis czynności nerek
G1	≥ 90	Prawidłowa lub zwiększona
G2	60–89	Nieco upośledzona
G3a	45–59	Upośledzona w stopniu niewielkim do umiarkowanego
G3b	30–44	Upośledzona w stopniu umiarkowanym do dużego
G4	15–29	Znacznie upośledzona
G5	< 15	Niewydolność nerek (dodać literę D, jeżeli dializoterapia)

łdowe wartości GFR wynoszą 100–130 ml/min/1,73 m² u młodych mężczyzn i 90–120 ml/min/1,73 m² u młodych kobiet, w zależności od wieku, płci oraz masy ciała. Przewlekłą chorobę nerek dzieli się na 5 stadiów w zależności od postępującego zmniejszenia GFR i cech uszkodzenia nerek (dodatkowa tabela 3). Do grupy z CKD zalicza się w praktyce klinicznej pacjentów z GFR < 60 ml/min/1,73 m², a progowa wartość GFR wynosząca 60 ml/min/1,73 m² koreluje z występowaniem poważnych niepożądanych incydentów sercowych.

Czynność nerek jest niezależnym wskaźnikiem predyktoryjnym wyniku w skali z badania SYNTAX u pacjentów z rozpozną CAD [77]. U chorych poddawanych rewasku-

Dodatkowa Tabela 4. Wartość diagnostyczna wewnątrzśrodkowych metod diagnostycznych

IVUS w celu określania łącznego nasilenia zmian miażdżycowych i wykrywania progresji lub regresji choroby
IVUS w celu oceny waskulopatii przeszczepu
IVUS w celu oceny stopnia ciężkości zmian o pośrednim nasileniu w ocenie koronarograficznej
IVUS w celu oceny niewydolności stentu (restenoza w stencie, zakrzepica w stencie)
IVUS z analizą sygnału w zakresie wysokich częstotliwości („wirtualna ocena histologiczna”) w celu wykrywania blaszek miażdżycowych dużego ryzyka
OCT w celu wykrywania blaszki miażdżycowej z cienką otoczką włóknistą, skrzepliny wewnątrzśrodkowej i pęknięcia otoczki włóknistej
OCT w celu oceny waskulopatii przeszczepu
OCT w celu oceny gojenia się po implantacji stentu (proliferaacja neointymy, pokrycie stentu śródbłonkiem, przyleganie stentu)
OCT w celu oceny niewydolności stentu (restenoza w stencie, zakrzepica w stencie)
FFR w celu oceny ciężkości zmian w bocznych odgałęzieniach

FFR — cząstkowa rezerwa przepływu; IVUS — ultrasonografia wewnątrznaczyniowa; OCT — optyczna koherentna tomografia

laryzacji za pomocą CABG lub PCI zaobserwowano odwrotną zależność między GFR a długoterminowym ryzykiem zgonu lub MI, a także krwawień, a ryzyko to jest największe wśród osób ze schyłkową niewydolnością nerek [82–85].

17. Proceduralne aspekty przezskórnych interwencji wieńcowych

17.2. UZUPEŁNIAJĄCE INWAZYJNE NARZĘDZIA DIAGNOSTYCZNE

Wartość diagnostyczną wewnątrzśrodkowych metod diagnostycznych podsumowano w dodatkowej tabeli 4.

20. Leczenie zachowawcze, prewencja wtórna i strategie dalszej obserwacji pacjentów

20.1. LECZENIE ZACHOWAWCZE W CELU ZAPOBIEGANIA NIEPOŻĄDANYM INCYDENTOM SERCOWO-NACZYNIOWYM

Metody leczenia zachowawczego i prewencji wtórnej po rewaskularyzacji mięśnia sercowego — w celu zmniejszenia ryzyka niepomyślnych incydentów sercowo-naczyniowych — obejmują:

- leczenie statyną [docelowe stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości < 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l)];
- leczenie statyną jest głównym zalecanym leczeniem w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu frakcji lipopro-

tein o małej gęstości; nie wykazano, aby leczenie fibratem lub niacyną przynosiło większe korzyści prognostyczne niż leczenie statyną;

- leczenie przeciwkrzepliwie:
 - mała dawka ASA (75–100 mg/d.); u chorych nietolerujących ASA jako alternatywny lek zaleca się klopidogrel;
 - u pacjentów ze stabilną CAD poddawanych PCI zaleca się stosowanie klopidogrelu w połączeniu z ASA; u osób z ACS zaleca się stosowanie tikagreloru lub prasugrelu w połączeniu z ASA (patrz szczegółowe informacje w części głównej — rozdział 18);
- stosowanie inhibitorów ACE zaleca się u pacjentów z cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym lub dysfunkcją LV:
 - należy stosować tylko te leki i dawki, których skuteczność w prewencji wtórnej została wykazana;
- leczenie hipotensyjne (docelowe ciśnienie tętnicze < 140/90 mm Hg, u pacjentów z cukrzycą < 140/85 mm Hg);
- leczenie cukrzycy (docelowe stężenie hemoglobiny glikowanej A_{1c} < 7,0%);
- stosowanie beta-adrenolityków i antagonistów receptora aldosteronu u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca lub dysfunkcją LV (patrz niżej).

Ze względu na dobrze wykazane korzyści z takiego leczenia istnieje potrzeba dalszej poprawy stopnia kontroli czynników ryzyka u pacjentów z CAD w praktyce klinicznej [87]. W niedawno przeprowadzonej analizie 4 RCT wykazano, że nawet w badaniach klinicznych mniej niż 25% pacjentów z cukrzycą i CAD osiągało prospektywnie zdefiniowane docelowe wartości czterech głównych poddających się modyfikacji czynników ryzyka sercowo-naczyniowego [87].

20.2. LECZENIE ZACHOWAWCZE W CELU OGRANICZENIA OBJAWÓW KLINICZNYCH I ZMNIEJSZENIA NIEDOKRWIENIA

U pacjentów z objawami klinicznymi częstotliwość epizodów dławicy i zużycie nitrogliceryny można zmniejszyć poprzez stosowanie beta-adrenolityków, antagonistów wapnia oraz długodziałających azotanów lub molsydminy. U pacjentów ze stabilną CAD, u których objawy utrzymują się pomimo stosowania leków przeciwdławicowych z jednej lub dwóch z tych klas, w celu poprawy tolerancji wysiłku fizycznego i redukcji częstotliwości epizodów dławicy można zastosować ranolazynę. W celu zmniejszenia dławicy piersiowej u pacjentów ze stabilną CAD można podawać nikorandil. W jednym z badań stosowanie nikorandilu wiązało się z mniejszą częstością występowania incydentów sercowo-naczyniowych, ale ten wynik zależał od wpływu nikorandilu na „hospitalizacje z powodu bólu w klatce piersiowej pochodzenia sercowego”, natomiast zmniejszenie ryzyka zgonów z przyczyn sercowych i niezakończonych zgonem MI było nieistotne statystycznie. W celu poprawy tolerancji wysiłku fizycznego (np. wydłużenia czasu do wystąpienia dławicy limitującej wysiłek) u pacjentów ze stabilną CAD, dławicą piersiową i rytmem zatokowym

(o częstotliwości > 60 uderzeń na minutę) można zastosować inhibitor węzła zatokowego iwabradynę.

20.3. ZMIANY STYLU ŻYCIA I PROGRAMY REHABILITACJI KARDIOLOGICZNEJ

Pacjenci wymagają poradnictwa, które ułatwi im wprowadzenie zdrowego stylu życia (obejmującego zaprzestanie palenia tytoniu, systematyczną aktywność fizyczną i zdrowy sposób odżywiania się) oraz zachęci ich do przyjmowania przepisanych leków. Rolą kardiologa interwencyjnego i kardiochirurga jest zalecenie zmian stylu życia, leczenia zachowawczego w ramach prewencji wtórnej oraz, jeżeli jest to właściwe, rehabilitacji kardiologicznej u wszystkich pacjentów poddanych rewaskularyzacji [88–90]. Leczenie należy rozpoczynać podczas hospitalizacji, gdy pacjenci są bardzo zmotywowani. Przestrzeganie zaleceń dotyczących stylu życia i modyfikacji czynników ryzyka wymaga indywidualnej edukacji behawioralnej, którą można prowadzić podczas rehabilitacji kardiologicznej [91].

Programy wczesnego uruchamiania i treningu fizycznego powinny być zróżnicowane w zależności od indywidualnego stanu klinicznego [91, 92]. Przestrzeganie zaleceń i osiąganie zaplanowanych celów powinno być oceniane podczas systematycznych kontroli klinicznych (w odstępach 6-miesięcznych).

W celu oceny czynnościowej i zalecenia odpowiedniego treningu fizycznego u większości pacjentów po 7–14 dniach od pierwotnej PCI w leczeniu STEMI można bezpiecznie wykonać próbę wysiłkową limitowaną objawami. Użytecznymi metodami alternatywnymi dla próby wysiłkowej limitowanej objawami, która powinna być rozważana jako metoda pierwszego wyboru [92], są submaksymalna próba wysiłkowa i 6-minutowa próba marszu.

Podczas treningu fizycznego intensywność wysiłku powinna odpowiadać 70–85% maksymalnej częstotliwości rytmu serca. W przypadku objawowego niedokrwienia wywołanego przez wysiłek intensywność wysiłku można wyznaczyć na poziomie 70–85% maksymalnej częstotliwości rytmu serca lub tuż poniżej progu dławicy. W przypadku bezobjawowego niedokrwienia wywołanego przez wysiłek zaproponowano wykonywanie wysiłku do 70–85% częstotliwości rytmu serca w momencie wystąpienia niedokrwienia (zdefiniowanego jako obniżenie odcinka ST o ≥ 1 mm) [92]. Rehabilitację kardiologiczną i programy prewencji wtórnej wdraża się w szpitalu lub poza szpitalem w zależności od stanu klinicznego pacjenta i lokalnych możliwości. Usystematyzowany program stacjonarnej (szpitalnej) rehabilitacji kardiologicznej — w szpitalu lub specjalnym ośrodku rehabilitacyjnym — jest odpowiedni u osób z grupy dużego ryzyka, u których może się utrzymywać niestabilność kliniczna, hemodynamiczna lub arytmiczna, bądź też występują ciężkie powikłania lub choroby współistniejące.

Po niepowikłanych zabiegach PCI lub CABG poradnictwo dotyczące aktywności fizycznej można rozpocząć następnego

dnia po zabiegu i tacy pacjenci mogą chodzić po płaskim terenie i wchodzić po schodach w ciągu kilku dni. Po zabiegach rewaskularyzacyjnych u chorych z istotnym uszkodzeniem mięśnia sercowego fizyczną rehabilitację powinno się rozpocząć po uzyskaniu stabilizacji stanu klinicznego pacjenta.

Planując badanie wysiłkowe w celu sformułowania zaleceń dotyczących wysiłku fizycznego, należy brać pod uwagę następujące ogólne kryteria: bezpieczeństwo (tj. stabilność parametrów klinicznych, hemodynamicznych i rytmu serca), próg niedokrwienia i dławicy (w przypadku niepełnej rewaskularyzacji), stopień upośledzenia czynności LV oraz inne czynniki (tj. siedzący tryb życia, ograniczenia ortopedyczne, potrzeby w związku z pracą zawodową i rekreacją).

20.4. STRATEGIE DALSZEJ OBSERWACJI PACJENTÓW

Mimo że w epoce stosowania DES potrzeba wykrywania restenozy uległa zmniejszeniu, nawrót objawów lub niedokrwienia z powodu progresji choroby lub restenozy zasługuje na uwagę. Również trwałość wyników CABG zwiększyła się dzięki stosowaniu pomostów tętniczych, a niedokrwienie wynika głównie ze zmian zwyrodnieniowych w pomostach z żyły odpiszczelowej i/lub progresji choroby w natywnych tętnicach wieńcowych.

Strategie dalszej obserwacji powinny koncentrować się przede wszystkim na ocenie stanu czynnościowego i objawów występujących u pacjentów, a także na prewencji wtórnej, ale również obejmować wykrywanie restenozy lub zamknięcia pomostu. Ocena wydolności fizycznej na początku obserwacji jest potrzebna, kiedy po rewaskularyzacji rozpoczyna się program rehabilitacji [93].

W ciągu 7 dni od PCI należy przeprowadzić badanie przedmiotowe, zarejestrować spoczynkowe EKG i wykonać rutynowe badania laboratoryjne. Szczególną uwagę należy zwrócić na gojenie się miejsca nakłucia tętnicy, parametry hemodynamiczne i możliwą niedokrwistość lub nefropatię wywołaną przez środek kontrastowy. U pacjentów z ACS należy rozpocząć leczenie hipolipemizujące lub ponownie oznaczyć parametry lipidowe po 4–6 tygodniach od ostrego incydentu w celu sprawdzenia, czy osiągnięto wartości docelowe, dokonując również przesiewowej oceny w kierunku dysfunkcji wątroby i bólów mięśniowych. Kolejne kontrolne oznaczenie parametrów lipidowych należy zaplanować po 3 miesiącach [93]. Aktywność enzymów wątrobowych trzeba ocenić w momencie rozpoczęcia terapii statyną, po 8–12 tygodniach od rozpoczęcia leczenia, po zwiększeniu dawki, a później co rok lub częściej, jeżeli jest to wskazane.

Badania obciążeniowe

W uprzednio opublikowanych wytycznych [94, 95], a także kilku innych pracach opowiedziano się przeciwko rutynowemu wykonywaniu badań obciążeniowych u osób bez objawów klinicznych. Inni autorzy uważają, że po re-

waskularyzacji badania obciążeniowe należy wykonywać u wszystkich pacjentów, biorąc pod uwagę niekorzystne rokowanie związane z niemy niedokrwieniem. Wczesne badanie obciążeniowe (po 1–6 miesiącach od PCI) — w celu weryfikacji skutecznego leczenia zmian odpowiedzialnych za niedokrwienie — można zalecić po niepełnej lub suboptymalnej rewaskularyzacji, a także w innych określonych grupach chorych. Ocenę EKG podczas obciążenia należy najlepiej łączyć z obrazowaniem czynnościowym ze względu na małą czułość i swoistość samej elektrokardiografii obciążeniowej w tej grupie pacjentów [95], niemożność lokalizowania niedokrwienia za pomocą tej metody, a także jej nieprzydatność do oceny poprawy odcinkowej czynności skurczowej zrewaskularyzowanych segmentów. Za najbardziej odpowiednie obciążenie uważa się wysiłek fizyczny, natomiast u osób niezdolnych do wysiłku zaleca się obciążenie farmakologiczne — za pomocą dipirydamolu, dobutaminy lub adenozy. Niemożność wykonania próby wysiłkowej sama w sobie jest już wskaźnikiem gorszego rokowania. Wybór między różnymi metodami obrazowania opiera się na podobnych kryteriach jak przed interwencją (część główna — rozdział 5). Kiedy powtarza się badania, dokonując wyboru metody należy również uwzględnić łączne napromieniowanie. Szacunkowa

ocena przepływu wieńcowego za pomocą przezklatkowej echokardiografii dopplerowskiej może być wykorzystywana do nieinwazyjnej oceny tego parametru, ale w celu potwierdzenia dokładności tej metody potrzebne są większe badania.

Obrazowanie drożności stentu lub pomostu

Zamknięte lub zwężone pomosty można wykrywać z dużą dokładnością diagnostyczną za pomocą angiotomografii komputerowej [9, 96]. Ocena kliniczna nie powinna być jednak ograniczona do drożności pomostów, ale obejmować również natywne tętnice wieńcowe. Często będzie to trudne ze względu na zaawansowaną CAD i nasilone zwapnienia w tętnicach wieńcowych. Ponadto obrazowanie anatomiczne za pomocą angiotomografii komputerowej nie pozwala na ocenę niedokrwienia, która wciąż ma zasadnicze znaczenie podczas podejmowania decyzji terapeutycznych. Za pomocą tej metody można również wykrywać restenozę w stencie, w zależności od rodzaju i średnicy stentu, ale powyższe ograniczenia odnoszą się również do tego zastosowania angiotomografii komputerowej. U pacjentów, u których wykonano PCI w obrębie niezabezpieczonego pomostem pnia lewej tętnicy wieńcowej, można wyznaczać rutynową kontrolną angiotomografię komputerową lub koronarografię w ciągu 3–12 miesięcy.

Tekst „Wytyczne ESC/EACTS dotyczące rewaskularyzacji mięśnia sercowego w 2014 roku” uzyskał akredytację Europejskiej Rady ds. Akredytacji w Kardiologii (EBAC, *European Board for Accreditation in Cardiology*) jako materiał programu kształcenia ustawicznego (podyplomowego) w medycynie (CME, *Continuing Medical Education*). EBAC działa zgodnie ze standardami jakości Europejskiej Rady Akredytacyjnej ds. Kształcenia Ustawicznego w Medycynie (EACCME, *European Accreditation Council for Continuing Medical Education*), będącej instytucją Europejskiej Unii Lekarzy Specjalistów (UEMS, *European Union of Medical Specialists*). Zgodnie z wytycznymi EBAC/EACCME wszyscy autorzy uczestniczący w tym programie ujawnili potencjalne konflikty interesów, które mogłyby wpłynąć na ich nastawienie do niniejszej publikacji. Komitet Organizacyjny (*Organizing Committee*) jest odpowiedzialny za to, aby wszystkie potencjalne konflikty interesów odnoszące się do programu zostały ujawnione uczestnikom przed podjęciem działań w ramach programu CME.

Pytania sprawdzające do tego artykułu, które umożliwiają uzyskanie punktów programu CME, są dostępne na stronach internetowych czasopisma *European Heart Journal* (<http://www.oxford-learning.com/eurheartj>) oraz ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>).

Piśmiennictwo

- Head SJ, Kieser TM, Falk V et al. Coronary artery bypass grafting: Part 1: the evolution over the first 50 years. *Eur Heart J*, 2013; 34: 2862–2872.
- Gruntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet*, 1978; 1: 263.
- Stefanini GG, Holmes DR Jr. Drug-eluting coronary-artery stents. *N Engl J Med*, 2013; 368: 254–265.
- Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG et al. Revascularisation vs. Medical Treatment in Patients With Stable Coronary Artery Disease: A Network Meta-Analysis. *BMJ*, 2014; 348: g3859.
- Head SJ, Kaul S, Mack MJ et al. The rationale for Heart Team decision-making for patients with stable, complex coronary artery disease. *Eur Heart J*, 2013; 34: 2510–2518.
- Head SJ, Holmes DR Jr., Mack MJ et al. Risk profile and 3-year outcomes from the SYNTAX percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting nested registries. *JACC Cardiovasc Interv*, 2012; 5: 618–625.
- Nashef SA, Roques F, Michel P et al. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg*, 1999; 16: 9–13.
- Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA. The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J*, 2003; 24: 881–882.
- Siregar S, Groenwold RH, de Heer F et al. Performance of the original EuroSCORE. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2012; 41: 746–754.
- Hickey GL, Grant SW, Murphy GJ et al. Dynamic trends in cardiac surgery: why the logistic EuroSCORE is no longer suitable for contemporary cardiac surgery and implications for future risk models. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2013; 43: 1146–1152.
- Nashef SA, Roques F, Sharples L Det al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2012; 41: 734–744; discussion 744–745.
- Biancari F, Vasques F, Mikkola R et al. Validation of EuroSCORE II in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg*, 2012; 93: 1930–1935.
- Chalmers J, Pullan M, Fabri B et al. Validation of EuroSCORE II in a modern cohort of patients undergoing cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2013; 43: 688–694.
- Grant SW, Hickey GL, Dimarakis I et al. How does EuroSCORE II perform in UK cardiac surgery; an analysis of 23 740 patients from the Society for Cardiothoracic Surgery in Great Britain and Ireland National Database. *Heart*, 2012; 98: 1568–1572.
- Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 3: valve plus coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg*, 2009; 88: S43–S62.
- Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 1: coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg*, 2009; 88 (1 suppl.): S2–S22.
- Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP et al. Coronary artery bypass graft surgery vs. percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet*, 2013; 381: 629–638.

18. Mohr FW, Rastan AJ, Serruys PW et al. Complex coronary anatomy in coronary artery bypass graft surgery: impact of complex coronary anatomy in modern bypass surgery? Lessons learned from the SYNTAX trial after two years. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011; 141: 130–140.
19. Genereux P, Palmerini T, Caixeta A et al. SYNTAX score reproducibility and variability between interventional cardiologists, core laboratory technicians, and quantitative coronary measurements. *Circ Cardiovasc Interv*, 2011; 4: 553–561.
20. Papadopoulou SL, Girasis C, Dharampal A et al. CT-SYNTAX score: a feasibility and reproducibility Study. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2013; 6: 413–415.
21. Peterson ED, Dai D, DeLong ER et al. Contemporary mortality risk prediction for percutaneous coronary intervention: results from 588,398 procedures in the National Cardiovascular Data Registry. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 1923–1932.
22. Ranucci M, Castelvécchio S, Menicanti L et al. Risk of assessing mortality risk in elective cardiac operations: age, creatinine, ejection fraction, and the law of parsimony. *Circulation*, 2009; 119: 3053–3061.
23. Wykrzykowska JJ, Garg S, Onuma Y et al. Value of age, creatinine, and ejection fraction (ACEF score) in assessing risk in patients undergoing percutaneous coronary interventions in the 'All-Comers' LEADERS trial. *Circ Cardiovasc Interv*, 2011; 4: 47–56.
24. Farooq V, Vergouwe Y, Raber L et al. Combined anatomical and clinical factors for the long-term risk stratification of patients undergoing percutaneous coronary intervention: the Logistic Clinical SYNTAX score. *Eur Heart J* 2012; 33: 3098–3104.
25. Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW et al. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II. *Lancet*, 2013; 381: 639–650.
26. Weintraub WS, Grau-Sepulveda MV, Weiss JM et al. Comparative effectiveness of revascularization strategies. *N Engl J Med*, 2012; 366: 1467–1476.
27. Shahian DM, O'Brien SM, Sheng S et al. Predictors of long-term survival after coronary artery bypass grafting surgery: results from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database (the ASCERT study). *Circulation*, 2012; 125: 1491–1500.
28. Weintraub WS, Grau-Sepulveda MV, Weiss JM et al. Prediction of long-term mortality after percutaneous coronary intervention in older adults: results from the National Cardiovascular Data Registry. *Circulation*, 2012; 125: 1501–1510.
29. Medina A, Suarez de Lezo J, Pan M. [A new classification of coronary bifurcation lesions]. *Rev Esp Cardiol*, 2006; 59: 183.
30. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention*, 2005; 1: 219–227.
31. Beauchamp T, Childress J. *Principles of Biomedical Ethics*. 4th Ed. New York: Oxford University Press, 1994.
32. Tong BC, Huber JC, Ascheim DD et al. Weighting composite endpoints in clinical trials: essential evidence for the Heart Team. *Ann Thorac Surg*, 2012; 94: 1908–1913.
33. Chandrasekharan DP, Taggart DP. Informed consent for interventions in stable coronary artery disease: problems, etiologies, and solutions. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2011; 39: 912–917.
34. Filardo G, Maggioni AP, Mura G et al. The consequences of under-use of coronary revascularization; results of a cohort study in Northern Italy. *Eur Heart J*, 2001; 22: 654–662.
35. Yates MT, Soppa GK, Valencia O et al. Impact of European Society of Cardiology and European Association for Cardiothoracic Surgery Guidelines on Myocardial Revascularization on the activity of percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass graft surgery for stable coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014; 147: 606–610.
36. OECD. *Health at a glance*. In: OECD Publishing; 2009.
37. Hannan EL, Cozzens K, Samadashvili Z et al. Appropriateness of coronary revascularization for patients without acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 59: 1870–1876.
38. Frutkin AD, Lindsey JB, Mehta SK et al. Drug-eluting stents and the use of percutaneous coronary intervention among patients with class I indications for coronary artery bypass surgery undergoing index revascularization: analysis from the NCDR (National Cardiovascular Data Registry). *JACC Cardiovasc Interv*, 2009; 2: 614–621.
39. Epstein AJ, Polsky D, Yang F et al. Coronary revascularization trends in the United States, 2001–2008. *JAMA*, 2011; 305: 1769–1776.
40. Hannan EL, Racz MJ, Gold J et al. Adherence of catheterization laboratory cardiologists to American College of Cardiology/American Heart Association guidelines for percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass graft surgery: what happens in actual practice? *Circulation*, 2010; 121: 267–275.
41. Denvir MA, Pell JP, Lee AJ et al. Variations in clinical decision-making between cardiologists and cardiac surgeons; a case for management by multidisciplinary teams? *J Cardiothorac Surg*, 2006; 1: 2.
42. Long J, Luckraz H, Thekkudan J et al. Heart Team discussion in managing patients with coronary artery disease: outcome and reproducibility. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2012; 14: 594–598.
43. Sobolev BG, Fradet G, Kuramoto L, Rogula B. The occurrence of adverse events in relation to time after registration for coronary artery bypass surgery: a populationbased observational study. *J Cardiothorac Surg*, 2013; 8: 74.
44. Graham MM, Knudtson ML, O'Neill BJ, Ross DB. Treating the right patient at the right time: Access to cardiac catheterization, percutaneous coronary intervention and cardiac surgery. *Can J Cardiol*, 2006; 22: 679–683.
45. Hannan EL, Samadashvili Z, Walford G et al. Predictors and outcomes of ad hoc vs. non-ad hoc percutaneous coronary interventions. *JACC Cardiovasc Interv*, 2009; 2: 350–356.
46. Nallamothu BK, Krumholz HM. Putting ad hoc PCI on pause. *JAMA*, 2010; 304: 2059–2060.
47. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2013; 34: 2949–3003.
48. Knuuti J, Bengel F, Bax JJ et al. Risks and benefits of cardiac imaging: an analysis of risks related to imaging for coronary artery disease. *Eur Heart J*, 2014; 35: 633–638.
49. Hultén E, Villines TC, Cheezum MK et al. Usefulness of coronary computed tomography angiography to predict mortality and myocardial infarction among Caucasian, African and East Asian ethnicities (from the CONFIRM [Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter] Registry). *Am J Cardiol*, 2013; 111: 479–485.
50. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH et al. Fractional flow reserve vs. angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*, 2009; 360: 213–224.
51. Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 49: 2105–2111.
52. 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: 184–191.
53. Toth G, DeBruyne B, Casselman F et al. Fractional flow reserve-guided vs. angiography-guided coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*, 2013; 128: 1405–1411.
54. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B et al. Fractional flow reserve-guided PCI vs. medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med*, 2012; 367: 991–1001.
55. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 39: 1151–1158.
56. Beanlands RS, Nichol G, Huszti E et al. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction and suspected coronary disease: a randomized, controlled trial (PARR-2). *J Am Coll Cardiol*, 2007; 50: 2002–2012.
57. Meijboom WB, Meijjs MF, Schuijff JD et al. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 52: 2135–2144.

58. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M et al. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med*, 2008; 359: 2324–2336.
59. Sarno G, Decraemer I, Vanhoenacker PK et al. On the inappropriateness of noninvasive multidetector computed tomography coronary angiography to trigger coronary revascularization: a comparison with invasive angiography. *JACC Cardiovasc Interv*, 2009; 2: 550–557.
60. Schuijff JD, Wijns W, Jukema JW et al. A comparative regional analysis of coronary atherosclerosis and calcium score on multislice CT vs. myocardial perfusion on SPECT. *J Nucl Med*, 2006; 47: 1749–1755.
61. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG et al. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 52: 1724–1732.
62. Neglia D, Rovai D, Caselli C et al. Detection of obstructive coronary artery disease by non invasive anatomical and functional imaging. Results of the multicenter European EVINCI study. *Circulation*, 2013.
63. Elhendy A, Shub C, McCully RB et al. Exercise echocardiography for the prognostic stratification of patients with low pretest probability of coronary artery disease. *Am J Med*, 2001; 111: 18–23.
64. Elhendy A, Mahoney DW, Burger KN et al. Prognostic value of exercise echocardiography in patients with classic angina pectoris. *Am J Cardiol*, 2004; 94: 559–563.
65. Sicari R, Paganini E, Venneri L et al. Stress echo results predict mortality: a large-scale multicenter prospective international study. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 41: 589–595.
66. Giri S, Shaw LJ, Murthy DR et al. Impact of diabetes on the risk stratification using stress single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging in patients with symptoms suggestive of coronary artery disease. *Circulation*, 2002; 105: 32–40.
67. Mc Ardle BA, Dowsley TF, deKemp RA et al. Does rubidium-82 PET have superior accuracy to SPECT perfusion imaging for the diagnosis of obstructive coronary disease?: A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 60: 1828–1837.
68. Shaw LJ, Hendel R, Borges-Neto S et al. Prognostic value of normal exercise and adenosine (99m)Tc-tetrofosmin SPECT imaging: results from the multicenter registry of 4,728 patients. *J Nucl Med*, 2003; 44: 134–139.
69. Bateman TM, Heller GV, McGhie AI et al. Diagnostic accuracy of rest/stress ECG-gated Rb-82 myocardial perfusion PET: comparison with ECG-gated Tc-99m sestamibi SPECT. *J Nucl Cardiol*, 2006; 13: 24–33.
70. Parker MW, Iskandar A, Limone B et al. Diagnostic accuracy of cardiac positron emission tomography vs. single photon emission computed tomography for coronary artery disease: a bivariate meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2012; 5: 700–707.
71. Nandalur KR, Dwamena BA, Choudhri AF et al. Diagnostic performance of stress cardiac magnetic resonance imaging in the detection of coronary artery disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 50: 1343–1353.
72. Schwitter J, Wacker CM, van Rossum AC et al. MR-IMPACT: comparison of perfusion-cardiac magnetic resonance with single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease in a multicenter, multivendor, randomized trial. *Eur Heart J*, 2008; 29: 480–489.
73. Schwitter J, Wacker CM, Wilke N et al. MR-IMPACT II: Magnetic Resonance Imaging for Myocardial Perfusion Assessment in Coronary artery disease Trial: perfusion-cardiac magnetic resonance vs. Singlephoton emission computed tomography for the detection of coronary artery disease: a comparative multicenter, multivendor trial. *Eur Heart J*, 2013; 34: 775–781.
74. Jahnke C, Nagel E, Gebker R et al. Prognostic value of cardiac magnetic resonance stress tests: adenosine stress perfusion and dobutamine stress wall motion imaging. *Circulation*, 2007; 115: 1769–1776.
75. Korosoglou G, Elhmidy Y, Steen H et al. Prognostic value of high-dose dobutamine stress magnetic resonance imaging in 1,493 consecutive patients: assessment of myocardial wall motion and perfusion. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 56: 1225–1234.
76. Dorbala S, Di Carli MF, Beanlands RS et al. Prognostic value of stress myocardial perfusion positron emission tomography: results from a multicenter observational registry. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 61: 176–184.
77. Murthy VL, Naya M, Foster CR et al. Association between coronary vascular dysfunction and cardiac mortality in patients with and without diabetes mellitus. *Circulation*, 2012; 126: 1858–1868.
78. Kajander S, Joutsiniemi E, Saraste M et al. Cardiac positron emission tomography/computed tomography imaging accurately detects anatomically and functionally significant coronary artery disease. *Circulation*, 2010; 122: 603–613.
79. Pazhenkottil AP, Nkoulou RN, Ghadri JR et al. Impact of cardiac hybrid single-photon emission computed tomography/computed tomography imaging on choice of treatment strategy in coronary artery disease. *Eur Heart J*, 2011; 32: 2824–2829.
80. Danad I, Raijmakers PG, Appelman YE et al. Hybrid imaging using quantitative H215O PET and CT-based coronary angiography for the detection of coronary artery disease. *J Nucl Med*, 2013; 54: 55–63.
81. Schaap J, de Groot JA, Nieman K et al. Hybrid myocardial perfusion SPECT/CT coronary angiography and invasive coronary angiography in patients with stable angina pectoris lead to similar treatment decisions. *Heart*, 2013; 99: 188–194.
82. Fiechter M, Ghadri JR, Wolfrum M et al. Downstream resource utilization following hybrid cardiac imaging with an integrated cadmium-zinc-telluride/64-slice CT device. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2012; 39: 430–436.
83. van Werkhoven JM, Heijnenbroek MW, Schuijff JD et al. Combined non-invasive anatomical and functional assessment with MSCT and MRI for the detection of significant coronary artery disease in patients with an intermediate pre-test likelihood. *Heart*, 2010; 96: 425–431.
84. Ryden L, Grant PJ, Anker SD et al. ESC Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*, 2013; 34: 3035–3087.
85. Kolh P, Wijns W, Danchin N et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2010; 38 (suppl.): S1–S52.
86. Wijns W, Kolh P, Danchin N et al. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*, 2010; 31: 2501–2555.
87. Deb S, Wijeyundera HC, Ko DT et al. Coronary artery bypass graft surgery vs. percutaneous interventions in coronary revascularization: a systematic review. *JAMA*, 2013; 310: 2086–2095.
88. Spertus JA, Salisbury AC, Jones PG et al. Predictors of quality-of-life benefit after percutaneous coronary intervention. *Circulation*, 2004; 110: 3789–3794.
89. Coronary angioplasty vs. medical therapy for angina: the second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. RITA-2 trial participants. *Lancet*, 1997; 350: 461–468.
90. Trial of invasive vs. medical therapy in elderly patients with chronic symptomatic coronary-artery disease (TIME): a randomised trial. *Lancet*, 2001; 358: 951–957.
91. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*, 2007; 356: 1503–1516.
92. Erne P, Schoenenberger AW, Burckhardt D et al. Effects of percutaneous coronary interventions in silent ischemia after myocardial infarction: the SWISSI II randomized controlled trial. *JAMA*, 2007; 297: 1985–1991.
93. Frye RL, August P, Brooks MM et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2009; 360: 2503–2515.
94. Hueb W, Lopes N, Gersh BJ et al. Ten-year follow-up survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation*, 2010; 122: 949–957.
95. Wijeyundera HC, Nallamothu BK, Krumholz HM et al. Meta-analysis: effects of percutaneous coronary intervention vs. medical therapy on angina relief. *Ann Intern Med*, 2010; 152: 370–379.

96. Pursnani S, Korley F, Gopaul R et al. Percutaneous coronary intervention vs. optimal medical therapy in stable coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Circ Cardiovasc Interv*, 2012; 5: 476–490.
97. Hachamovitch R, Rozanski A, Shaw LJ et al. Impact of ischaemia and scar on the therapeutic benefit derived from myocardial revascularization vs. medical therapy among patients undergoing stress-rest myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J*, 2011; 32: 1012–1024.
98. Sajadieh A, Nielsen OW, Rasmussen V et al. Prevalence and prognostic significance of daily-life silent myocardial ischaemia in middle-aged and elderly subjects with no apparent heart disease. *Eur Heart J*, 2005; 26: 1402–1409.
99. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation*, 2008; 117: 1283–1291.
100. Stergiopoulos K, Boden WE, Hartigan P et al. Percutaneous coronary intervention outcomes in patients with stable obstructive coronary artery disease and myocardial ischemia: a collaborative meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *JAMA Intern Med*, 2014; 174: 232–240.
101. Min JK, Dunning A, Lin FY et al. Age- and sex-related differences in all-cause mortality risk based on coronary computed tomography angiography findings results from the International Multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry) of 23,854 patients without known coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 58: 849–860.
102. Min JK, Shaw LJ, Devereux RB et al. Prognostic value of multidetector coronary computed tomographic angiography for prediction of all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 50: 1161–1170.
103. Califf RM, Armstrong PW, Carver JR et al. 27th Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task Force 5. Stratification of patients into high, medium and low risk subgroups for purposes of risk factor management. *J Am Coll Cardiol*, 1996; 27: 1007–1019.
104. Prasad A, Rihal CS, Lennon RJ et al. Significance of periprocedural myonecrosis on outcomes after percutaneous coronary intervention: an analysis of preintervention and postintervention troponin T levels in 5487 patients. *Circ Cardiovasc Interv*, 2008; 1: 10–19.
105. Bangalore S, Pursnani S, Kumar S, Bagos PG. Percutaneous coronary intervention vs. optimal medical therapy for prevention of spontaneous myocardial infarction in subjects with stable ischemic heart disease. *Circulation*, 2013; 127: 769–781.
106. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM et al. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet*, 2009; 373: 1190–1197.
107. Jeremias A, Kaul S, Rosengart TK et al. The impact of revascularization on mortality in patients with nonacute coronary artery disease. *Am J Med*, 2009; 122: 152–161.
108. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet*, 1994; 344: 563–570.
109. Long-term results of prospective randomised study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris. European Coronary Surgery Study Group. *Lancet*, 1982; 2: 1173–1180.
110. Eleven-year survival in the Veterans Administration randomized trial of coronary bypass surgery for stable angina. The Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group. *N Engl J Med*, 1984; 311: 1333–1339.
111. Myocardial infarction and mortality in the coronary artery surgery study (CASS) randomized trial. *N Engl J Med*, 1984; 310: 750–758.
112. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*, 2011; 364: 1607–1616.
113. Pitt B, Waters D, Brown WV et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin vs. Revascularization Treatment Investigators. *N Engl J Med*, 1999; 341: 70–76.
114. 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: 1324–1328.
115. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE et al. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2006; 355: 2395–2407.
116. Nishigaki K, Yamazaki T, Kitabatake A et al. Percutaneous coronary intervention plus medical therapy reduces the incidence of acute coronary syndrome more effectively than initial medical therapy only among patients with low-risk coronary artery disease a randomized, comparative, multicenter study. *JACC Cardiovasc Interv*, 2008; 1: 469–479.
117. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Guyatt GH. Percutaneous transluminal coronary angioplasty vs. medical treatment for non-acute coronary heart disease: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, 2000; 321: 73–77.
118. Katritsis DG, Ioannidis JP. Percutaneous coronary intervention vs. conservative therapy in nonacute coronary artery disease: a meta-analysis. *Circulation*, 2005; 111: 2906–2912.
119. Schomig A, Mehili J, deWaha A et al. A meta-analysis of 17 randomized trials of a percutaneous coronary intervention-based strategy in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 52: 894–904.
120. Trikalinos TA, Alsheikh-Ali AA, Tatsioni A et al. Percutaneous coronary interventions for non-acute coronary artery disease: a quantitative 20-year synopsis and a network meta-analysis. *Lancet*, 2009; 373: 911–918.
121. Hannan EL, Samadashvili Z, Cozzens K et al. Comparative outcomes for patients who do and do not undergo percutaneous coronary intervention for stable coronary artery disease in New York. *Circulation*, 2012; 125: 1870–1879.
122. Shaw LJ, Weintraub WS, Maron DJ et al. Baseline stress myocardial perfusion imaging results and outcomes in patients with stable ischemic heart disease randomized to optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention. *Am Heart J*, 2012; 164: 243–250.
123. Stergiopoulos K, Brown DL. Initial coronary stent implantation with medical therapy vs. medical therapy alone for stable coronary artery disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*, 2012; 172: 312–319.
124. Stettler C, Wandel S, Allemann S et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet*, 2007; 370: 937–948.
125. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M et al. Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117 762 patient-years of follow-up from randomized trials. *Circulation*, 2012; 125: 2873–2891.
126. Dangas GD, Serruys PW, Kereiakes DJ et al. Meta-analysis of everolimus-eluting vs. paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease: final 3-year results of the SPIRIT clinical trials program (Clinical Evaluation of the Xience V Everolimus Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients With De Novo Native Coronary Artery Lesions). *JACC Cardiovasc Interv*, 2013; 6: 914–922.
127. Baber U, Mehran R, Sharma SK et al. Impact of the everolimus-eluting stent on stent thrombosis: a meta-analysis of 13 randomized trials. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 58: 1569–1577.
128. Stefanini GG, Byrne RA, Serruys PW et al. Biodegradable polymer drug-eluting stents reduce the risk of stent thrombosis at 4 years in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a pooled analysis of individual patient data from the ISAR-TEST 3, ISAR-TEST 4, and LEADERS randomized trials. *Eur Heart J*, 2012; 33: 1214–1222.
129. Stefanini GG, Baber U, Windecker S et al. Safety and efficacy of drug-eluting stents in women: a patient-level pooled analysis of randomised trials. *Lancet*, 2013; 382: 1879–1888.
130. Stefanini GG, Kalesan B, Serruys PW et al. Long-term clinical outcomes of biodegradable polymer biolimus-eluting stents vs. durable polymer sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease (LEADERS): 4 year follow-up of a randomised non-inferiority trial. *Lancet*, 2011; 378: 1940–1948.
131. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D et al. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Lancet*, 2012; 379: 1393–1402.

132. Bangalore S, Toklu B, Amoroso N et al. Bare metal stents, durable polymer drug eluting stents, and biodegradable polymer drug eluting stents for coronary artery disease: mixed treatment comparison meta-analysis. *BMJ*, 2013; 347: f6625.
133. Kaiser C, Galati S, Erne P et al. Drug-eluting vs. bare-metal stents in large coronary arteries. *N Engl J Med*, 2010; 363: 2310–2319.
134. Bittl JA, He Y, Jacobs AK et al. Bayesian methods affirm the use of percutaneous coronary intervention to improve survival in patients with unprotected left main coronary artery disease. *Circulation*, 2013; 127: 2177–2185.
135. Dzavik V, Ghali WA, Norris C et al. Long-term survival in 11,661 patients with multivessel coronary artery disease in the era of stenting: a report from the Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease (APPROACH) Investigators. *Am Heart J*, 2001; 142: 119–126.
136. Smith PK, Califf RM, Tuttle RH et al. Selection of surgical or percutaneous coronary intervention provides differential longevity benefit. *Ann Thorac Surg*, 2006; 82: 1420–1428; discussion 1428–1429.
137. Hannan EL, Wu C, Walford G, Culliford AT et al. Drug-eluting stents vs. coronary-artery bypass grafting in multivessel coronary disease. *N Engl J Med*, 2008; 358: 331–341.
138. Caracciolo EA, Davis KB, Sopko G et al. Comparison of surgical and medical group survival in patients with left main equivalent coronary artery disease. Long-term CASS experience. *Circulation*, 1995; 91: 2335–2344.
139. Chaitman BR, Hardison RM, Adler D et al. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes randomized trial of different treatment strategies in type 2 diabetes mellitus with stable ischemic heart disease: impact of treatment strategy on cardiac mortality and myocardial infarction. *Circulation*, 2009; 120: 2529–2540.
140. Passamani E, Davis KB, Gillespie MJ, Killip T. A randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival of patients with a low ejection fraction. *N Engl J Med*, 1985; 312: 1665–1671.
141. Jones RH, Kesler K, Phillips HR 3rd et al. Long-term survival benefits of coronary artery bypass grafting and percutaneous transluminal angioplasty in patients with coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1996; 111: 1013–1025.
142. Baker DW, Jones R, Hodges J et al. Management of heart failure. III. The role of revascularization in the treatment of patients with moderate or severe left ventricular systolic dysfunction. *JAMA*, 1994; 272: 1528–1534.
143. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD et al. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation*, 2003; 107: 2900–2907.
144. Davies RF, Goldberg AD, Forman S et al. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study two-year follow-up: outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy vs. revascularization. *Circulation*, 1997; 95: 2037–2043.
145. Thomas S, Gokhale R, Boden WE, Devereaux PJ. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing percutaneous coronary intervention with medical therapy in stable angina pectoris. *Can J Cardiol*, 2013; 29: 472–482.
146. Coronary angioplasty vs. coronary artery bypass surgery: the Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA) trial. *Lancet*, 1993; 341: 573–580.
147. Hamm CW, Reimers J, Ischinger T et al. A randomized study of coronary angioplasty compared with bypass surgery in patients with symptomatic multivessel coronary disease. German Angioplasty Bypass Surgery Investigation (GABI). *N Engl J Med*, 1994; 331: 1037–1043.
148. King SB 3rd, Lembo NJ, Weintraub WS et al. A randomized trial comparing coronary angioplasty with coronary bypass surgery. Emory Angioplasty vs. Surgery Trial (EAST). *N Engl J Med*, 1994; 331: 1044–1050.
149. First-year results of CABRI (Coronary Angioplasty vs. Bypass Revascularisation Investigation). CABRI Trial Participants. *Lancet*, 1995; 346: 1179–1184.
150. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. *N Engl J Med*, 1996; 335: 217–225.
151. Morrison DA, Sethi G, Sacks J et al. Percutaneous coronary intervention vs. coronary artery bypass graft surgery for patients with medically refractory myocardial ischemia and risk factors for adverse outcomes with bypass: a multicenter, randomized trial. Investigators of the Department of Veterans Affairs Cooperative Study #385, the Angina With Extremely Serious Operative Mortality Evaluation (AWESOME). *J Am Coll Cardiol*, 2001; 38: 143–149.
152. Rodriguez A, Bernardi V, Navia J et al. Argentine Randomized Study: Coronary Angioplasty with Stenting vs. Coronary Bypass Surgery in patients with Multiple-Vessel Disease (ERACI II): 30-day and one-year follow-up results. ERACI II Investigators. *J Am Coll Cardiol*, 2001; 37: 51–58.
153. 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: 1117–1124.
154. Coronary artery bypass surgery vs. percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients with multivessel coronary artery disease (the Stent or Surgery trial): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2002; 360: 965–970.
155. Eefting F, Nathoe H, van Dijk D et al. Randomized comparison between stenting and off-pump bypass surgery in patients referred for angioplasty. *Circulation*, 2003; 108: 2870–2876.
156. Thiele H, Oetel S, Jacobs S et al. Comparison of bare-metal stenting with minimally invasive bypass surgery for stenosis of the left anterior descending coronary artery: a 5-year follow-up. *Circulation*, 2005; 112: 3445–3450.
157. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP et al. Percutaneous coronary intervention vs. coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2009; 360: 961–972.
158. Boudriot E, Thiele H, Walther T et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with sirolimus-eluting stents vs. coronary artery bypass grafting in unprotected left main stem stenosis. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 57: 538–545.
159. Park SJ, Kim YH, Park DW et al. Randomized trial of stents vs. bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2011; 364: 1718–1727.
160. Kapoor JR, Gienger AL, Ardehali R et al. Isolated disease of the proximal left anterior descending artery comparing the effectiveness of percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass surgery. *JACC Cardiovasc Interv*, 2008; 1: 483–491.
161. Aziz O, Rao C, Panesar SS et al. Meta-analysis of minimally invasive internal thoracic artery bypass vs. percutaneous revascularisation for isolated lesions of the left anterior descending artery. *BMJ*, 2007; 334: 617.
162. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM et al. Influence of the internal-mammary-artery graft on 10-year survival and other cardiac events. *N Engl J Med*, 1986; 314: 1–6.
163. Cameron A, Davis KB, Green GE et al. Clinical implications of internal mammary artery bypass grafts: the Coronary Artery Surgery Study experience. *Circulation*, 1988; 77: 815–819.
164. Lytle BW, Blackstone EH, Sabik JF et al. The effect of bilateral internal thoracic artery grafting on survival during 20 postoperative years. *Ann Thorac Surg*, 2004; 78: 2005–2012; discussion 2012–2014.
165. Kurlansky PA, Traad EA, Dorman MJ et al. Thirty-year follow-up defines survival benefit for second internal mammary artery in propensity-matched groups. *Ann Thorac Surg*, 2010; 90: 101–108.
166. Taggart DP, Kaul S, Boden WE et al. Revascularization for unprotected left main stem coronary artery stenosis stenting or surgery. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 51: 885–892.
167. Mehilli J, Kastrati A, Byrne RA et al. Paclitaxel- vs. sirolimus-eluting stents for unprotected left main coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 53: 1760–1768.
168. Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP et al. Outcomes in patients with de novo left main disease treated with either percutaneous coronary intervention using paclitaxel-eluting stents or coronary artery bypass graft treatment in the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) trial. *Circulation*, 2010; 121: 2645–2653.
169. Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP et al. Five-Year Outcomes in Patients with Left Main Disease Treated with Either Percutaneous

- Coronary Intervention or Coronary Artery Bypass Grafting in the SYNTAX Trial. *Circulation*, 2014; 129: 2388–2394.
170. Capodanno D, Stone GW, Morice MC et al. Percutaneous coronary intervention vs. coronary artery bypass graft surgery in left main coronary artery disease: a meta-analysis of randomized clinical data. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 58: 1426–1432.
 171. Buszman PE, Buszman PP, Kiesz RS et al. Early and long-term results of unprotected left main coronary artery stenting: the LE MANS (Left Main Coronary Artery Stenting) registry. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54: 1500–1511.
 172. Park DW, Kim YH, Yun SC et al. Long-term outcomes after stenting vs. coronary artery bypass grafting for unprotected left main coronary artery disease: 10-year results of bare-metal stents and 5-year results of drug-eluting stents from the ASAN-MAIN (ASAN Medical Center-Left MAIN Revascularization) Registry. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 56: 1366–1375.
 173. Sipahi I, Akay MH, Dagdelen S et al. Coronary artery bypass grafting vs. percutaneous coronary intervention and long-term mortality and morbidity in multivessel disease: meta-analysis of randomized clinical trials of the arterial grafting and stenting era. *JAMA Intern Med*, 2014; 174: 223–230.
 174. Bravata DM, Gienger AL, McDonald KM et al. Systematic review: the comparative effectiveness of percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass graft surgery. *Ann Intern Med*, 2007; 147: 703–716.
 175. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med*, 2012; 367: 2375–2384.
 176. Head SJ, Davierwala PM, Serruys PW et al. Coronary artery bypass grafting vs. percutaneous coronary intervention for patients with three-vessel disease: final five-year followup of the SYNTAX trial. *Eur Heart J*. Published online 21 May 2014; doi: 10.1093/eurheartj/ehu213.
 177. Wu C, Camacho FT, Zhao S et al. Long-term mortality of coronary artery bypass graft surgery and stenting with drug-eluting stents. *Ann Thorac Surg*, 2013; 95: 1297–1305.
 178. Blazek S, Holzhey D, Jungert C et al. Comparison of bare-metal stenting with minimally invasive bypass surgery for stenosis of the left anterior descending coronary artery: 10-year follow-up of a randomized trial. *JACC Cardiovasc Interv*, 2013; 6: 20–26.
 179. Thiele H, Neumann-Schriedewind P, Jacobs S et al. Randomized comparison of minimally invasive direct coronary artery bypass surgery vs. sirolimus-eluting stenting in isolated proximal left anterior descending coronary artery stenosis. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 53: 2324–2331.
 180. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2011; 32: 2999–3054.
 181. Mehta SR, Cannon CP, Fox KA et al. Routine vs. selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA*, 2005; 293: 2908–2917.
 182. Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN et al. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 48: 1319–1325.
 183. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E et al. Early invasive vs. conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA*, 2008; 300: 71–80.
 184. Fox KA, Clayton TC, Damman P et al. Long-term outcome of a routine vs. selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of individual patient data. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 2435–2445.
 185. Katritsis DG, Siontis GC, Kastrati A et al. Optimal timing of coronary angiography and potential intervention in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*, 2011; 32: 32–40.
 186. Navarese EP, Gurbel PA, Andreotti F et al. Optimal timing of coronary invasive strategy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*, 2013; 158: 261–270.
 187. Mehta SR, Granger CB, Boden WE et al. Early vs. delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2009; 360: 2165–2175.
 188. Sorajja P, Gersh BJ, Cox DA et al. Impact of multivessel disease on reperfusion success and clinical outcomes in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2007; 28: 1709–1716.
 189. Ben-Gal Y, Moses JW, Mehran R et al. Surgical vs. percutaneous revascularization for multivessel disease in patients with acute coronary syndromes: analysis from the ACUTY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *JACC Cardiovasc Interv*, 2010; 3: 1059–1067.
 190. Palmerini T, Genereux P, Caixeta A et al. Prognostic value of the SYNTAX score in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: analysis from the ACUTY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 57: 2389–2397.
 191. Brener SJ, Milford-Beland S, Roe MT et al. Culprit-only or multivessel revascularization in patients with acute coronary syndromes: an American College of Cardiology National Cardiovascular Database Registry report. *Am Heart J*, 2008; 155: 140–146.
 192. Hannan EL, Samadashvili Z, Walford G et al. Staged vs. one-time complete revascularization with percutaneous coronary intervention for multivessel coronary artery disease patients without ST-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv*, 2013; 6: 12–20.
 193. Rosner GF, Kirtane AJ, Genereux P et al. Impact of the presence and extent of incomplete angiographic revascularization after percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes: the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy (ACUTY) trial. *Circulation*, 2012; 125: 2613–2620.
 194. Monteiro P. Impact of early coronary artery bypass graft in an unselected acute coronary syndrome patient population. *Circulation*, 2006; 114 (1 Suppl.): I467–I472.
 195. Parikh SV, de Lemos JA, Jessen ME et al. Timing of in-hospital coronary artery bypass graft surgery for non-ST-segment elevation myocardial infarction patients results from the National Cardiovascular Data Registry ACTION Registry-GWTG (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get With The Guidelines). *JACC Cardiovasc Interv*, 2010; 3: 419–427.
 196. Greenhalgh J, Hockenhull J, Rao N et al. Drug-eluting stents vs. bare metal stents for angina or acute coronary syndromes. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010: CD004587.
 197. Amsterdam EA, Kirk JD, Diercks DB et al. Immediate exercise testing to evaluate low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 40: 251–256.
 198. Nyman I, Wallentin L, Areskog M et al. Risk stratification by early exercise testing after an episode of unstable coronary artery disease. The RISC Study Group. *Int J Cardiol*, 1993; 39: 131–142.
 199. Kirtane AJ, Gupta A, Iyengar S et al. Safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents: comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies. *Circulation*, 2009; 119: 3198–3206.
 200. Moses JW, Mehran R, Nikolsky E et al. Outcomes with the paclitaxel-eluting stent in patients with acute coronary syndromes: analysis from the TAXUS-IV trial. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 45: 1165–1171.
 201. Steg PG, James SK, Atar D et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*, 2012; 33: 2569–2619.
 202. Gershlick AH, Banning AP, Myat A et al. Reperfusion therapy for STEMI: is there still a role for thrombolysis in the era of primary percutaneous coronary intervention? *Lancet*, 2013; 382: 624–632.
 203. Miedema MD, Newell MC, Duval S et al. Causes of delay and associated mortality in patients transferred with ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation*, 2011; 124: 1636–1644.
 204. Herrin J, Miller LE, Turkmani DF et al. National performance on door-in to door-out time among patients transferred for primary percutaneous coronary intervention. *Arch Intern Med*, 2011; 171: 1879–1886.
 205. Wang TY, Nallamothu BK, Krumholz HM et al. Association of door-in to door-out time with reperfusion delays and outcomes among patients transferred for primary percutaneous coronary intervention. *JAMA*, 2011; 305: 2540–2547.

206. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD et al. 2013ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2013; 127: e362–e425.
207. Boersma E, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet*, 1996; 348: 771–775.
208. Boersma E. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J*, 2006; 27: 779–788.
209. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet*, 2006; 367: 579–588.
210. Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A et al. Primary angioplasty vs. prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet*, 2002; 360: 825–829.
211. Bonnefoy E, Steg PG, Boutitie F et al. Comparison of primary angioplasty and pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction (CAPTIM) trial: a 5-year follow-up. *Eur Heart J*, 2009; 30: 1598–1606.
212. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC et al. Mortality and pre-hospital thrombolysis for acute myocardial infarction: A meta-analysis. *JAMA*, 2000; 283: 2686–2692.
213. Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S et al. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation*, 2003; 108: 2851–2856.
214. Pinto DS, Frederick PD, Chakrabarti AK et al. Benefit of transferring ST-segment-elevation myocardial infarction patients for percutaneous coronary intervention compared with administration of onsite fibrinolytic declines as delays increase. *Circulation*, 2011; 124: 2512–2521.
215. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2013; 368: 1379–1387.
216. Bates ER, Jacobs AK. Time to treatment in patients with STEMI. *N Engl J Med*, 2013; 369: 889–892.
217. Luepker RV, Raczynski JM, Osganian S et al. Effect of a community intervention on patient delay and emergency medical service use in acute coronary heart disease: The Rapid Early Action for Coronary Treatment (REACT) Trial. *JAMA*, 2000; 284: 60–67.
218. Kristensen SD, Laut KG, Fajadet J et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction 2010/2011: current status in 37 ESC countries. *Eur Heart J*, 2014; 35: 1957–1970.
219. 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.
220. Dalby M, Bouzamondo A, Lechat P, Montalescot G. Transfer for primary angioplasty vs. immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Circulation*, 2003; 108: 1809–1814.
221. 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: 625–634.
222. Mehilli J, Kastrati A, Schulz S et al. Abciximab in patients with acute ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention after clopidogrel loading: a randomized double-blind trial. *Circulation*, 2009; 119: 1933–1940.
223. Busk M, Kallot A, Nielsen SS et al. Infarct size and myocardial salvage after primary angioplasty in patients presenting with symptoms for <12 h vs. 12–72 h. *Eur Heart J*, 2009; 30: 1322–1330.
224. Schomig A, Mehilli J, Antoniucci D et al. Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than 12 hours from symptom onset: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2005; 293: 2865–2872.
225. Kalla K, Christ G, Karnik R et al. Implementation of guidelines improves the standard of care: the Viennese registry on reperfusion strategies in ST-elevation myocardial infarction (Vienna STEMI registry). *Circulation*, 2006; 113: 2398–2405.
226. Henry TD, Sharkey SW, Burke MN et al. A regional system to provide timely access to percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*, 2007; 116: 721–728.
227. Nallamothu BK, Krumholz HM, Ko DT et al. Development of systems of care for ST-elevation myocardial infarction patients: gaps, barriers, and implications. *Circulation*, 2007; 116: e68–e72.
228. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J*, 2010; 31: 943–957.
229. Knot J, Widimsky P, Wijns W et al. How to set up an effective national primary angioplasty network: lessons learned from five European countries. *EuroIntervention*, 2009; 5: 299, 301–309.
230. Bradley EH, Herrin J, Wang Y et al. Strategies for reducing the door-to-balloon time in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2006; 355: 2308–2320.
231. Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK et al. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation*, 2006; 114: 2019–2025.
232. Steg PG, Cambou JP, Goldstein P et al. Bypassing the emergency room reduces delays and mortality in ST elevation myocardial infarction: theUSIC 2000 registry. *Heart*, 2006; 92: 1378–1383.
233. Cavender MA, Milford-Beland S, Roe MT et al. Prevalence, predictors, and in-hospital outcomes of non-infarct artery intervention during primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction (from the National Cardiovascular Data Registry). *Am J Cardiol*, 2009; 104: 507–513.
234. Kornowski R, Mehran R, Dangas G et al. Prognostic impact of staged vs. „one-time” multivessel percutaneous intervention in acute myocardial infarction: analysis from the HORIZONS-AMI (harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction) trial. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 58: 704–711.
235. Politi L, Sgura F, Rossi R et al. A randomised trial of target-vessel vs. multi-vessel revascularisation in ST-elevation myocardial infarction: major adverse cardiac events during longterm follow-up. *Heart*, 2010; 96: 662–667.
236. Di Mario C, Mara S, Flavio A et al. Single vs. multivessel treatment during primary angioplasty: results of the multicentre randomised HEPacoat for cuLPrit or multivessel stenting for Acute Myocardial Infarction (HELP AMI) Study. *Int J Cardiovasc Intervent*, 2004; 6: 128–133.
237. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J et al. Radial vs. femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet*, 2011; 377: 1409–1420.
238. Romagnoli E, Biondi-Zoccai G, Sciahbasi A et al. Radial vs. femoral randomized investigation in ST-segment elevation acute coronary syndrome: the RIFLE-STEACS (Radial Vs. Femoral Randomized Investigation in ST-Elevation Acute Coronary Syndrome) study. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 60: 2481–2489.
239. Baklanov DV, Kaltenbach LA, Marso SP et al. The prevalence and outcomes of transradial percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: analysis from the National Cardiovascular Data Registry (2007 to 2011). *J Am Coll Cardiol*, 2013; 61: 420–426.
240. Hamon M, Pristipino C, Di Mario C et al. Consensus document on the radial approach in percutaneous cardiovascular interventions: position paper by the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions and Working Groups on Acute Cardiac Care** and Thrombosis of the European Society of Cardiology. *EuroIntervention*, 2013; 8: 1242–1251.
241. Nordmann AJ, Hengstler P, Harr T et al. Clinical outcomes of primary stenting vs. balloon angioplasty in patients with myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*, 2004; 116: 253–262.
242. 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: 957–966.
243. Stone GW, Witzencbichler B, Guagliumi G et al. Heparin plus a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor vs. bivalirudin monotherapy and paclitaxel-eluting stents vs. bare-metal stents in acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): final 3-year results from a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*, 2011; 377: 2193–2204.

244. Kalesan B, Pilgrim T, Heinemann K et al. Comparison of drug-eluting stents with bare metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2012; 33: 977–987.
245. Nakazawa G, Finn AV, Vorpahl M et al. Coronary responses and differential mechanisms of late stent thrombosis attributed to first-generation sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 57: 390–398.
246. Hofma SH, Brouwer J, Velders MA et al. Second-generation everolimus-eluting stents vs. first-generation sirolimus-eluting stents in acute myocardial infarction. 1-year results of the randomized XAMI (XienceV Stent vs. Cypher Stent in Primary PCI for Acute Myocardial Infarction) trial. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 60: 381–387.
247. Sabate M, Cequier A, Iniguez A et al. Everolimus-eluting stent vs. bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (EXAMINATION): 1 year results of a randomised controlled trial. *Lancet*, 2012; 380: 1482–1490.
248. Raber L, Kelbaek H, Ostojic M et al. Effect of biolimus-eluting stents with biodegradable polymer vs. bare-metal stents on cardiovascular events among patients with acute myocardial infarction: the COMFORTABLE AMI randomized trial. *JAMA*, 2012; 308: 777–787.
249. Sabate M, Raber L, Heg D et al. Comparison of Newer-Generation Drug-Eluting With Bare-Metal Stents in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Pooled Analysis of the EXAMINATION (clinical Evaluation of the Xience-V stent in Acute Myocardial Infarction-TION) and COMFORTABLE-AMI (Comparison of Biolimus Eluted From an Erodible Stent Coating With Bare Metal Stents in Acute ST-Elevation Myocardial Infarction) Trials. *JACC Cardiovasc Interv*, 2014; 7: 55–63.
250. Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC et al. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *Lancet*, 2008; 371: 1915–1920.
251. Sardella G, Mancone M, Bucciarelli-Ducci C et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention improves myocardial reperfusion and reduces infarct size: the EXPIRA (thrombectomy with export catheter in infarct-related artery during primary percutaneous coronary intervention) prospective, randomized trial. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 53: 309–315.
252. De Luca G, Dudek D, Sardella G et al. Adjunctive manual thrombectomy improves myocardial perfusion and mortality in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*, 2008; 29: 3002–3010.
253. Costopoulos C, Gorog DA, Di Mario C, Kukreja N. Use of thrombectomy devices in primary percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*, 2013; 163: 229–241.
254. De Luca G, Navarese EP, Suryapranata H. A meta-analytic overview of thrombectomy during primary angioplasty. *Int J Cardiol*, 2013; 166: 606–612.
255. Bavry AA, Kumbhani DJ, Bhatt DL. Role of adjunctive thrombectomy and embolic protection devices in acute myocardial infarction: a comprehensive meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*, 2008; 29: 2989–3001.
256. Frobert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK et al. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2013; 369: 1587–1597.
257. Ali A, Cox D, Dib N et al. Rheolytic thrombectomy with percutaneous coronary intervention for infarct size reduction in acute myocardial infarction: 30-day results from a multicenter randomized study. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 48: 244–252.
258. Migliorini A, Stabile A, Rodriguez AE et al. Comparison of Angio-Jet rheolytic thrombectomy before direct infarct artery stenting with direct stenting alone in patients with acute myocardial infarction. The JETSTENT trial. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 56: 1298–1306.
259. Stone GW, Webb J, Cox DA et al. Distal microcirculatory protection during percutaneous coronary intervention in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2005; 293: 1063–1072.
260. Botker HE, Kharbanda R, Schmidt MR et al. Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet*, 2010; 375: 727–734.
261. Ibanez B, Macaya C, Sanchez-Brunete V et al. Effect of Early Metoprolol on Infarct Size in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: The Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction (METOCARD-CNIC) Trial. *Circulation*, 2013; 128: 1495–1503.
262. vanWerkum JW, Heestermans AA, Zomer AC et al. Predictors of coronary stent thrombosis: the Dutch Stent Thrombosis Registry. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 53: 1399–1409.
263. Stone GW, Abizaid A, Silber S et al. Prospective, Randomized, Multicenter Evaluation of a Polyethylene Terephthalate Micronet Mesh-Covered Stent (MGuard) in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: The MASTER Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 60: 1975–1984.
264. Hannan EL, Samadashvili Z, Walford G et al. Culprit vessel percutaneous coronary intervention vs. multivessel and staged percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction patients with multivessel disease. *JACC Cardiovasc Interv*, 2010; 3: 22–31.
265. Toma M, Buller CE, Westerhout CM et al. Non-culprit coronary artery percutaneous coronary intervention during acute ST-segment elevation myocardial infarction: insights from the APEX-AMI trial. *Eur Heart J*, 2010; 31: 1701–1707.
266. Vlaar PJ, Mahmoud KD, Holmes DR Jr. et al. Culprit vessel only vs. multivessel and staged percutaneous coronary intervention for multivessel disease in patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction: a pairwise and network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 58: 692–703.
267. Wald DS, Morris JK, Wald NJ et al. Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2013; 369: 1115–1123.
268. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D et al. Clinical outcomes with drug-eluting and bare-metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 62: 496–504.
269. Kastrati A, Dibra A, Spaulding C et al. Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. bare-metal stents in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2007; 28: 2706–2713.
270. Karrowni W, Vyas A, Giacomino B et al. Radial vs. femoral access for primary percutaneous interventions in ST-segment elevation myocardial infarction patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JACC Cardiovasc Interv*, 2013; 6: 814–823.
271. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA et al. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2008; 358: 2205–2217.
272. Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B et al. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2009; 360: 2705–2718.
273. Di Mario C, Dudek D, Piscione F et al. Immediate angioplasty vs. standard therapy with rescue angioplasty after thrombolysis in the Combined Abciximab REtreatment Stent Study in Acute Myocardial Infarction (CARESS-in-AMI): an open, prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet*, 2008; 371: 559–568.
274. Bohmer E, Hoffmann P, Abdelnoor M et al. Efficacy and safety of immediate angioplasty vs. ischemia-guided management after thrombolysis in acute myocardial infarction in areas with very long transfer distances results of the NORDISTEMI (NORwegian study on District treatment of ST-elevation myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 102–110.
275. Fernandez-Aviles F, Alonso JJ, Castro-Beiras A et al. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis vs. ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2004; 364: 1045–1053.
276. Le May MR, Wells GA, Labinaz M et al. Combined angioplasty and pharmacological intervention vs. thrombolysis alone in acute myocardial infarction (CAPITAL AMI study). *J Am Coll Cardiol*, 2005; 46: 417–424.
277. 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: 634–641.
278. Borgia F, Goodman SG, Halvorsen S et al. Early routine percutaneous coronary intervention after fibrinolysis vs. standard therapy in

- ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Eur Heart J*, 2010; 31: 2156–2169.
279. Collet JP, Montalescot G, Le May M et al. Percutaneous coronary intervention after fibrinolysis: a multiple meta-analyses approach according to the type of strategy. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 48: 1326–1335.
 280. D'Souza SP, Mamas MA, Fraser DG, Fath-Ordoubadi F. Routine early coronary angioplasty vs. ischaemia-guided angioplasty after thrombolysis in acute ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Eur Heart J*, 2011; 32: 972–982.
 281. Desch S, Eitel I, Rahimi K et al. Timing of invasive treatment after fibrinolysis in ST elevation myocardial infarction: a meta-analysis of immediate or early routine vs. deferred or ischemia-guided randomised controlled trials. *Heart*, 2010; 96: 1695–1702.
 282. Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, Hughes S et al. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2005; 353: 2758–2768.
 283. Hochman JS, Sleeper LA, White HD et al. One-year survival following early revascularization for cardiogenic shock. *JAMA*, 2001; 285: 190–192.
 284. 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.
 285. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2011; 124: e652–e735.
 286. Weiss ES, Chang DD, Joyce DL et al. Optimal timing of coronary artery bypass after acute myocardial infarction: a review of California discharge data. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2008; 135: 503–511, 511 e1–e3.
 287. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2012; 33: 1787–1847.
 288. Velazquez EJ, Williams JB, Yow E et al. Long-term survival of patients with ischemic cardiomyopathy treated by coronary artery bypass grafting vs. medical therapy. *Ann Thorac Surg*, 2012; 93: 523–530.
 289. Bonow RO, Maurer G, Lee KL et al. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*, 2011; 364: 1617–1625.
 290. Ling LF, Marwick TH, Flores DR et al. Identification of therapeutic benefit from revascularization in patients with left ventricular systolic dysfunction: inducible ischemia vs. hibernating myocardium. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2013; 6: 363–372.
 291. Di Donato M, Castelvécchio S, Menicanti L. End-systolic volume following surgical ventricular reconstruction impacts survival in patients with ischaemic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*, 2010; 12: 375–381.
 292. Jones RH, Velazquez EJ, Michler RE et al. Coronary bypass surgery with or without surgical ventricular reconstruction. *N Engl J Med*, 2009; 360: 1705–1717.
 293. Oh JK, Velazquez EJ, Menicanti L et al. Influence of baseline left ventricular function on the clinical outcome of surgical ventricular reconstruction in patients with ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J*, 2013; 34: 39–47.
 294. Michler RE, Rouleau JL, Al-Khalidi HR et al. Insights from the STICH trial: change in left ventricular size after coronary artery bypass grafting with and without surgical ventricular reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013; 146: 1139–1145 e6.
 295. Dor V, Civaia F, Alexandrescu C et al. Favorable effects of left ventricular reconstruction in patients excluded from the Surgical Treatments for Ischemic Heart Failure (STICH) trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011; 141: 905–916, 916 e1–e4.
 296. Lindholm MG, Kober L, Boesgaard S et al. Trandolapril Cardiac Evaluation study g. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction; prognostic impact of early and late shock development. *Eur Heart J*, 2003; 24: 258–265.
 297. Katz JN, Stebbins AL, Alexander JH et al. Predictors of 30-day mortality in patients with refractory cardiogenic shock following acute myocardial infarction despite a patent infarct artery. *Am Heart J*, 2009; 158: 680–687.
 298. 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: 322–328.
 299. Dzavik V, Sleeper LA, Cocks TP et al. Early revascularization is associated with improved survival in elderly patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: a report from the SHOCK Trial Registry. *Eur Heart J*, 2003; 24: 828–837.
 300. Kantrowitz A, Tjonneland S, Freed PS et al. Initial clinical experience with intraaortic balloon pumping in cardiogenic shock. *JAMA*, 1968; 203: 113–118.
 301. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ et al. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med*, 2012; 367: 1287–1296.
 302. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ et al. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet*, 2013; 382: 1638–1645.
 303. Burkhoff D, Cohen H, Brunckhorst C, O'Neill WW, TandemHeart Investigators G. A randomized multicenter clinical study to evaluate the safety and efficacy of the TandemHeart percutaneous ventricular assist device vs. conventional therapy with intraaortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock. *Am Heart J*, 2006; 152: 469 e1–e8.
 304. Kar B, Basra SS, Shah NR, Loyalka P. Percutaneous circulatory support in cardiogenic shock: interventional bridge to recovery. *Circulation*, 2012; 125: 1809–1817.
 305. Thiele H, Sick P, Boudriot E et al. Randomized comparison of intra-aortic balloon support with a percutaneous left ventricular assist device in patients with revascularized acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Eur Heart J*, 2005; 26: 1276–1283.
 306. Seyfarth M, Sibbing D, Bauer I et al. A randomized clinical trial to evaluate the safety and efficacy of a percutaneous left ventricular assist device vs. intra-aortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock caused by myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 52: 1584–1588.
 307. Cheng JM, den Uil CA, Hoeks SE et al. Percutaneous left ventricular assist devices vs. intra-aortic balloon pump counterpulsation for treatment of cardiogenic shock: a meta-analysis of controlled trials. *Eur Heart J*, 2009; 30: 2102–2108.
 308. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL et al. The Fourth INTERMACS Annual Report: 4,000 implants and counting. *J Heart Lung Transplant*, 2012; 31: 117–126.
 309. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL et al. Fifth INTERMACS annual report: risk factor analysis from more than 6,000 mechanical circulatory support patients. *J Heart Lung Transplant*, 2013; 32: 141–156.
 310. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD et al. Longterm mechanical circulatory support (destination therapy): on track to compete with heart transplantation? *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012; 144: 584–603; discussion 597–598.
 311. Cohn JN, Guiha NH, Broder MI, Limas CJ. Right ventricular infarction. Clinical and hemodynamic features. *Am J Cardiol*, 1974; 33: 209–214.
 312. Dell'Italia LJ, Starling MR, Crawford MH et al. Right ventricular infarction: identification by hemodynamic measurements before after volume loading correlation with noninvasive techniques. *J Am Coll Cardiol*, 1984; 4: 931–939.
 313. Goldstein JA. Pathophysiology and management of right heart ischemia. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 40: 841–853.
 314. Goldstein JA, Barzilai B, Rosamond TL et al. Determinants of hemodynamic compromise with severe right ventricular infarction. *Circulation*, 1990; 82: 359–368.
 315. Lorell B, Leinbach RC, Pohost GM et al. Right ventricular infarction. Clinical diagnosis and differentiation from cardiac tamponade and pericardial constriction. *Am J Cardiol*, 1979; 43: 465–471.
 316. Jacobs AK, Leopold JA, Bates E et al. Cardiogenic shock caused by right ventricular infarction: a report from the SHOCK registry. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 41: 1273–1279.

317. Hochman JS, Buller CE, Sleeper LA et al. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: etiologies, management and outcome: a report from the SHOCK Trial Registry. Should we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock? *J Am Coll Cardiol*, 2000; 36 (3 Suppl A): 1063–1070.
318. Brodie BR, Stuckey TD, Hansen C et al. Comparison of late survival in patients with cardiogenic shock due to right ventricular infarction vs. left ventricular pump failure following primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 2007; 99: 431–435.
319. Zeymer U, Neuhaus KL, Wegscheider K et al. R. Effects of thrombolytic therapy in acute inferior myocardial infarction with or without right ventricular involvement. HIT-4 Trial Group. Hirudin for Improvement of Thrombolysis. *J Am Coll Cardiol*, 1998; 32: 876–881.
320. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. The GUSTO Angiographic Investigators. *N Engl J Med*, 1993; 329: 1615–1622.
321. Kinn JW, O'Neill WW, Benzuly KH et al. Primary angioplasty reduces risk of myocardial rupture compared to thrombolysis for acute myocardial infarction. *Cathet Cardiovasc Diagn*, 1997; 42: 151–157.
322. Moreno R, Lopez-Sendon J, Garcia E et al. Primary angioplasty reduces the risk of left ventricular free wall rupture compared with thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 39: 598–603.
323. Menon V, Webb JG, Hillis LD et al. Outcome and profile of ventricular septal rupture with cardiogenic shock after myocardial infarction: a report from the SHOCK Trial Registry. Should we emergently revascularize Occluded Coronaries in cardiogenic shock? *J Am Coll Cardiol*, 2000; 36 (3 suppl. A): 1110–1116.
324. Thiele H, Kaulfersch C, Daehert I et al. Immediate primary transcatheter closure of post-infarction ventricular septal defects. *Eur Heart J*, 2009; 30: 81–88.
325. Zhu XY, Qin YW, Han YL et al. Long-term efficacy of transcatheter closure of ventricular septal defect in combination with percutaneous coronary intervention in patients with ventricular septal defect complicating acute myocardial infarction: a multicentre study. *EuroIntervention*, 2013; 8: 1270–1276.
326. Assenza GE, McElhinney DB, Valente AM et al. Transcatheter closure of post-myocardial infarction ventricular septal rupture. *Circ Cardiovasc Interv*, 2013; 6: 59–67.
327. Slater J, Brown RJ, Antonelli TA et al. Cardiogenic shock due to cardiac free-wall rupture or tamponade after acute myocardial infarction: a report from the SHOCK Trial Registry. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock? *J Am Coll Cardiol*, 2000; 36 (3 suppl. A): 1117–1122.
328. Lopez-Sendon J, Gonzalez A, Lopez de Sa E et al. Diagnosis of subacute ventricular wall rupture after acute myocardial infarction: sensitivity and specificity of clinical, hemodynamic and echocardiographic criteria. *J Am Coll Cardiol*, 1992; 19: 1145–1153.
329. Menon V, Hochman JS, Stebbins A et al. Lack of progress in cardiogenic shock: lessons from the GUSTO trials. *Eur Heart J*, 2000; 21: 1928–1936.
330. Chevalier P, Burri H, Fehrer F et al. Perioperative outcome and long-term survival of surgery for acute post-infarction mitral regurgitation. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2004; 26: 330–335.
331. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG et al. Early revascularization and long-term survival in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *JAMA*, 2006; 295: 2511–2515.
332. Sjauw KD, Engstrom AE, Vis MM et al. A systematic review and meta-analysis of intra-aortic balloon pump therapy in ST-elevation myocardial infarction: should we change the guidelines? *Eur Heart J*, 2009; 30: 459–468.
333. Buerke M, Prondzinsky R, Lemm H et al. Intra-aortic balloon counterpulsation in the treatment of infarction-related cardiogenic shock: review of the current evidence. *Artif Organs*, 2012; 36: 505–511.
334. Frye RL, August P, Brooks MM et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2009; 360: 2503–2515.
335. Shaw LJ, Cerqueira MD, Brooks MM et al. Impact of left ventricular function and the extent of ischemia and scar by stress myocardial perfusion imaging on prognosis and therapeutic risk reduction in diabetic patients with coronary artery disease: results from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial. *Journal of Nuclear Cardiology*, 2012; 19: 658–669.
336. Brooks MM, Chaitman BR, Nesto RW et al. Clinical, angiographic risk stratification differential impact on treatment outcomes in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial. *Circulation*, 2012; 126: 2115–2124.
337. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation*, 2008; 118: 1626–1636.
338. O'Donoghue ML, Vaidya A, Afsal R et al. An invasive or conservative strategy in patients with diabetes mellitus and non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 60: 106–111.
339. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation*, 2000; 102: 1014–1019.
340. Mehta SR, Granger CB, Eikelboom JW et al. Efficacy and safety of fondaparinux vs. enoxaparin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: results from the OASIS-5 trial. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 50: 1742–1751.
341. Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2009; 361: 1045–1057.
342. Lagerqvist B, Husted S, Kontny F et al. Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease I. 5-year outcomes in the FRISC-II randomised trial of an invasive vs. a non-invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: a follow-up study. *Lancet*, 2006; 368: 998–1004.
343. Damman P, Hirsch A, Windhausen F et al. 5-year clinical outcomes in the ICTUS (Invasive vs. Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndromes) trial a randomized comparison of an early invasive vs. selective invasive management in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 858–864.
344. Abdallah MS, Wang K, Magnuson EA et al. Quality of life after PCI vs. CABG among patients with diabetes and multivessel coronary artery disease: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2013; 310: 1581–1590.
345. Serruys PW, Farooq V. Revascularization strategies in patients with diabetes. *N Engl J Med*, 2013; 368: 1454–1455.
346. Kappetein AP, Head SJ, Morice MC et al. Treatment of complex coronary artery disease in patients with diabetes: 5-year results comparing outcomes of bypass surgery and percutaneous coronary intervention in the SYNTAX trial. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2013; 43: 1006–1013.
347. Kapur A, Hall RJ, Malik IS et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients. 1-year results of the CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) trial. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 432–440.
348. Kamallesh M, Sharp TG, Tang XC et al. Percutaneous coronary intervention vs. coronary bypass surgery in United States veterans with diabetes. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 61: 808–816.
349. Verma S, Farkouh ME, Yanagawa B et al. Comparison of coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary interventions in patients with diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2013; 1: 317–328.
350. Hakeem A, Garg N, Bhatti S et al. Effectiveness of percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents compared with bypass surgery in diabetics with multivessel coronary disease: comprehensive systematic review and meta-analysis of randomized clinical data. *J Am Heart Assoc*, 2013; 2: e000354.
351. Stettler C, Allemann S, Wandel S et al. Drug eluting and bare metal stents in people with and without diabetes: collaborative network meta-analysis. *BMJ*, 2008; 337: a1331.
352. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M et al. Outcomes with various drug eluting or bare metal stents in patients with diabetes mellitus: mixed treatment comparison analysis of 22,844 patient years of follow-up from randomised trials. *BMJ*, 2012; 345: e5170.

353. Taggart DP, Altman DG, Gray AM et al. Randomized trial to compare bilateral vs. single internal mammary coronary artery bypass grafting: 1-year results of the Arterial Revascularisation Trial (ART). *Eur Heart J*, 2010; 31: 2470–2481.
354. Puskas JD, Sadiq A, Vassiliades TA et al. Bilateral internal thoracic artery grafting is associated with significantly improved long-term survival, even among diabetic patients. *Annals of Thoracic Surgery*, 2012; 94: 710–715; discussion 715–716.
355. Locker C, Schaff HV, Dearani JA et al. Multiple arterial grafts improve late survival of patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: analysis of 8622 patients with multivessel disease. *Circulation*, 2012; 126: 1023–1030.
356. Schwann TA, Al-Shaar L, Engoren M, Habib RH. Late effects of radial artery vs. saphenous vein grafting for multivessel coronary bypass surgery in diabetics: a propensity-matched analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2013; 44: 701–710.
357. Giugliano RP, White JA, Bode C et al. Early vs. delayed, provisional eptifibatide in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2009; 360: 2176–2190.
358. Mellbin LG, Malmberg K, Norhammar A et al. The impact of glucose lowering treatment on long-term prognosis in patients with type 2 diabetes and myocardial infarction: a report from the DIGAMI 2 trial. *Eur Heart J*, 2008; 29: 166–176.
359. Zeller M, Danchin N, Simon D et al. Impact of type of preadmission sulfonylureas on mortality and cardiovascular outcomes in diabetic patients with acute myocardial infarction. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010; 95: 4993–5002.
360. Takagi T, Okura H, Kobayashi Y et al. A prospective, multicenter, randomized trial to assess efficacy of pioglitazone on in-stent neointimal suppression in type 2 diabetes: POPPS (Prevention of In-Stent Neointimal Proliferation by Pioglitazone Study). *JACC Cardiovasc Interv*, 2009; 2: 524–531.
361. Bhamidipati CM, LaPar DJ, Stukenborg GJ et al. Superiority of moderate control of hyperglycemia to tight control in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011; 141: 543–551.
362. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 2013; 369: 1317–1326.
363. Timmer JR, Ottervanger JP, de Boer MJ et al. Primary Coronary Angioplasty vs. Thrombolysis-2 Trialists Collaborators G. Primary percutaneous coronary intervention compared with fibrinolysis for myocardial infarction in diabetes mellitus: results from the Primary Coronary Angioplasty vs. Thrombolysis-2 trial. *Arch Intern Med*, 2007; 167: 1353–1359.
364. 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.
365. Roffi M, Topol EJ. Percutaneous coronary intervention in diabetic patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*, 2004; 25: 190–198.
366. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A et al. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. *Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease*. *N Engl J Med*, 2000; 343: 1139–1147.
367. Lima EG, Hueb W, Garcia RM et al. Impact of diabetes on 10-year outcomes of patients with multivessel coronary artery disease in the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study II (MASS II) trial. *Am Heart J*, 2013; 166: 250–257.
368. Dorman MJ, Kurlansky PA, Traad EA et al. Bilateral internal mammary artery grafting enhances survival in diabetic patients: a 30-year followup of propensity score-matched cohorts. *Circulation*, 2012; 126: 2935–2942.
369. Chertow GM, Normand SL, McNeil BJ. "Renalism": inappropriately low rates of coronary angiography in elderly individuals with renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol*, 2004; 15: 2462–2468.
370. Charytan D, Mauri L, Agarwal A et al. The use of invasive cardiac procedures after acute myocardial infarction in long-term dialysis patients. *Am Heart J*, 2006; 152: 558–564.
371. Szummer K, Lundman P, Jacobson SH et al. Influence of renal function on the effects of early revascularization in non-ST-elevation myocardial infarction: data from the Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART). *Circulation*, 2009; 120: 851–858.
372. Hemmelgarn BR, Southern D, Culleton BF et al. Survival after coronary revascularization among patients with kidney disease. *Circulation*, 2004; 110: 1890–1895.
373. Reddan DN, Szczech LA, Tuttle RH et al. Chronic kidney disease, mortality, and treatment strategies among patients with clinically significant coronary artery disease. *J Am Soc Nephrol*, 2003; 14: 2373–2380.
374. Huang HD, Alam M, Hamzeh I et al. Patients with severe chronic kidney disease benefit from early revascularization after acute coronary syndrome. *Int J Cardiol*, 2013; 168: 3741–3746.
375. Tsai TT, Messenger JC, Brennan JM et al. Safety and efficacy of drug-eluting stents in older patients with chronic kidney disease: a report from the linked CathPCI Registry-CMS claims database. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 58: 1859–1869.
376. Shenoy C, Boura J, Orshaw P, Harjai KJ. Drug-eluting stents in patients with chronic kidney disease: a prospective registry study. *PLoS One*, 2010; 5: e15070.
377. Ashrith G, Lee VV, Elayda MA et al. Short- and long-term outcomes of coronary artery bypass grafting or drug-eluting stent implantation for multivessel coronary artery disease in patients with chronic kidney disease. *Am J Cardiol*, 2010; 106: 348–353.
378. Charytan DM, Li S, Liu J, Herzog CA. Risks of death and end-stage renal disease after surgical compared with percutaneous coronary revascularization in elderly patients with chronic kidney disease. *Circulation*, 2012; 126 (11 suppl. 1): S164–S169.
379. Ix JH, Mercado N, Shlipak MG et al. Association of chronic kidney disease with clinical outcomes after coronary revascularization: the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS). *Am Heart J*, 2005; 149: 512–519.
380. Chawla LS, Zhao Y, Lough FC et al. Off-pump vs. on-pump coronary artery bypass grafting outcomes stratified by preoperative renal function. *J Am Soc Nephrol*, 2012; 23: 1389–1397.
381. Charytan DM, Yang SS, McGurk S, Rawn J. Long and short-term outcomes following coronary artery bypass grafting in patients with and without chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*, 2010; 25: 3654–3663.
382. Chang TI, Shilane D, Kazi DS. et al. Multivessel coronary artery bypass grafting vs. percutaneous coronary intervention in ESRD. *J Am Soc Nephrol*, 2012; 23: 2042–2049.
383. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Long-term outcome of renal transplant recipients in the United States after coronary revascularization procedures. *Circulation*, 2004; 109: 2866–2871.
384. Brar SS, Shen AY, Jorgensen MB et al. Sodium bicarbonate vs. sodium chloride for the prevention of contrast medium-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized trial. *JAMA*, 2008; 300: 1038–1046.
385. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2004; 291: 2328–2334.
386. Li Y, Liu Y, Fu L et al. Efficacy of short-term high-dose statin in preventing contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. *PLoS One*, 2012; 7: e34450.
387. Sadat U, Usman A, Gillard JH, Boyle JR. Does ascorbic acid protect against contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing coronary angiography: a systematic review with meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 62: 2167–2175.
388. Marenzi G, Assanelli E, Campodonico J et al. Contrast volume during primary percutaneous coronary intervention and subsequent contrast-induced nephropathy and mortality. *Ann Intern Med*, 2009; 150: 170–177.
389. Laskey WK, Jenkins C, Selzer F et al. Volume-to-creatinine clearance ratio: a pharmacokinetically based risk factor for prediction of early creatinine increase after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 50: 584–590.
390. Fox CS, Muntner P, Chen AY et al. Use of evidence-based therapies in short-term outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with chronic kidney disease: a report from the National Cardiovascular Data Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network registry. *Circulation*, 2010; 121: 357–365.

391. Yan LQ, Guo LJ, Zhang FC, Gao W. The relationship between kidney function and angiographically-derived SYNTAX score. *Can J Cardiol*, 2011; 27: 768–772.
392. Zheng H, Xue S, Lian F et al. Meta-analysis of clinical studies comparing coronary artery bypass grafting with percutaneous coronary intervention in patients with end-stage renal disease. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2013; 43: 459–467.
393. Del Duca D, Iqbal S, Rahme E et al. Renal failure after cardiac surgery: timing of cardiac catheterization and other perioperative risk factors. *Ann Thorac Surg*, 2007; 84: 1264–1271.
394. Ranucci M, Ballotta A, Kunkl A et al. Influence of the timing of cardiac catheterization and the amount of contrast media on acute renal failure after cardiac surgery. *Am J Cardiol*, 2008; 101: 1112–1118.
395. Medalion B, Cohen H, Assali A et al. The effect of cardiac angiography timing, contrast media dose, and preoperative renal function on acute renal failure after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010; 139: 1539–1544.
396. Sajja LR, Mannam G, Chakravarthi RM et al. Coronary artery bypass grafting with or without cardiopulmonary bypass in patients with preoperative non-dialysis dependent renal insufficiency: a randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2007; 133: 378–388.
397. Maioli M, Toso A, Leoncini M et al. Effects of hydration in contrast-induced acute kidney injury after primary angioplasty: a randomized, controlled trial. *Circ Cardiovasc Interv*, 2011; 4: 456–462.
398. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG et al. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med*, 2003; 348: 491–499.
399. Jo SH, Youn TJ, Koo BK et al. Renal toxicity evaluation and comparison between visipaque (iodixanol) and hexabrix (ioxaglate) in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography: the RECOVER study: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 48: 924–930.
400. Solomon RJ, Natarajan MK, Doucet S et al. Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients (CARE) study: a randomized double-blind trial of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Circulation*, 2007; 115: 3189–3196.
401. Leoncini M, Toso A, Maioli M et al. Early high-dose rosuvastatin for Contrast-Induced Nephropathy Prevention in Acute Coronary Syndrome. Results from Protective effect of Rosuvastatin and Antiplatelet Therapy On contrast-induced acute kidney injury and myocardial damage in patients with Acute Coronary Syndrome (PRATO-ACS Study). *J Am Coll Cardiol*, 2014; 63: 71–79.
402. McCullough PA, Bertrand ME, Brinker JA, Stacul F. A meta-analysis of the renal safety of isosmolar iodixanol compared with low-osmolar contrast media. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 48: 692–699.
403. Briguori C, Visconti G, Focaccio A et al. Renal Insufficiency After Contrast Media Administration Trial II (REMEDIAL II): RenalGuard System in high-risk patients for contrast-induced acute kidney injury. *Circulation*, 2011; 124: 1260–1269.
404. Marenzi G, Ferrari C, Marana I et al. Prevention of contrast nephropathy by furosemide with matched hydration: the MYTHOS (Induced Diuresis With Matched Hydration Compared to Standard Hydration for Contrast Induced Nephropathy Prevention) trial. *JACC Cardiovasc Interv*, 2012; 5: 90–97.
405. ACT-Investigators. Acetylcysteine for prevention of renal outcomes in patients undergoing coronary and peripheral vascular angiography: main results from the randomized Acetylcysteine for Contrast-induced nephropathy Trial (ACT). *Circulation*, 2011; 124: 1250–1259.
406. Klima T, Christ A, Marana I et al. Sodium chloride vs. sodium bicarbonate for the prevention of contrast medium-induced nephropathy: a randomized controlled trial. *Eur Heart J*, 2012; 33: 2071–2079.
407. Marenzi G, Marana I, Lauri G et al. The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med*, 2003; 349: 1333–1340.
408. Marenzi G, Lauri G, Campodonico J et al. Comparison of two hemofiltration protocols for prevention of contrast-induced nephropathy in high-risk patients. *Am J Med*, 2006; 119: 155–162.
409. Cruz DN, Goh CY, Marenzi G et al. Renal replacement therapies for prevention of radiocontrast-induced nephropathy: a systematic review. *Am J Med*, 2012; 125: p66–78, e3.
410. Vogt B, Ferrari P, Schonholzer C et al. Prophylactic hemodialysis after radiocontrast media in patients with renal insufficiency is potentially harmful. *Am J Med*, 2001; 111: 692–698.
411. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*, 2012; 33: 2451–2496.
412. Czer LS, Gray RJ, Stewart ME et al. Reduction in sudden late death by concomitant revascularization with aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1988; 95: 390–401.
413. Iung B, Drissi MF, Michel PL et al. Prognosis of valve replacement for aortic stenosis with or without coexisting coronary heart disease: a comparative study. *J Heart Valve Dis*, 1993; 2: 430–439.
414. Lund O, Nielsen TT, Pilegaard HK et al. The influence of coronary artery disease and bypass grafting on early and late survival after valve replacement for aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1990; 100: 327–337.
415. Mullany CJ, Elveback LR, Frye RL et al. Coronary artery disease and its management: influence on survival in patients undergoing aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*, 1987; 10: 66–72.
416. Hannan EL, Wu C, Bennett EV et al. Risk index for predicting in-hospital mortality for cardiac valve surgery. *Ann Thorac Surg*, 2007; 83: 921–929.
417. van Gameren M, Kappetein AP, Steyerberg EW et al. Do we need separate risk stratification models for hospital mortality after heart valve surgery? *Ann Thorac Surg*, 2008; 85: 921–930.
418. Hamm CW, Mollmann H, Holzhey D et al. The German Aortic Valve Registry (GARY): in-hospital outcome. *Eur Heart J*, 2014; 35: 1588–1598.
419. Beach JM, Mihaljevic T, Svensson LG et al. Coronary artery disease outcomes of aortic valve replacement for severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 61: 837–848.
420. D'Ascenzo F, Conrotto F, Giordana F et al. Mid-term prognostic value of coronary artery disease in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: A meta-analysis of adjusted observational results. *Int J Cardiol*, 2013; 168: 2528–2532.
421. Stefanini GG, Stortecky S, Cao D et al. Coronary artery disease severity and aortic stenosis: clinical outcomes according to SYNTAX-score in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J*, 2014. Published online 28 March 2014; doi: 1093/eurheartj/ehu074.
422. Wenaweser P, Pilgrim T, Guerios E et al. Impact of coronary artery disease and percutaneous coronary intervention on outcomes in patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention*, 2011; 7: 541–548.
423. Abdel-Wahab M, Mostafa AE, Geist V et al. Comparison of outcomes in patients having isolated transcatheter aortic valve implantation vs. combined with preprocedural percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*, 2012; 109: 581–586.
424. Conradi L, Seiffert M, Franzen O et al. First experience with transcatheter aortic valve implantation and concomitant percutaneous coronary intervention. *Clin Res Cardiol*. 2011; 100: 311–316.
425. Van Mieghem NM, van der Boon RM, Faqiri E et al. Complete revascularization is not a prerequisite for success in current transcatheter aortic valve implantation practice. *JACC Cardiovasc Interv*, 2013; 6: 867–875.
426. Gautier M, Pepin M, Himbert D et al. Impact of coronary artery disease on indications for transcatheter aortic valve implantation and on procedural outcomes. *EuroIntervention*, 2011; 7: 549–555.
427. Pasic M, Unbehaun A, Drews T, Hetzer R. Late wound healing problems after use of BioGlue for apical hemostasis during transapical aortic valve implantation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2011; 13: 532–534.
428. Pasic M, Dreyse S, Unbehaun A et al. Combined elective percutaneous coronary intervention and transapical transcatheter aortic valve implantation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2012; 14: 463–468.
429. Goel SS, Ige M, Tuzcu EM et al. Severe aortic stenosis and coronary artery disease: implications for management in the transcatheter aortic valve replacement era: a comprehensive review. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 62: 1–10.
430. Byrne JG, Leacche M, Vaughan DE, Zhao DX. Hybrid cardiovascular procedures. *JACC Cardiovasc Interv*, 2008; 1: 459–468.
431. Deja MA, Grayburn PA, Sun B et al. Influence of mitral regurgitation repair on survival in the surgical treatment for ischemic heart failure trial. *Circulation*, 2012; 125: 2639–2648.
432. Chan KM, Punjabi PP, Flather M et al. Coronary artery bypass surgery with or without mitral valve annuloplasty in moderate

- functional ischemic mitral regurgitation: final results of the Randomized Ischemic Mitral Evaluation (RIME) trial. *Circulation*, 2012; 126: 2502–2510.
433. Aboyans V, Lacroix P. Indications for carotid screening in patients with coronary artery disease. *Presse Med*, 2009; 38: 977–986.
 434. Chaturvedi S, Bruno A, Feasby T et al. Carotid endarterectomy: an evidence-based review: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2005; 65: 794–801.
 435. LiY, Walicki D, Mathiesen C et al. Strokes after cardiac surgery and relationship to carotid stenosis. *Arch Neurol*, 2009; 66: 1091–1096.
 436. Tarakji KG, Sabik JF 3rd, Bhudia SK et al. Temporal onset, risk factors, and outcomes associated with stroke after coronary artery bypass grafting. *JAMA*, 2011; 305: 381–390.
 437. Ratib K, Mamas MA, Routledge HC et al. Influence of access site choice on incidence of neurologic complications after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J*, 2013; 165: 317–324.
 438. Wardlaw JM, Chappell FM, Stevenson M et al. Accurate, practical and cost-effective assessment of carotid stenosis in the UK. *Health Technol Assess*, 2006; 10: iii–iv, ix–x, 1–182.
 439. Zingone B, Rauber E, Gatti G et al. The impact of epiaortic ultrasonographic scanning on the risk of perioperative stroke. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2006; 29: 720–728.
 440. Marui A, Okabayashi H, Komiya T et al. Benefits of off-pump coronary artery bypass grafting in high-risk patients. *Circulation*, 2012; 126 (11 suppl. 1): S151–157.
 441. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D et al. Off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting at 30 days. *N Engl J Med*, 2012; 366: 1489–1497.
 442. Emmert MY, Seifert B, Wilhelm M et al. Aortic no-touch technique makes the difference in off-pump coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011; 142: 1499–1506.
 443. Misfeld M, Brereton RJ, Sweetman EA, Doig GS. Neurologic complications after off-pump coronary artery bypass grafting with and without aortic manipulation: meta-analysis of 11,398 cases from 8 studies. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011; 142: e11–e17.
 444. Bouchard D, Carrier M, Demers P et al. Statin in combination with beta-blocker therapy reduces postoperative stroke after coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg*, 2011; 91: 654–659.
 445. Ederle J, Featherstone RL, Brown MM. Randomized controlled trials comparing endarterectomy and endovascular treatment for carotid artery stenosis: a Cochrane systematic review. *Stroke*, 2009; 40: 1373–1380.
 446. Ederle J, Dobson J, Featherstone RL et al. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*, 2010; 375: 985–997.
 447. Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G et al. Stenting vs. endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med*, 2010; 363: 11–23.
 448. Bonati LH, Lyrer P, Ederle J et al. Percutaneous transluminal balloon angioplasty and stenting for carotid artery stenosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012; 9: CD000515.
 449. Shishehbor MH, Venkatachalam S, Sun Z et al. A Direct Comparison of Early and Late Outcomes with Three Approaches to Carotid Revascularization and Open Heart Surgery. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 62: 1948–1956.
 450. Nallamothu BK, Gurm HS, Ting HH et al. Operator experience and carotid stenting outcomes in Medicare beneficiaries. *JAMA*, 2011; 306: 1338–1343.
 451. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2011; 32: 2851–2906.
 452. Ziada KM, Yadav JS, Mukherjee D et al. Comparison of results of carotid stenting followed by open heart surgery vs. combined carotid endarterectomy and open heart surgery (coronary bypass with or without another procedure). *Am J Cardiol*, 2005; 96: 519–523.
 453. Don CW, House J, White C et al. Carotid revascularization immediately before urgent cardiac surgery practice patterns associated with the choice of carotid artery stenting or endarterectomy: a report from the CARE (Carotid Artery Revascularization and Endarterectomy) registry. *JACC Cardiovasc Interv*, 2011; 4: 1200–1208.
 454. Antithrombotic Trialists C. 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.
 455. Dalainis I, Nano G, Bianchi P et al. Dual antiplatelet regime vs. acetyl-acetic acid for carotid artery stenting. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2006; 29: 519–521.
 456. McKeivitt FM, Randall MS, Cleveland TJ et al. The benefits of combined anti-platelet treatment in carotid artery stenting. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2005; 29: 522–527.
 457. Parikh SV, Saya S, Divanji P et al. Risk of death and myocardial infarction in patients with peripheral arterial disease undergoing percutaneous coronary intervention (from the National Heart, Lung and Blood Institute Dynamic Registry). *Am J Cardiol*, 2011; 107: 959–964.
 458. Brilakis ES, Hernandez AF, Dai D et al. Quality of care for acute coronary syndrome patients with known atherosclerotic disease: results from the Get With the Guidelines Program. *Circulation*, 2009; 120: 560–567.
 459. Diehm N, Schmidli J, Setacci C et al. Chapter III: Management of cardiovascular risk factors and medical therapy. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2011; 42 (Suppl 2): S33–42.
 460. McFalls EO, Ward HB, Moritz TE et al. Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *N Engl J Med*, 2004; 351: 2795–2804.
 461. Monaco M, Stassano P, Di Tommaso L et al. Systematic strategy of prophylactic coronary angiography improves long-term outcome after major vascular surgery in medium- to high-risk patients: a prospective, randomized study. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54: 989–996.
 462. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA et al. 2009 ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines. *Circulation*, 2009; 120: e169–e276.
 463. Zhao DX, Leacche M, Balaguer JM et al. Routine intraoperative completion angiography after coronary artery bypass grafting and 1-stop hybrid revascularization results from a fully integrated hybrid catheterization laboratory/operating room. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 53: 232–241.
 464. Thielmann M, Massoudy P, Jaeger BR et al. Emergency re-vascularization with percutaneous coronary intervention, reoperation, or conservative treatment in patients with acute perioperative graft failure following coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2006; 30: 117–125.
 465. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2012; 33: 2551–2567.
 466. Davierwala PM, Verevkin A, Leontyev S et al. Impact of expeditious management of perioperative myocardial ischemia in patients undergoing isolated coronary artery bypass surgery. *Circulation*, 2013; 128 (11 suppl. 1): S226–S234.
 467. Laflamme M, DeMey N, Bouchard D et al. Management of early postoperative coronary artery bypass graft failure. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2012; 14: 452–456.
 468. Subramanian S, Sabik JF 3rd, Houghtaling PL et al. Decision-making for patients with patent left internal thoracic artery grafts to left anterior descending. *Ann Thorac Surg*, 2009; 87: 1392–1398; discussion 1400.
 469. Desai ND, Cohen EA, Naylor CD, Fremes SE. Radial Artery Patency Study I. A randomized comparison of radial-artery and saphenous-vein coronary bypass grafts. *N Engl J Med*, 2004; 351: 2302–2309.
 470. Deb S, Cohen EA, Singh SK et al. Radial artery and saphenous vein patency more than 5 years after coronary artery bypass surgery: results from RAPS (Radial Artery Patency Study). *J Am Coll Cardiol*, 2012; 60: 28–35.
 471. Tatoulis J, Buxton BF, Fuller JA. Patencies of 2127 arterial to coronary conduits over 15 years. *Ann Thorac Surg*, 2004; 77: 93–101.
 472. Hattler B, Messenger JC, Shroyer AL et al. Off-Pump coronary artery bypass surgery is associated with worse arterial and saphenous vein graft patency and less effective revascularization: Results from the Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass (ROOBY) trial. *Circulation*, 2012; 125: 2827–2835.
 473. Alexander JH, Hafley G, Harrington RA et al. Efficacy and safety of edifoligide, an E2F transcription factor decoy, for prevention of

- vein graft failure following coronary artery bypass graft surgery: PREVENT IV: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2005; 294: 2446–2454.
474. Tatoulis J, Buxton BF, Fuller JA. The right internal thoracic artery: the forgotten conduit: 5,766 patients and 991 angiograms. *Ann Thorac Surg*, 2011; 92: 9–15; discussion 15–17.
 475. Barner HB, Bailey M, Guthrie TJ et al. Radial artery free and T graft patency as coronary artery bypass conduit over a 15-year period. *Circulation*, 2012; 126 (11 suppl. 1): S140–144.
 476. Achouh P, Boutekdjirt R, Toledano D et al. Long-term (5- to 20-year) patency of the radial artery for coronary bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010; 140: 73–79, 79 e1–e2.
 477. Sabik JF 3rd, Blackstone EH, Houghtaling PL et al. Is reoperation still a risk factor in coronary artery bypass surgery? *Ann Thorac Surg*, 2005; 80: 1719–1727.
 478. Yap CH, Sposato L, Akowuah E et al. Contemporary results show repeat coronary artery bypass grafting remains a risk factor for operative mortality. *Ann Thorac Surg*, 2009; 87: 1386–1391.
 479. Morrison DA, Sethi G, Sacks J et al. Percutaneous coronary intervention vs. 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: 1951–1954.
 480. Harskamp RE, Beijkma, Damman P et al. Clinical outcome after surgical or percutaneous revascularization in coronary bypass graft failure. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2013; 14: 438–445.
 481. Sabik JF 3rd, Raza S, Blackstone EH et al. Value of internal thoracic artery grafting to the left anterior descending coronary artery at coronary reoperation. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 61: 302–310.
 482. Coolong A, Baim DS, Kuntz RE et al. Saphenous vein graft stenting and major adverse cardiac events: a predictive model derived from a pooled analysis of 3958 patients. *Circulation*, 2008; 117: 790–797.
 483. 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 aortocoronary bypass grafts: a pooled analysis of five randomized clinical trials. *Circulation*, 2002; 106: 3063–3067.
 484. Baim DS, Wahr D, George B et al. Saphenous vein graft Angioplasty Free of Emboli Randomized Trial I. Randomized trial of a distal embolic protection device during percutaneous intervention of saphenous vein aorto-coronary bypass grafts. *Circulation*, 2002; 105: 1285–1290.
 485. 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: 548–553.
 486. Mauri L, Cox D, Hermiller J et al. The PROXIMAL trial: proximal protection during saphenous vein graft intervention using the Proxis Embolic Protection System: a randomized, prospective, multicenter clinical trial. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 50: 1442–1449.
 487. Naidu SS, Turco MA, Mauri L et al. Contemporary incidence and predictors of major adverse cardiac events after saphenous vein graft intervention with embolic protection (an AMETHYST trial substudy). *Am J Cardiol*, 2010; 105: 1060–1064.
 488. Giugliano GR, Falcone MW, Mego D et al. A prospective multicenter registry of laser therapy for degenerated saphenous vein graft stenosis: the CORONARY graft Results following Atherectomy with Laser (CORAL) trial. *Cardiovasc Revasc Med*, 2012; 13: 84–89.
 489. Frobert O, Schersten F, James SK et al. Long-term safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents in saphenous vein grafts. *Am Heart J*, 2012; 164: 87–93.
 490. Wiisanen ME, Abdel-Latif A, Mukherjee D, Ziada KM. Drug-eluting stents vs. baremetal stents in saphenous vein graft interventions: a systematic review and meta-analysis. *JACC Cardiovasc Interv*, 2010; 3: 1262–1273.
 491. Brilakis ES, Lichtenwalter C, Abdel-karim AR et al. Continued benefit from paclitaxel-eluting compared with bare-metal stent implantation in saphenous vein graft lesions during long-term follow-up of the SOS (Stenting of Saphenous Vein Grafts) trial. *JACC Cardiovasc Interv*, 2011; 4: 176–182.
 492. Hakeem A, Helmy T, Munsif S et al. Safety and efficacy of drug eluting stents compared with bare metal stents for saphenous vein graft interventions: a comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies comprising 7,994 patients. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2011; 77: 343–355.
 493. Mamas MA, Foley J, Nair S et al. A comparison of drug-eluting stents vs. bare metal stents in saphenous vein graft PCI outcomes: a meta-analysis. *J Interv Cardiol*, 2011; 24: 172–180.
 494. Ko DT, Guo H, Wijeyundera HC et al. Long-term safety and effectiveness of drug-eluting stents for the treatment of saphenous vein grafts disease: a population-based study. *JACC Cardiovasc Interv*, 2011; 4: 965–973.
 495. Mehilli J, Pache J, Abdel-Wahab M et al. Drug-eluting vs. bare-metal stents in saphenous vein graft lesions (ISAR-CABG): a randomised controlled superiority trial. *Lancet*, 2011; 378: 1071–1078.
 496. Nauta ST, Van Mieghem NM, Magro M et al. Seven-year safety and efficacy of the unrestricted use of drug-eluting stents in saphenous vein bypass grafts. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2012; 79: 912–918.
 497. Alam M, Bandevali SJ, Virani SS et al. Clinical outcomes of percutaneous interventions in saphenous vein grafts using drug-eluting stents compared to bare-metal stents: a comprehensive meta-analysis of all randomized clinical trials. *Clin Cardiol*, 2012; 35: 291–296.
 498. Brilakis ES, Lasala JM, Cox DA et al. Outcomes after implantation of the TAXUS paclitaxel-eluting stent in saphenous vein graft lesions: results from the ARRIVE (TAXUS Peri-Approval Registry: A Multicenter Safety Surveillance) program. *JACC Cardiovasc Interv*, 2010; 3: 742–750.
 499. Seshadri N, Whitlow PL, Acharya N et al. Emergency coronary artery bypass surgery in the contemporary percutaneous coronary intervention era. *Circulation*, 2002; 106: 2346–2350.
 500. Richardson SG, Morton P, Murtagh JG et al. Management of acute coronary occlusion during percutaneous transluminal coronary angioplasty: experience of complications in a hospital without on site facilities for cardiac surgery. *BMJ*, 1990; 300: 355–358.
 501. Kastrati A, Mehilli J, von Beckerath N et al. Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs. balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2005; 293: 165–171.
 502. Mehilli J, Byrne RA, Tiroch K et al. Randomized trial of paclitaxel- vs. sirolimus-eluting stents for treatment of coronary restenosis in sirolimus-eluting stents: the ISAR-DESIRE 2 (Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Drug Eluting Stents for In-Stent Restenosis 2) study. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 2710–2716.
 503. Alfonso F, Perez-Vizcayno MJ, Hernandez R et al. A randomized comparison of sirolimus-eluting stent with balloon angioplasty in patients with in-stent restenosis: results of the Restenosis Intra-stent: Balloon Angioplasty Vs. Elective Sirolimus-Eluting Stenting (RIBS-II) trial. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 47: 2152–2160.
 504. Alfonso F, Zueco J, Cequier A et al. A randomized comparison of repeat stenting with balloon angioplasty in patients with in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 42: 796–805.
 505. Dibra A, Kastrati A, Alfonso F et al. Effectiveness of drug-eluting stents in patients with bare-metal in-stent restenosis: meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 49: 616–623.
 506. Scheller B, Clever YP, Kelsch B et al. Long-term follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *JACC Cardiovasc Interv*, 2012; 5: 323–330.
 507. Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W et al. Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *N Engl J Med*, 2006; 355: 2113–2124.
 508. Unverdorben M, Vallbracht C, Cremers B et al. Paclitaxel-coated balloon catheter vs. paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis. *Circulation*, 2009; 119: 2986–2994.
 509. Rittger H, Brachmann J, Sinha AM et al. A randomized, multicenter, single-blinded trial comparing paclitaxel-coated balloon angioplasty with plain balloon angioplasty in drug-eluting stent restenosis: the PEPCAD-DES study. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 59: 1377–1382.
 510. Habara S, Mitsudo K, Kadota K et al. Effectiveness of paclitaxel-eluting balloon catheter in patients with sirolimus-eluting stent restenosis. *JACC Cardiovasc Interv*, 2011; 4: 149–154.
 511. Byrne RA, Neumann FJ, Mehilli J et al. Paclitaxel-eluting balloons, paclitaxel-eluting stents, and balloon angioplasty in patients with restenosis after implantation of a drug-eluting stent (ISARDESIRE 3): a randomised, open-label trial. *Lancet*, 2013; 381: 461–467.
 512. Indermuehle A, Bahl R, Lansky AJ et al. Drug-eluting balloon angioplasty for in-stent restenosis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart*, 2013; 99: 327–333.

513. Tousek P, Pavei A, Oreglia J et al. Impact of atherosclerotic disease progression on mid-term clinical outcome in diabetic patients in the drug-eluting stent era. *EuroIntervention*, 2009; 4: 588–592.
514. Zellweger MJ, Kaiser C, Jeger R et al. Coronary artery disease progression late after successful stent implantation. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 59: 793–799.
515. Chechi T, Vecchio S, Vittori G et al. ST-segment elevation myocardial infarction due to early and late stent thrombosis: a new group of high-risk patients. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 51: 2396–2402.
516. Alfonso F, Dutary J, Paulo M et al. Combined use of optical coherence tomography and intravascular ultrasound imaging in patients undergoing coronary interventions for stent thrombosis. *Heart*, 2012; 98: 1213–1220.
517. Armstrong EJ, Feldman DN, Wang TY et al. Clinical presentation, management, and outcomes of angiographically documented early, late, and very late stent thrombosis. *JACC Cardiovasc Interv*, 2012; 5: 131–140.
518. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al. Prasugrel vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2007; 357: 2001–2015.
519. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2010; 363: 930–942.
520. Bonatti JO, Zimrin D, Lehr EJ et al. Hybrid coronary revascularization using robotic totally endoscopic surgery: perioperative outcomes and 5-year results. *Ann Thorac Surg*, 2012; 94: 1920–1926; discussion 1926.
521. Shen L, Hu S, Wang H et al. One-stop hybrid coronary revascularization vs. coronary artery bypass grafting and percutaneous coronary intervention for the treatment of multivessel coronary artery disease: 3-year follow-up results from a single institution. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 61: 2525–2533.
522. Harskamp RE, Bonatti JO, Zhao DX et al. Standardizing definitions for hybrid coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014; 147: 556–560.
523. Zembala M, Tajstra M, Filipiak K et al. Prospective randomised piOt study evaluating the safety and efficacy of hybrid revascularisation in Multi-vessel coronary artery Disease (POLMIDES) — study design. *Kardiologia Pol*, 2011; 69: 460–466.
524. Alfonso F, Perez-Vizcayno MJ, Cardenas A et al. A Randomized Comparison of Drug-Eluting Balloon Vs. Everolimus-Eluting Stent in Patients With Bare-Metal Stent In-Stent Restenosis: The RIBS V Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2014; 63: 1378–1386.
525. Holmes DR Jr., Davis KB, Mock MB et al. The effect of medical and surgical treatment on subsequent sudden cardiac death in patients with coronary artery disease: a report from the Coronary Artery Surgery Study. *Circulation*, 1986; 73: 1254–1263.
526. Veenhuyzen GD, Singh SN, McAreavey D et al. Prior coronary artery bypass surgery and risk of death among patients with ischemic left ventricular dysfunction. *Circulation* 2001; 104: 1489–1493.
527. Bigger JT Jr. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. *N Engl J Med*, 1997; 337: 1569–1575.
528. Barsheshet A, Goldenberg I, Moss AJ et al. Effect of elapsed time from coronary revascularization to implantation of a cardioverter defibrillator on long-term survival in the MADIT-II trial. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2011; 22: 1237–1242.
529. Al-Khatib SM, Hellkamp AS, Lee KL et al. Implantable cardioverter defibrillator therapy in patients with prior coronary revascularization in the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT). *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2008; 19: 1059–1065.
530. Funaro S, La Torre G, Madonna M et al. Incidence, determinants, and prognostic value of reverse left ventricular remodelling after primary percutaneous coronary intervention: results of the Acute Myocardial Infarction Contrast Imaging (AMICI) multicenter study. *Eur Heart J*, 2009; 30: 566–575.
531. Antoni ML, Mollema SA, Delgado V et al. Prognostic importance of strain and strain rate after acute myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2010; 31: 1640–1647.
532. Sesselberg HW, Moss AJ, McNitt S et al. Ventricular arrhythmia storms in postinfarction patients with implantable defibrillators for primary prevention indications: a MADIT-II substudy. *Heart Rhythm*, 2007; 4: 1395–1402.
533. Spaulding CM, Joly LM, Rosenberg A et al. Immediate coronary angiography in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*, 1997; 336: 1629–1633.
534. Kern KB. Optimal treatment of patients surviving out-of-hospital cardiac arrest. *JACC Cardiovasc Interv*, 2012; 5: 597–605.
535. Garot P, Lefevre T, Eltchaninoff H et al. Six-month outcome of emergency percutaneous coronary intervention in resuscitated patients after cardiac arrest complicating ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*, 2007; 115: 1354–1362.
536. Radsel P, Knafelj R, Kocjancic S, Noc M. Angiographic characteristics of coronary disease and postresuscitation electrocardiograms in patients with aborted cardiac arrest outside a hospital. *Am J Cardiol*, 2011; 108: 634–638.
537. Anyfantakis ZA, Baron G, Aubry P et al. Acute coronary angiographic findings in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Am Heart J*, 2009; 157: 312–318.
538. Dumas F, Cariou A, Manzo-Silberman S et al. Immediate percutaneous coronary intervention is associated with better survival after out-of-hospital cardiac arrest: insights from the PROCAT (Parisian Region Out of hospital Cardiac Arrest) registry. *Circ Cardiovasc Interv*, 2010; 3: 200–207.
539. Cronier P, Vignon P, Bouferrache K et al. Impact of routine percutaneous coronary intervention after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *Crit Care*, 2011; 15: R122.
540. Noc M, Fajadet J, Lassen JF et al. Invasive Coronary Treatment Strategies for Out-Of-Hospital Cardiac Arrest: A Consensus Statement from the European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)/Stent for Life (SFL) groups. *EuroIntervention*, 2014; 10: 31–37.
541. Mrdovic I, Savic L, Krljanac G et al. Incidence, predictors, and 30-day outcomes of new-onset atrial fibrillation after primary percutaneous coronary intervention: insight into the RISK-PCI trial. *Coron Artery Dis*, 2012; 23: 1–8.
542. Lopes RD, Elliott LE, White HD et al. Antithrombotic therapy and outcomes of patients with atrial fibrillation following primary percutaneous coronary intervention: results from the APEX-AMI trial. *Eur Heart J*, 2009; 30: 2019–2028.
543. Chan W, Ajani AE, Clark DJ et al. Melbourne Interventional Group I. Impact of periprocedural atrial fibrillation on short-term clinical outcomes following percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*, 2012; 109: 471–477.
544. Pilgrim T, Kalesan B, Zanchin T et al. Impact of atrial fibrillation on clinical outcomes among patients with coronary artery disease undergoing revascularisation with drug-eluting stents. *EuroIntervention*, 2013; 8: 1061–1071.
545. Bernard A, Fauchier L, Pellegri C et al. Anticoagulation in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stent implantation. *Thromb Haemost*, 2013; 110: 560–568.
546. Ruiz-Nodar JM, Marin F, Roldan V et al. Should we recommend oral anticoagulation therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary artery stenting with a high HAS-BLED bleeding risk score? *Circ Cardiovasc Interv*, 2012; 5: 459–466.
547. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R et al. Guidelines ESC/EF. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*, 2012; 33: 2719–2747.
548. Shen J, Lall S, Zheng V et al. The persistent problem of new-onset postoperative atrial fibrillation: a single-institution experience over two decades. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011; 141: 559–570.
549. Maesen B, Nijs J, Maessen J et al. Postoperative atrial fibrillation: a maze of mechanisms. *Europace*, 2012; 14: 159–174.
550. Mariscalco G, Klersy C, Zanobini M et al. Atrial fibrillation after isolated coronary surgery affects late survival. *Circulation*, 2008; 118: 1612–1618.
551. Burgess DC, Kilborn MJ, Keech AC. Interventions for prevention of postoperative atrial fibrillation and its complications after cardiac surgery: a meta-analysis. *Eur Heart J*, 2006; 27: 2846–2857.
552. Crystal E, Connolly SJ, Sleik K et al. Interventions on prevention of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery: a meta-analysis. *Circulation*, 2002; 106: 75–80.
553. Connolly SJ, Cybulsky I, Lamy A et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized trial of prophylactic metoprolol for reduction of

- hospital length of stay after heart surgery: the beta-Blocker Length Of Stay (BLOS) study. *Am Heart J*, 2003; 145: 226–232.
554. Lucio EA, Flores A, Blacher C et al. Effectiveness of metoprolol in preventing atrial fibrillation and flutter in the postoperative period of coronary artery bypass graft surgery. *Arq Bras Cardiol*, 2003; 82: 42–46.
 555. Tsuboi J, Kawazoe K, Izumoto H, Okabayashi H. Postoperative treatment with carvedilol, a-adrenergic blocker, prevents paroxysmal atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Circ J*, 2008; 72: 588–591.
 556. Koniari I, Apostolakis E, Rogkakou C et al. Pharmacologic prophylaxis for atrial fibrillation following cardiac surgery: a systematic review. *J Cardiothorac Surg*, 2010; 5: 121.
 557. Dunning J, Treasure T, Versteegh M, Nashef SA. Guidelines on the prevention and management of de novo atrial fibrillation after cardiac and thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2006; 30: 852–872.
 558. Wurdeman RL, Mooss AN, Mohiuddin SM, Lenz TL. Amiodarone vs. sotalol as prophylaxis against atrial fibrillation/flutter after heart surgery: a meta-analysis. *Chest*, 2002; 121: 1203–1210.
 559. Zhu J, Wang C, Gao D et al. Meta-analysis of amiodarone vs. beta-blocker as a prophylactic therapy against atrial fibrillation following cardiac surgery. *Intern Med J*, 2012; 42: 1078–1087.
 560. El-Chami MF, Kilgo P, Thourani V et al. New-onset atrial fibrillation predicts long-term mortality after coronary artery bypass graft. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 1370–1376.
 561. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C et al. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference 'research perspectives in AF'. *Eur Heart J*, 2009; 30: 2969–2977c.
 562. Cox JL, Ad N, Palazzo T. Impact of the maze procedure on the stroke rate in patients with atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1999; 118: 833–840.
 563. Garcia-Fernandez MA, Perez-David E, Quiles J et al. Role of left atrial appendage obliteration in stroke reduction in patients with mitral valve prosthesis: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 42: 1253–1258.
 564. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage vs. warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*, 2009; 374: 534–542.
 565. Bagshaw SM, Galbraith PD, Mitchell LB et al. Prophylactic amiodarone for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg*, 2006; 82: 1927–1937.
 566. Reddy VY, Holmes D, Doshi SK et al. Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the Continued Access Registry. *Circulation*, 2011; 123: 417–424.
 567. Otterstad JE, Kirwan BA, Lubsen J et al. Incidence and outcome of atrial fibrillation in stable symptomatic coronary disease. *Scand Cardiovasc J*, 2006; 40: 152–159.
 568. Goldenberg I, Moss AJ, McNitt S et al. Time dependence of defibrillator benefit after coronary revascularization in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT)-II. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 47: 1811–1817.
 569. Wang G, Bainbridge D, Martin J, Cheng D. The efficacy of an intraoperative cel saver during cardiac surgery: a meta-analysis of randomized trials. *Anesth Analg*, 2009; 109: 320–30.
 570. McLroy DR, Myles PS, Phillips LE, Smith JA. Antifibrinolytics in cardiac surgical patients receiving aspirin: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*, 2009; 102: 168–178.
 571. Bhaskar B, Dulhunty J, Mullany DV, Fraser JF. Impact of blood product transfusion on short and long-term survival after cardiac surgery: more evidence. *Ann Thorac Surg*, 2012; 94: 460–467.
 572. Jakobsen CJ, Ryhammer PK, Tang M et al. Transfusion of blood during cardiac surgery is associated with higher long-term mortality in low-risk patients. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2012; 42: 114–120.
 573. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR et al. Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. *JAMA*, 2010; 304: 1559–1567.
 574. Zenati MA, Shroyer AL, Collins JF et al. Impact of endoscopic vs. open saphenous vein harvest technique on late coronary artery bypass grafting patient outcomes in the ROOBY (Randomized On/Off Bypass) Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011; 141: 338–344.
 575. Lopes RD, Hafley GE, Allen KB et al. Endoscopic vs. Open Vein-Graft Harvesting in Coronary-Artery Bypass Surgery. *N Eng J Med*, 2009; 361: 235–244.
 576. Deppe AC, Liakopoulos OJ, Choi YH et al. Endoscopic vein harvesting for coronary artery bypass grafting: a systematic review with meta-analysis of 27,789 patients. *J Surg Res*, 2012; 180: 114–124.
 577. Yun KL, Wu Y, Aharonian V et al. Randomized trial of endoscopic vs. open vein harvest for coronary artery bypass grafting: six-month patency rates. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005; 129: 496–503.
 578. Ouzounian M, Hassan A, Buth KJ et al. Impact of endoscopic vs. open saphenous vein harvest techniques on outcomes after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*, 2010; 89: 403–408.
 579. Williams JB, Peterson ED, Brennan JM et al. Association between endoscopic vs. open vein-graft harvesting and mortality, wound complications and cardiovascular events in patients undergoing CABG surgery. *JAMA*, 2012; 308: 475–484.
 580. Brown EN, Kon ZN, Tran R et al. Strategies to reduce intraluminal clot formation in endoscopically harvested saphenous veins. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2007; 134: 1259–1265.
 581. Khaleel MS, Dorheim TA, Duryee MJ et al. High-pressure distention of the saphenous vein during preparation results in increased markers of inflammation: a potential mechanism for graft failure. *Ann Thorac Surg*, 2012; 93: 552–558.
 582. Rousou LJ, Taylor KB, Lu XG et al. Saphenous vein conduits harvested by endoscopic technique exhibit structural and functional damage. *Ann Thorac Surg*, 2009; 87: 62–70.
 583. Navia JL, Olivares G, Ehasz P et al. Endoscopic radial artery harvesting procedure for coronary artery bypass grafting. *Ann Cardiothorac Surg*, 2013; 2: 557–564.
 584. Souza DS, Dashwood MR, Tsui JC et al. Improved patency in vein grafts harvested with surrounding tissue: results of a randomized study using three harvesting techniques. *Ann Thorac Surg*, 2002; 73: 1189–1195.
 585. Johansson BL, Souza DS, Bodin L et al. Slower progression of atherosclerosis in vein grafts harvested with 'no touch' technique compared with conventional harvesting technique in coronary artery bypass grafting: an angiographic and intravascular ultrasound study. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2010; 38: 414–419.
 586. Deo SV, Shah IK, Dunlay SM et al. Bilateral internal thoracic artery harvest and deep sternal wound infection in diabetic patients. *Ann Thorac Surg*, 2013; 95: 862–869.
 587. SaMP, Ferraz PE, Escobar RR et al. Skeletonized vs. pedicled internal thoracic artery and risk of sternal wound infection after coronary bypass surgery: meta-analysis and meta-regression of 4817 patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2013; 16: 849–857.
 588. Sakic A, Chevtchik O, Kilo J et al. Simple adaptations of surgical technique to critically reduce the risk of postoperative sternal complications in patients receiving bilateral internal thoracic arteries. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2013; 17: 378–382.
 589. Lytle BW. Skeletonized internal thoracic artery grafts and wound complications. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2001; 121: 625–627.
 590. Wendler O, Hennen B, Markwirth T et al. T grafts with the right internal thoracic artery to left internal thoracic artery vs. the left internal thoracic artery and radial artery: flow dynamics in the internal thoracic artery main stem. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1999; 118: 841–848.
 591. Taggart DP. Incomplete revascularization: appropriate and inappropriate. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2012; 41: 542–543.
 592. Zimarino M, Curzen N, Cicchitti V, De Caterina R. The adequacy of myocardial revascularization in patients with multivessel coronary artery disease. *Int J Cardiol*, 2013; 168: 1748–1757.
 593. Ong AT, Serruys PW. Complete revascularization: coronary artery bypass graft surgery vs. percutaneous coronary intervention. *Circulation*, 2006; 114: 249–255.
 594. Farooq V, Serruys PW, Garcia-Garcia HM et al. The negative impact of incomplete angiographic revascularization on clinical outcomes and its association with total occlusions: the SYNTAX (Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery) trial. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 61: 282–294.
 595. Head SJ, Mack MJ, Holmes DR Jr et al. Incidence, predictors and outcomes of incomplete revascularization after percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting: a subgroup analysis of 3-year SYNTAX data. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2012; 41: 535–541.

596. Kim YH, Park DW, Lee JY et al. Impact of angiographic complete revascularization after drug-eluting stent implantation or coronary artery bypass graft surgery for multivessel coronary artery disease. *Circulation*, 2011; 123: 2373–2381.
597. Mohammadi S, Kalavrouziotis D, Dagenais F et al. Completeness of revascularization and survival among octogenarians with triple-vessel disease. *Ann Thorac Surg*, 2012; 93: 1432–1437.
598. Yi G, Youn YN, Joo HC et al. Association of incomplete revascularization with long-term survival after off-pump coronary artery bypass grafting. *J Surg Res*, 2013; 185: 166–173.
599. Rastan AJ, Walther T, Falk V et al. Does reasonable incomplete surgical revascularization affect early or long-term survival in patients with multivessel coronary artery disease receiving left internal mammary artery bypass to left anterior descending artery? *Circulation*, 2009; 120 (11 suppl.): S70–S77.
600. Garcia S, Sandoval Y, Roukoz H et al. Outcomes after complete vs. incomplete revascularization of patients with multivessel coronary artery disease: a meta-analysis of 89,883 patients enrolled in randomized clinical trials and observational studies. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 62: 1421–1431.
601. Scott R, Blackstone EH, McCarthy PM et al. Isolated bypass grafting of the left internal thoracic artery to the left anterior descending coronary artery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2000; 120: 173–184.
602. Boylan MJ, Lytle BW, Loop FD et al. Surgical treatment of isolated left anterior descending coronary stenosis. Comparison of left internal mammary artery and venous autograft at 18 to 20 years of follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1994; 107: 657–662.
603. Sabik JF 3rd, Blackstone EH, Gillinov AM et al. Influence of patient characteristics and arterial grafts on freedom from coronary reoperation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2006; 131: 90–98.
604. Schmitto JD, Rajab TK, Cohn LH. Prevalence and variability of internal mammary graft use in contemporary multivessel coronary artery bypass graft. *Curr Opin Cardiol*, 2010; 25: 609–612.
605. Taggart DP, D'Amico R, Altman DG. Effect of arterial revascularisation on survival: a systematic review of studies comparing bilateral and single internal mammary arteries. *Lancet*, 2001; 358: 870–875.
606. Ruttman E, Fischler N, Sakic A et al. Second internal thoracic artery vs. radial artery in coronary artery bypass grafting: a long-term, propensity score-matched follow-up study. *Circulation*, 2011; 124: 1321–1329.
607. Galbut DL, Kurlansky PA, Traad EA et al. Bilateral internal thoracic artery grafting improves long-term survival in patients with reduced ejection fraction: a propensity-matched study with 30-year follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012; 143: 844–853 e4.
608. Grau JB, Ferrari G, Mak AW et al. Propensity matched analysis of bilateral internal mammary artery vs. single left internal mammary artery grafting at 17-year follow-up: validation of a contemporary surgical experience. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2012; 41: 770–775, discussion 776.
609. Lytle BW. Bilateral internal thoracic artery grafting. *Ann Cardiothorac Surg*, 2013; 2: 485–492.
610. Weiss AJ, Zhao S, Tian DH et al. A meta-analysis comparing bilateral internal mammary artery with left internal mammary artery for coronary artery bypass grafting. *Ann Cardiothorac Surg*, 2013; 2: 390–400.
611. Hemo E, Mohr R, Uretzky G et al. Long-term outcomes of patients with diabetes receiving bilateral internal thoracic artery grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013; 146: 586–592.
612. Taggart DP, Lees B, Gray A et al. Protocol for the Arterial Revascularisation Trial (ART). A randomised trial to compare survival following bilateral vs. single internal mammary grafting in coronary revascularisation [ISRCTN46552265]. *Trials*, 2006; 7: 7.
613. Elmistekawy EM, Gawad N, Bourke M et al. Is bilateral internal thoracic artery use safe in the elderly? *J Card Surg*, 2012; 27: 1–5.
614. Toumpoulis IK, Theakos N, Dunning J. Does bilateral internal thoracic artery harvest increase the risk of mediastinitis? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2007; 6: 787–791.
615. Tranbaugh RF, Dimitrova KR, Friedmann P et al. Radial artery conduits improve long-term survival after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*, 2010; 90: 1165–1172.
616. Tranbaugh RF, Dimitrova KR, Friedmann P et al. Coronary artery bypass grafting using the radial artery: clinical outcomes, patency, and need for reintervention. *Circulation*, 2012; 126 (11 Suppl 1): S170–175.
617. Schwann TA, Engoren M, Bonnell M et al. Comparison of late coronary artery bypass graft survival effects of radial artery vs. saphenous vein grafting in male and female patients. *Ann Thorac Surg*, 2012; 94: 1485–1491.
618. Hayward PA, Gordon IR, Hare DL et al. Comparable patencies of the radial artery and right internal thoracic artery or saphenous vein beyond 5 years: results from the Radial Artery Patency and Clinical Outcomes trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010; 139: 60–65; discussion 65–67.
619. Kieser TM, Rose S, Kowalewski R, Belenkie I. Transit-time flow predicts outcomes in coronary artery bypass graft patients: a series of 1000 consecutive arterial grafts. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2010; 38: 155–162.
620. Jokinen JJ, Werkkala K, Vainikka T et al. Clinical value of intra-operative transit-time flow measurement for coronary artery bypass grafting: a prospective angiography-controlled study. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2011; 39: 918–923.
621. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D et al. Effects of off-pump and on-pump coronary-artery bypass grafting at 1 year. *N Engl J Med*, 2013; 368: 1179–1188.
622. Diegeler A, Borgermann J, Kappert U et al. Off-pump vs. on-pump coronary-artery bypass grafting in elderly patients. *N Engl J Med*, 2013; 368: 1189–1198.
623. Shroyer AL, Grover FL, Hattler B et al. On-pump vs. off-pump coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*, 2009; 361: 1827–1837.
624. Houliand K, Kjeldsen BJ, Madsen SN et al. On-pump vs. off-pump coronary artery bypass surgery in elderly patients: results from the Danish on-pump vs. off-pump randomization study. *Circulation*, 2012; 125: 2431–2439.
625. Hattler B, Messenger JC, Shroyer AL et al. Off-Pump coronary artery bypass surgery is associated with worse arterial and saphenous vein graft patency and less effective revascularization: Results from the Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass (ROOBY) trial. *Circulation*, 2012; 125: 2827–2835.
626. Sedrakyan A, Wu AW, Parashar A et al. Off-pump surgery is associated with reduced occurrence of stroke and other morbidity as compared with traditional coronary artery bypass grafting: a meta-analysis of systematically reviewed trials. *Stroke*, 2006; 37: 2759–2769.
627. Keeling WB, Kilgo PD, Puskas JD et al. Off-pump coronary artery bypass grafting attenuates morbidity and mortality for patients with low and high body mass index. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012; 146: 1142–1148.
628. Puskas JD, Williams WH, O'Donnell R et al. Off-pump and on-pump coronary artery bypass grafting are associated with similar graft patency, myocardial ischemia, and freedom from reintervention: long-term follow-up of a randomized trial. *Ann Thorac Surg*, 2011; 91: 1836–1842; discussion 1842–1843.
629. Puskas JD, Thourani VH, Kilgo P et al. Off-pump coronary artery bypass disproportionately benefits high-risk patients. *Ann Thorac Surg*, 2009; 88: 1142–1147.
630. Head SJ, Borgermann J, Osnabrugge RL et al. Coronary artery bypass grafting: Part 2: optimizing outcomes and future prospects. *Eur Heart J*, 2013; 34: 2873–2886.
631. Diegeler A, Walther T, Metz S et al. Comparison of MIDCAP vs. conventional CABG surgery regarding pain and quality of life. *Heart Surg Forum*, 1999; 2: 290–295; discussion 295–296.
632. Groh MA, Sutherland SE, Burton HG 3rd et al. Port-access coronary artery bypass grafting: technique and comparative results. *Ann Thorac Surg*, 1999; 68: 1506–1508.
633. Lapiere H, Chan V, Sohmer B et al. Minimally invasive coronary artery bypass grafting via a small thoracotomy vs. off-pump: a case-matched study. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2011; 40: 804–810.
634. Siregar S, Groenewold RH, de Mol BA et al. Evaluation of cardiac surgery mortality rates: 30-day mortality or longer follow-up? *Eur J Cardiothorac Surg*, 2013; 44: 875–883.
635. Peterson ED, Coombs LP, DeLong ER et al. Procedural volume as a marker of quality for CABG surgery. *JAMA*, 2004; 291: 195–201.
636. Sergeant P, Blackstone E, Meyns B. Validation and interdependence with patient variables of the influence of procedural variables on early and late survival after CABG. *K.U. Leuven Coronary Surgery Program*. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1997; 12: 1–19.
637. Williams JB, Peterson ED, Brennan JM et al. Association Between Endoscopic vs. Open Vein-Graft Harvesting and Mortality, Wound

- Complications, and Cardiovascular Events in Patients Undergoing CABG Surgery. *JAMA*, 2012; 308: 475–484.
638. Bakaeen FG. Endoscopic vein harvest for coronary artery bypass grafting is safe. *J Surg Res*, 2013; 185: 522–523.
639. Schmitto JD, Rajab TK, Cohn LH. Prevalence and variability of internal mammary graft use in contemporary multivessel coronary artery bypass graft. *Curr Opin Cardiol*, 2010; 25: 609–612.
640. Dorman MJ, Kurlansky PA, Traad EA et al. Bilateral internal mammary artery grafting enhances survival in diabetic patients: A 30-year follow-up of propensity score 2 matched cohorts. *Circulation*, 2012; 126: 2935–2942.
641. Kieser TM, Lewin AM, Graham MM et al. Outcomes associated with bilateral internal thoracic artery grafting: the importance of age. *Ann Thorac Surg*, 2011; 92: 1269–1275; discussion 1275–1276.
642. Desai ND, Cohen EA, Naylor CD, Fremes SE. A Randomized Comparison of Radial-Artery and Saphenous-Vein Coronary Bypass Grafts. *N Engl J Med*, 2004; 351: 2302–2309.
643. Tatoulis J. Total arterial coronary revascularization-patient selection, stenoses, conduits, targets. *Ann Cardiothorac Surg*, 2013; 2: 499–506.
644. Borgermann J, Hakim K, Renner A et al. Clampless off-pump vs. conventional coronary artery revascularization: a propensity score analysis of 788 patients. *Circulation*, 2012; 126 (11 suppl. 1): S176–182.
645. Brophy JM, Belisle P, Joseph L. Evidence for use of coronary stents. A hierarchical bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med*, 2003; 138: 777–786.
646. Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J et al. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO) trial. *Circulation*, 2001; 103: 2816–2821.
647. Pache J, Kastrati A, Mehilli J et al. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO-2) trial. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 41: 1283–1288.
648. Mehran R, Baber U, Steg PG et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet*, 2013; 382: 1714–1722.
649. Kastrati A, Mehilli J, Pache J et al. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med*, 2007; 356: 1030–1039.
650. Stone GW, Moses JW, Ellis SG et al. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med*, 2007; 356: 998–1008.
651. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet*, 2007; 369: 667–678.
652. De Luca G, Dirksen MT, Spaulding C et al. Drug-eluting vs. bare-metal stents in primary angioplasty: a pooled patient-level meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med*, 2012; 172: 611–621, discussion 621–622.
653. Nabel EG, Braunwald E. Atale of coronary artery disease and myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2012; 366: 54–63.
654. Stone GW, Rizvi A, Newman W et al. Everolimus-eluting vs. paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2010; 362: 1663–1674.
655. Serruys PW, Silber S, Garg S et al. Comparison of zotarolimus-eluting and everolimus-eluting coronary stents. *N Engl J Med*, 2010; 363: 136–146.
656. Christiansen EH, Jensen LO, Thayssen P et al. Biolimus-eluting biodegradable polymer-coated stent vs. durable polymer-coated sirolimus-eluting stent in unselected patients receiving percutaneous coronary intervention (SORT OUT V): a randomised non-inferiority trial. *Lancet*, 2013; 381: 661–669.
657. Byrne RA, Kastrati A, Kufner S et al. Randomized, non-inferiority trial of three limus agent-eluting stents with different polymer coatings: the Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Test Efficacy of 3 Limus-Eluting Stents (ISAR-TEST-4) Trial. *Eur Heart J*, 2009; 30: 2441–2449.
658. Smits PC, Hofma S, Togni M et al. Abluminal biodegradable polymer biolimus-eluting stent vs. durable polymer everolimus-eluting stent (COMPARE II): a randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*, 2013; 381: 651–660.
659. Massberg S, Byrne RA, Kastrati A et al. Polymer-free sirolimus- and probucol-eluting vs. new generation zotarolimus-eluting stents in coronary artery disease: the Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Test Efficacy of Sirolimus- and Probucol-Eluting vs. Zotarolimus-eluting Stents (ISAR-TEST 5) trial. *Circulation*, 2011; 124: 624–632.
660. Tada N, Virmani R, Grant G et al. Polymer-free biolimus a9-coated stent demonstrates more sustained intimal inhibition, improved healing, and reduced inflammation compared with a polymer-coated sirolimus-eluting cypher stent in a porcine model. *Circ Cardiovasc Interv*, 2010; 3: 174–183.
661. Planer D, Smits PC, Kereiakes DJ et al. Comparison of everolimus- and paclitaxel-eluting stents in patients with acute and stable coronary syndromes: pooled results from the SPIRIT (A Clinical Evaluation of the XIENCE V Everolimus Eluting Coronary Stent System) and COMPARE (A Trial of Everolimus-Eluting Stents and Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Revascularization in Daily Practice) Trials. *JACC Cardiovasc Interv*, 2011; 4: 1104–1115.
662. Park KW, Kang SH, Velders MA et al. Safety and efficacy of everolimus- vs. sirolimus-eluting stents: a systematic review and meta-analysis of 11 randomized trials. *Am Heart J*, 2013; 165: 241–250 e4.
663. Hawn MT, Graham LA, Richman JS et al. Risk of major adverse cardiac events following noncardiac surgery in patients with coronary stents. *JAMA*, 2013; 310: 1462–1472.
664. Stone GW, Teirstein PS, Meredith IT et al. A prospective, randomized evaluation of a novel everolimus-eluting coronary stent: the PLATINUM [a Prospective, Randomized, Multicenter Trial to Assess an Everolimus-Eluting Coronary Stent System [PROMUS Element] for the Treatment of Up to Two de Novo Coronary Artery Lesions] trial. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 57: 1700–1708.
665. von Birgelen C, Sen H, Lam MK et al. Third-generation zotarolimus-eluting and everolimus-eluting stents in all-comer patients requiring a percutaneous coronary intervention (DUTCH PEERS): a randomised, single-blind, multicentre, noninferiority trial. *Lancet*, 2013; 383: 413–423.
666. von Birgelen C, Basalus MW, Tandjung K et al. A randomized controlled trial in second-generation zotarolimus-eluting Resolute stents vs. everolimus-eluting Xience V stents in real-world patients: the TWENTE trial. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 59: 1350–1361.
667. Kedhi E, Joesoef KS, McFadden E et al. Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice (COMPARE): a randomised trial. *Lancet*, 2010; 375: 201–209.
668. Windecker S, Serruys PW, Wandel S et al. Biolimus-eluting stent with biodegradable polymer vs. sirolimus-eluting stent with durable polymer for coronary revascularisation (LEADERS): a randomised non-inferiority trial. *Lancet*, 2008; 372: 1163–1173.
669. Natsuaki M, Kozuma K, Morimoto T et al. Biodegradable polymer biolimus-eluting stent vs. durable polymer everolimus-eluting stent: a randomized, controlled, noninferiority trial. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 62: 181–190.
670. Serruys PW, Garg S, Abizaid A et al. A randomised comparison of novolimus-eluting and zotarolimuseluting coronary stents: 9-month follow-up results of the EXCELLA II study. *EuroIntervention*, 2010; 6: 195–205.
671. Verheye S, Ramcharitar S, Grube E et al. Six-month clinical and angiographic results of the STENTYS(R) self-apposing stent in bifurcation lesions. *EuroIntervention*, 2011; 7: 580–587.
672. Verheye S, Agostoni P, Dubois CL et al. 9-month clinical, angiographic, and intravascular ultrasound results of a prospective evaluation of the Axxess self-expanding biolimus A9-eluting stent in coronary bifurcation lesions: the DIVERGE (Drug-Eluting Stent Intervention for Treating Side Branches Effectively) study. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 53: 1031–1039.
673. Buyschaert I, Dubois CL, Dens J et al. Three-year clinical results of the Axxess Biolimus A9 eluting bifurcation stent system: the DIVERGE study. *EuroIntervention*, 2013; 9: 573–581.
674. Dani S, Costa RA, Joshi H et al. First-in-human evaluation of the novel BioMime sirolimus-eluting coronary stent with bioabsorbable polymer for the treatment of single de novo lesions located in native coronary vessels: results from the meriT-1 trial. *EuroIntervention*, 2013; 9: 493–500.
675. Haude M, Lee SW, Worthley SG et al. The REMEDEE trial: a randomized comparison of a combination sirolimus-eluting endothelial

- progenitor cell capture stent with a paclitaxel-eluting stent. *JACC Cardiovasc Interv*, 2013; 6: 334–343.
676. Vranckx P, Serruys PW, Gambhir S et al. Biodegradable-polymer-based, paclitaxel-eluting Infinnium stent: 9-Month clinical and angiographic follow-up results from the SIMPLE II prospective multi-centre registry study. *EuroIntervention*, 2006; 2: 310–317.
 677. Ormiston J, Webster M, Stewart J et al. First-in-Human Evaluation of a Bioabsorbable Polymer-Coated Sirolimus-Eluting Stent: Imaging and Clinical Results of the DESSOLVE I Trial (DES With Sirolimus and a Bioabsorbable Polymer for the Treatment of Patients With De Novo Lesion in the Native Coronary Arteries). *JACC Cardiovasc Interv*, 2013; 6: 1026–1034.
 678. Dani S, Kukreja N, Parikh P et al. Biodegradable-polymer-based, sirolimus-eluting Supralimus stent: 6-month angiographic, 30-month clinical follow-up results from the series I prospective study. *EuroIntervention*, 2008; 4: 59–63.
 679. Seth A, Chandra P, Chouhan NS, Thakkar AS. A first-in-man study of sirolimus-eluting, biodegradable polymer coated cobalt chromium stent in real life patients. *Indian Heart J*, 2012; 64: 547–552.
 680. Meredith IT, Verheye S, Dubois CL et al. Primary endpoint results of the EVOLVE trial: a randomized evaluation of a novel bioabsorbable polymer-coated, everolimus-eluting coronary stent. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 59: 1362–1370.
 681. Carrie D, Berland J, Verheye S et al. A multicenter randomized trial comparing amphilimus- with paclitaxel-eluting stents in de novo native coronary artery lesions. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 59: 1371–1376.
 682. Mehilli J, Kastrati A, Wessely R et al. Randomized trial of a nonpolymer-based rapamycin-eluting stent vs. a polymer-based paclitaxel-eluting stent for the reduction of late lumen loss. *Circulation*, 2006; 113: 273–279.
 683. Byrne RA, Iijima R, Mehilli J et al. Durability of antirestenotic efficacy in drug-eluting stents with and without permanent polymer. *JACC Cardiovasc Interv*, 2009; 2: 291–299.
 684. Garg S, Bourantas C, Serruys PW. New concepts in the design of drug-eluting coronary stents. *Nat Rev Cardiol*, 2013; 10: 248–260.
 685. Ormiston JA, Serruys PW, Regar E et al. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system for patients with single de-novo coronary artery lesions (ABSORB): a prospective open-label trial. *Lancet*, 2008; 371: 899–907.
 686. Serruys PW, Ormiston JA, Onuma Y et al. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system (ABSORB): 2-year outcomes and results from multiple imaging methods. *Lancet*, 2009; 373: 897–910.
 687. Haude M, Erbel R, Erne P et al. Safety and performance of the drug-eluting absorbable metal scaffold (DREAMS) in patients with de-novo coronary lesions: 12 month results of the prospective, multicentre, first-in-man BIOSOLVE-I trial. *Lancet*, 2013; 381: 836–844.
 688. Verheye S, Ormiston JA, Stewart J et al. A Next-Generation Bioreabsorbable Coronary Scaffold System-From Bench to First Clinical Evaluation: Six- and 12-Month Clinical and Multimodality Imaging Results. *JACC Cardiovasc Interv*, 2013; 7: 89–99.
 689. Maier LS, Maack C, Ritter O, Bohm M. Hotline update of clinical trials and registries presented at the German Cardiac Society meeting 2008 (PEPCAD, LokalTax, INH, German ablation registry, German device registry, DES.DE registry, DHR, Reality, SWEETHEART registry, ADMA, GERSHWIN). *Clin Res Cardiol*, 2008; 97: 356–363.
 690. Fischer D, Scheller B, Schafer A et al. Paclitaxel-coated balloon plus bare metal stent vs. sirolimus-eluting stent in de novo lesions: an IVUS study. *EuroIntervention*, 2012; 8: 450–455.
 691. Belkacemi A, Agostoni P, Nathoe HM et al. First results of the DEB-AMI (drug eluting balloon in acute ST-segment elevation myocardial infarction) trial: a multicenter randomized comparison of drug-eluting balloon plus bare-metal stent vs. bare-metal stent vs. drug-eluting stent in primary percutaneous coronary intervention with 6-month angiographic, intravascular, functional, and clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 59: 2327–2337.
 692. Latib A, Colombo A, Castriota F et al. Arandomized multicenter study comparing a paclitaxel drug-eluting balloon with a paclitaxel-eluting stent in small coronary vessels: the BELLO (Balloon Elution and Late Loss Optimization) study. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 60: 2473–2480.
 693. Bondesson P, Lagerqvist B, James SK et al. Comparison of two drug-eluting balloons: a report from the SCAAR registry. *EuroIntervention*, 2012; 8: 444–449.
 694. Stella PR, Belkacemi A, Waksman R et al. The Valentines Trial: results of the first one week worldwide multicentre enrolment trial, evaluating the real world usage of the second generation DIOR-paclitaxel drug-eluting balloon for in-stent restenosis treatment. *EuroIntervention*, 2011; 7: 705–710.
 695. Waksman R, Serra A, Loh JP et al. Drug-coated balloons for de novo coronary lesions: results from the Valentines II trial. *EuroIntervention*, 2013; 9: 613–619.
 696. Gutierrez-Chico JL, van Geuns RJ, Koch KT et al. Paclitaxel-coated balloon in combination with bare metal stent for treatment of de novo coronary lesions: an optical coherence tomography first-in-human randomised trial, balloon first vs. stent first. *EuroIntervention*, 2011; 7: 711–722.
 697. Hehrlein C, Dietz U, Kubica J et al. Twelve-month results of a paclitaxel releasing balloon in patients presenting with in-stent restenosis First-in-Man (PEPPER) trial. *Cardiovasc Revasc Med*, 2013; 13: 260–264.
 698. Abdel-Wahab M, Richardt G, Joachim Buttner H et al. High-speed rotational atherectomy before paclitaxel-eluting stent implantation in complex calcified coronary lesions: the randomized ROTAXUS (Rotational Atherectomy Prior to Taxus Stent Treatment for Complex Native Coronary Artery Disease) trial. *JACC Cardiovasc Interv*, 2013; 6: 10–19.
 699. Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD et al. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement, Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*, 2001; 37: 1478–1492.
 700. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P et al. Reversal of atherosclerosis with aggressive lipid lowering I. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2005; 352: 29–38.
 701. Mintz GS, Garcia-Garcia HM, Nicholls SJ et al. Clinical expert consensus document on standards for acquisition, measurement and reporting of intravascular ultrasound regression/progression studies. *EuroIntervention*, 2011; 6: 1123–1130.
 702. Casella G, Klauss V, Ottani F et al. Impact of intravascular ultrasound-guided stenting on long-term clinical outcome: a meta-analysis of available studies comparing intravascular ultrasound-guided and angiographically guided stenting. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2003; 59: 314–321.
 703. Parise H, Maehara A, Stone GW et al. Meta-analysis of randomized studies comparing intravascular ultrasound vs. angiographic guidance of percutaneous coronary intervention in pre-drug-eluting stent era. *Am J Cardiol*, 2011; 107: 374–382.
 704. Zhang Y, Farooq V, Garcia-Garcia HM et al. Comparison of intravascular ultrasound vs. angiography-guided drug-eluting stent implantation: a meta-analysis of one randomised trial and ten observational studies involving 19,619 patients. *EuroIntervention*, 2012; 8: 855–865.
 705. Park SJ, Kim YH, Park DW et al. Impact of intravascular ultrasound guidance on long-term mortality in stenting for unprotected left main coronary artery stenosis. *Circ Cardiovasc Interv*, 2009; 2: 167–177.
 706. Witzenbichler B, Maehara A, Weisz G et al. Relationship Between Intravascular Ultrasound Guidance and Clinical Outcomes After Drug-Eluting Stents: The Assessment of Dual Antiplatelet Therapy With Drug-Eluting Stents (ADAPT-DES) Study. *Circulation*, 2014; 129: 463–470.
 707. Tearney GJ, Regar E, Akasaka T et al. Consensus standards for acquisition, measurement, and reporting of intravascular optical coherence tomography studies: a report from the International Working Group for Intravascular Optical Coherence Tomography Standardization and Validation. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 59: 1058–1072.
 708. Cassar A, Matsuo Y, Herrmann J et al. Coronary atherosclerosis with vulnerable plaque and complicated lesions in transplant recipients: new insight into cardiac allograft vasculopathy by optical coherence tomography. *Eur Heart J*, 2013; 34: 2610–2617.
 709. Prati F, Guagliumi G, Mintz GS et al. Expert review document part 2: methodology, terminology and clinical applications of optical coherence tomography for the assessment of interventional procedures. *Eur Heart J*, 2012; 33: 2513–2520.

710. Radu MD, Raber L, Heo J et al. Natural history of optical coherence tomography-detected non-flow-limiting edge dissections following drug-eluting stent implantation. *EuroIntervention*, 2014; 9: 1085–1094.
711. Prati F, Di Vito L, Biondi-Zoccai G et al. Angiography alone vs. angiography plus optical coherence tomography to guide decision-making during percutaneous coronary intervention: the Centro per la Lotta contro l'Infarto-Optimisation of Percutaneous Coronary Intervention (CLI-OPCI) study. *EuroIntervention*, 2012; 8: 823–829.
712. Kang SJ, Mintz GS, Akasaka T et al. Optical coherence tomographic analysis of in-stent neoatherosclerosis after drug-eluting stent implantation. *Circulation*, 2011; 123: 2954–2963.
713. Pijls NH, De Bruyne B, Peels 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.
714. Sen S, Escaned J, Malik IS et al. Development and validation of a new adenosine-independent index of stenosis severity from coronary wave-intensity analysis: results of the ADVISE (Adenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 59: 1392–1402.
715. Nakazato R, Park HB, Berman DS et al. Non-invasive Fractional Flow Reserve Derived from CT Angiography (FFRCT) for Coronary Lesions of Intermediate Stenosis Severity: Results from the DeFACTO study. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2013; 6: 881–889.
716. Koo BK, Erglis A, Doh JH et al. Diagnosis of ischemia-causing coronary stenoses by noninvasive fractional flow reserve computed from coronary computed tomographic angiograms. Results from the prospective multicenter DISCOVER-FLOW (Diagnosis of Ischemia-Causing Stenoses Obtained Via Noninvasive Fractional Flow Reserve) study. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 58: 1989–1997.
717. Patel Y, Depta JP, Novak E et al. Long-term outcomes with use of intravascular ultrasound for the treatment of coronary bifurcation lesions. *Am J Cardiol*, 2012; 109: 960–965.
718. Myler RK, Shaw RE, Stertz SH et al. Lesion morphology and coronary angioplasty: current experience and analysis. *J Am Coll Cardiol*, 1992; 19: 1641–1652.
719. Steigen TK, Maeng M, Wiseth R et al. Randomized study on simple vs. complex stenting of coronary artery bifurcation lesions: the Nordic bifurcation study. *Circulation*, 2006; 114: 1955–1961.
720. Latib A, Colombo A. Bifurcation disease: what do we know, what should we do? *JACC Cardiovasc Interv*, 2008; 1: 218–226.
721. Al Suwaidi J, Yeh W, Cohen HA et al. Immediate and one-year outcome in patients with coronary bifurcation lesions in the modern era (NHLBI dynamic registry). *Am J Cardiol*, 2001; 87: 1139–1144.
722. Stinis CT, Hu SP, Price MJ, Teirstein PS. Three-year outcome of drug-eluting stent implantation for coronary artery bifurcation lesions. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2010; 75: 309–314.
723. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*, 2005; 293: 2126–2130.
724. Colombo A, Moses JW, Morice MC et al. Randomized study to evaluate sirolimus-eluting stents implanted at coronary bifurcation lesions. *Circulation*, 2004; 109: 1244–1249.
725. Iakovou I, Ge L, Colombo A. Contemporary stent treatment of coronary bifurcations. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 46: 1446–1455.
726. Maeng M, Holm NR, Erglis A et al. Long-term results after simple vs. complex stenting of coronary artery bifurcation lesions: Nordic Bifurcation Study 5-year follow-up results. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 62: 30–34.
727. Ferenc M, Gick M, Kienzle RP et al. Long-term outcome of percutaneous catheter intervention for de novo coronary bifurcation lesions with drug-eluting stents or bare-metal stents. *Am Heart J*, 2010; 159: 454–461.
728. Hildick-Smith D, de Belder AJ, Cooter N et al. Randomized trial of simple vs. complex drug-eluting stenting for bifurcation lesions: the British Bifurcation Coronary Study: old, new, and evolving strategies. *Circulation*, 2010; 121: 1235–1243.
729. Behan MW, Holm NR, Curzen NP et al. Simple or complex stenting for bifurcation coronary lesions: a patient-level pooled-analysis of the Nordic Bifurcation Study and the British Bifurcation Coronary Study. *Circ Cardiovasc Interv*, 2011; 4: 57–64.
730. Chen SL, Santoso T, Zhang JJ et al. A randomized clinical study comparing double kissing crush with provisional stenting for treatment of coronary bifurcation lesions: results from the DKCRUSH-II (Double Kissing Crush vs. Provisional Stenting Technique for Treatment of Coronary Bifurcation Lesions) trial. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 57: 914–920.
731. Assali AR, Vaknin-Assa H, Lev E et al. Drug eluting stenting in bifurcation coronary lesions long-term results applying a systematic treatment strategy. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2012; 79: 615–622.
732. Song YB, Hahn JY, Song PS et al. Randomized comparison of conservative vs. aggressive strategy for provisional side branch intervention in coronary bifurcation lesions: results from the SMART-STRATEGY (Smart Angioplasty Research Team-Optimal Strategy for Side Branch Intervention in Coronary Bifurcation Lesions) randomized trial. *JACC Cardiovasc Interv*, 2012; 5: 1133–1140.
733. Niemela M, Kervinen K, Erglis A et al. Randomized comparison of final kissing balloon dilatation vs. no final kissing balloon dilatation in patients with coronary bifurcation lesions treated with main vessel stenting: the Nordic-Baltic Bifurcation Study III. *Circulation*, 2011; 123: 79–86.
734. Gwon HC, Hahn JY, Koo BK et al. Final kissing ballooning and long-term clinical outcomes in coronary bifurcation lesions treated with 1-stent technique: results from the COBIS registry. *Heart*, 2012; 98: 225–231.
735. Mylotte D, Meftout B, Moynagh A et al. Unprotected left main stenting in the real world: five-year outcomes of the French Left Main Taxus registry. *EuroIntervention*, 2012; 8: 970–981.
736. Teirstein PS, Price MJ. Left main percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 60: 1605–1613.
737. Chen SL, Zhang Y, Xu B et al. Five-year clinical follow-up of unprotected left main bifurcation lesion stenting: one-stent vs. two-stent techniques vs. double-kissing crush technique. *EuroIntervention*, 2012; 8: 803–814.
738. Di Mario C, Werner GS, Sianos G et al. European perspective in the recanalisation of Chronic Total Occlusions (CTO): consensus document from the EuroCTO Club. *EuroIntervention*, 2007; 3: 30–43.
739. Christofferson RD, Lehmann KG, Martin GV et al. Effect of chronic total coronary occlusion on treatment strategy. *Am J Cardiol*, 2005; 95: 1088–1091.
740. Claessen BE, Dangas GD, Godino C et al. Long-term clinical outcomes of percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions in patients with vs. without diabetes mellitus. *Am J Cardiol*, 2011; 108: 924–931.
741. Mehran R, Claessen BE, Godino C et al. Long-term outcome of percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions. *JACC Cardiovasc Interv*, 2011; 4: 952–961.
742. Jones DA, Weerackody R, Rathod K et al. Successful recanalization of chronic total occlusions is associated with improved long-term survival. *JACC Cardiovasc Interv*, 2012; 5: 380–388.
743. Joyal D, Afzal J, Rinfret S. Effectiveness of recanalization of chronic total occlusions: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J*, 2010; 160: 179–187.
744. Hannan EL, Racz M, Holmes DR et al. Impact of completeness of percutaneous coronary intervention revascularization on long-term outcomes in the stent era. *Circulation*, 2006; 113: 2406–2412.
745. Grantham JA, Jones PG, Cannon L, Spertus JA. Quantifying the early health status benefits of successful chronic total occlusion recanalization: Results from the FlowCardia's Approach to Chronic Total Occlusion Recanalization (FACTOR) Trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2010; 3: 284–290.
746. Werner GS, Hochadel M, Zeymer U et al. Contemporary success and complication rates of percutaneous coronary intervention for chronic total coronary occlusions: results from the ALKK quality control registry of 2006. *EuroIntervention*, 2010; 6: 361–366.
747. Fefer P, Knudtson ML, Cheema AN et al. Current perspectives on coronary chronic total occlusions: the Canadian Multicenter Chronic Total Occlusions Registry. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 59: 991–997.
748. Morino Y, Kimura T, Hayashi Y et al. In-hospital outcomes of contemporary percutaneous coronary intervention in patients with chronic total occlusion insights from the J-CTO Registry (Multicenter CTO Registry in Japan). *JACC Cardiovasc Interv*, 2010; 3: 143–151.
749. Surmely JF, Tsuchikane E, Katoh O et al. New concept for CTO recanalization using controlled antegrade and retrograde sub-intimal tracking: the CART technique. *J Invasive Cardiol*, 2006; 18: 334–338.
750. Sianos G, Barlis P, Di Mario C et al. European experience with the retrograde approach for the recanalisation of coronary artery

- chronić total occlusions. A report on behalf of the euroCTO club. *EuroIntervention*, 2008; 4: 84–92.
751. Colmenarez HJ, Escaned J, Fernandez C et al. Efficacy and safety of drug-eluting stents in chronic total coronary occlusion recanalization: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 1854–1866.
 752. Saeed B, Kandzari DE, Agostoni P et al. Use of drug-eluting stents for chronic total occlusions: a systematic review and meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2011; 77: 315–332.
 753. Van den Branden BJ, Rahel BM, Laarman GJ et al. Five-year clinical outcome after primary stenting of totally occluded native coronary arteries: a randomised comparison of bare metal stent implantation with sirolimus-eluting stent implantation for the treatment of total coronary occlusions (PRISON II study). *EuroIntervention*, 2012; 7: 1189–1196.
 754. Patel MR, Marso SP, Dai D et al. Comparative effectiveness of drug-eluting vs. bare-metal stents in elderly patients undergoing revascularization of chronic total coronary occlusions: results from the National Cardiovascular Data Registry, 2005–2008. *JACC Cardiovasc Interv*, 2012; 5: 1054–1061.
 755. Jokhi P, Curzen N. Percutaneous coronary intervention of ostial lesions. *EuroIntervention*, 2009; 5: 511–514.
 756. Pritchard CL, Mudd JG, Barner HB. Coronary ostial stenosis. *Circulation*, 1975; 52: 46–48.
 757. Thompson R. Isolated coronary ostial stenosis in women. *J Am Coll Cardiol*, 1986; 7: 997–1003.
 758. Miller GA, Honey M, el-Sayed H. Isolated coronary ostial stenosis. *Cathet Cardiovasc Diagn*, 1986; 12: 30–34.
 759. Rissanen V. Occurrence of coronary ostial stenosis in a necropsy series of myocardial infarction, sudden death, and violent death. *Br Heart J*, 1975; 37: 182–191.
 760. Popma JJ, Dick RJ, Haudenschild CC et al. Atherectomy of right coronary ostial stenoses: initial and long-term results, technical features and histologic findings. *Am J Cardiol*, 1991; 67: 431–433.
 761. Koh JS, Koo BK, Kim JH et al. Relationship between fractional flow reserve and angiographic and intravascular ultrasound parameters in ostial lesions: major epicardial vessel vs. side branch ostial lesions. *JACC Cardiovasc Interv*, 2012; 5: 409–415.
 762. Muramatsu T, Tsukahara R, Ho M et al. Efficacy of cutting balloon angioplasty for lesions at the ostium of the coronary arteries. *J Invasive Cardiol*, 1999; 11: 201–206.
 763. Kurbaan AS, Kelly PA, Sigwart U. Cutting balloon angioplasty and stenting for aorto-ostial lesions. *Heart*, 1997; 77: 350–352.
 764. Chung CM, Nakamura S, Tanaka K et al. Comparison of cutting balloon vs. stenting alone in small branch ostial lesions of native coronary arteries. *Circ J*, 2003; 67: 21–25.
 765. Popma JJ, Brogan WC 3rd, Pichard AD et al. Rotational coronary atherectomy of ostial stenoses. *Am J Cardiol*, 1993; 71: 436–438.
 766. Schwartz L, Morsi A. The draw-back stent deployment technique: a strategy for the treatment of coronary branch ostial lesions. *J Invasive Cardiol*, 2002; 14: 66–71.
 767. Szabo S, Abramowitz B, Vaitkus P. New technique of aorto-ostial stent placement. *Am J Cardiol*, 2005; 96: p212H.
 768. Gutierrez-Chico JL, Villanueva-Benito I, Villanueva-Montoto L et al. Szabo technique vs. conventional angiographic placement in bifurcations 010–001 of Medina and in aorto-ostial stenting: angiographic and procedural results. *EuroIntervention*, 2010; 5: 801–808.
 769. Park DW, Hong MK, Suh IW et al. Results and predictors of angiographic restenosis and long-term adverse cardiac events after drug-eluting stent implantation for aorto-ostial coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 2007; 99: 760–765.
 770. Al-Lamee R, Ielasi A, Latib A et al. Comparison of long-term clinical and angiographic outcomes following implantation of bare metal stents and drug-eluting stents in aorto-ostial lesions. *Am J Cardiol*, 2011; 108: 1055–1060.
 771. Iakovou I, Ge L, Michev I et al. Clinical and angiographic outcome after sirolimus-eluting stent implantation in aorto-ostial lesions. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 44: 967–971.
 772. Lee SW, Kim SH, Kim SO et al. Comparative long-term efficacy and safety of drug-eluting stent vs. coronary artery bypass grafting in ostial left main coronary artery disease: analysis of the MAIN-COMPARE registry. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2012; 80: 206–212.
 773. Silber S, Albertsson P, Aviles FF et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The task force for percutaneous coronary interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2005; 26: 804–847.
 774. Patrono C, Andreotti F, Arnesen H et al. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *Eur Heart J*, 2011; 32: 2922–2932.
 775. Patrono C, Rodriguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Eng J Med*, 2005; 353: 2373–2383.
 776. Antiplatelet tc. 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.
 777. Bellemain-Appaix A, O'Connor SA, Silvain J et al. Association of clopidogrel pretreatment with mortality, cardiovascular events, and major bleeding among patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2012; 308: 2507–2516.
 778. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS et al. Standard vs. high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA*, 2011; 305: 1097–1105.
 779. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr. et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation*, 2007; 115: 813–818.
 780. 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: 14–19.
 781. Biondi-Zoccai G, Valgimigli M, Margheri M et al. Assessing the role of eptifibatid in patients with diffuse coronary disease undergoing drug-eluting stenting: the INtegrin plus STenting to Avoid Myocardial Necrosis Trial. *Am Heart J*, 2012; 163: 835.e1–e7.
 782. Kastrati A, Mehilli J, Schuhlen H et al. Antithrombotic Regimen-Rapid Early Action for Coronary Treatment Study I. A clinical trial of abcximab in elective percutaneous coronary intervention after pretreatment with clopidogrel. *N Engl J Med*, 2004; 350: 232–238.
 783. 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.
 784. Kastrati A, Neumann FJ, Mehilli J et al. Bivalirudin vs. unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*, 2008; 359: 688–696.
 785. Ndrepepa G, Schulz S, Keta D et al. Bleeding after percutaneous coronary intervention with Bivalirudin or unfractionated Heparin and one-year mortality. *Am J Cardiol*, 2010; 105: 163–167.
 786. Montalescot G, White HD, Gallo R et al. Enoxaparin vs. unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*, 2006; 355: 1006–1017.
 787. Montalescot G, Gallo R, White HD et al. Enoxaparin vs. unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention 1-year results from the STEEPLE (SafeTy and efficacy of enoxaparin in percutaneous coronary intervention patients, an international randomized evaluation) trial. *JACC Cardiovasc Interv*, 2009; 2: 1083–1091.
 788. Silvain J, Beygui F, Barthélémy O et al. Efficacy and safety of enoxaparin vs. unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2012; 344.
 789. Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V et al. Effectiveness of in-laboratory high-dose clopidogrel loading vs. routine pre-load in patients undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-5 PRELOAD (Antiplatelet therapy for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) randomized trial. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 56: 550–557.
 790. Montalescot G, Sideris G, Meuleman C et al. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt

- Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) trial. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 48: 931–938.
791. Steinhubl SR, Berger S, Mann JT et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. *JAMA*, 2002; 288: 2411–2418.
 792. Widimsky P, Motovska Z, Simek S et al. Clopidogrel pre-treatment in stable angina: for all patients. 6 h before elective coronary angiography or only for angiographically selected patients a few minutes before PCI? A randomized multicentre trial PRAGUE-8. *Eur Heart J*, 2008; 29: 1495–1503.
 793. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy: I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ (Clinical research ed.)*, 1994; 308: 81–106.
 794. Baigent C, Blackwell L, Collins R et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*, 2009; 373: 1849–1860.
 795. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH. 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.
 796. 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.
 797. Muller C, Buttner HJ, Petersen J, Roskamm H. A randomized comparison of clopidogrel and aspirin vs. ticlopidine and aspirin after the placement of coronary-artery stents. *Circulation*, 2000; 101: 590–593.
 798. von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G et al. Absorption, metabolism, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900 mg loading doses of clopidogrel: results of the ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) Trial. *Circulation*, 2005; 112: 2946–2950.
 799. Valgimigli M, Campo G, Monti M et al. Short- vs. long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation*, 2012; 125: 2015–2026.
 800. 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: 1084–1089.
 801. 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: 1665–1671.
 802. Cassese S, Byrne RA, Tada T et al. Clinical impact of extended dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary interventions in the drug-eluting stent era: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*, 2012; 33: 3078–3087.
 803. Gwon HC, Hahn JY, Park KW et al. Six-month vs. 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the Efficacy of Xience/Promus Vs. Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. *Circulation*, 2012; 125: 505–513.
 804. Feres F, Costa RA, Abizaid A et al. Three vs. Twelve Months of Dual Antiplatelet Therapy After Zotarolimus-Eluting Stents: The OPTIMIZE Randomized Trial. *JAMA*, 2013; 310: 2510–2522.
 805. Kim BK, Hong MK, Shin DH et al. A new strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy: the RESET Trial (REal Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). *J Am Coll Cardiol*, 2012; 60: 1340–1348.
 806. Schulz S, Mehilli J, Neumann FJ et al. ISAR-REACT 3A: a study of reduced dose of unfractionated heparin in biomarker negative patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*, 2010; 31: 2482–2491.
 807. Dumaine R, Borentain M, Bertel O et al. Intravenous low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin in percutaneous coronary intervention: quantitative review of randomized trials. *Arch Intern Med*, 2007; 167: 2423–2430.
 808. Mehran R, Pocock SJ, Stone GW et al. Associations of major bleeding and myocardial infarction with the incidence and timing of mortality in patients presenting with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a risk model from the ACUITY trial. *Eur Heart J*, 2009; 30: 1457–1466.
 809. Subherwal S, Bach RG, Chen AY et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation*, 2009; 119: 1873–1882.
 810. Pena A, Collet JP, Hulot JS et al. Can we override clopidogrel resistance? *Circulation*, 2009; 119: 2854–2858.
 811. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA et al. Prasugrel vs. clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med*, 2012; 367: 1297–1309.
 812. Mehta S, Tanguay JF, Eikelboom JW et al. Double-dose vs. standard-dose clopidogrel and high-dose vs. low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet*, 2010; 376: 1233–1243.
 813. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet*, 2002; 359: 189–198.
 814. Kastrati A, Mehilli J, Neumann F-J et al. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA*, 2006; 295: 1531–1538.
 815. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2006; 355: 2203–2216.
 816. Stone GW, Ware JH, Bertrand ME et al. Antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndromes undergoing early invasive management: one-year results from the ACUITY trial. *JAMA*, 2007; 298: 2497–2506.
 817. Kastrati A, Neumann F-J, Schulz S et al. Abciximab and heparin vs. bivalirudin for non-ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2011; 365: 1980–1989.
 818. O'Donoghue M, Antman EM, Braunwald E et al. The efficacy safety of prasugrel with without a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous intervention: a TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38) analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54: 678–685.
 819. Cohen M, Mahaffey KW, Pieper K et al. A subgroup analysis of the impact of prerandomization antithrombin therapy on outcomes in the SYNERGY trial: enoxaparin vs. unfractionated heparin in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 48: 1346–1354.
 820. 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.
 821. Kastrati A, Neumann F-J, Mehilli J et al. Bivalirudin vs. unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*, 2008; 359: 688–696.
 822. Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes I, Yusuf S, Mehta SR et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2006; 354: 1464–1476.
 823. Steg PG, James S, Harrington RA et al. Ticagrelor Vs. Clopidogrel in Patients With ST-Elevation Acute Coronary Syndromes Intended for Reperfusion With Primary Percutaneous Coronary Intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial Subgroup Analysis. *Circulation*, 2010; 122: 2131–2141.
 824. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation*, 1999; 100: 1593–1601.
 825. 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: 527–533.

826. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D et al. Pretreatment with Prasugrel in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*, 2013; 369: 999–1010.
827. Steg PG, Jolly SS, Mehta SR et al. Low-dose vs. standard-dose unfractionated heparin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes treated with fondaparinux: the FUTURE/OASIS-8 randomized trial. *JAMA*, 2010; 304: 1339–1349.
828. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*, 2009; 373: 723–731.
829. Erlinge D, Ten Berg J, Foley D et al. Reduction in platelet reactivity with prasugrel 5 mg in low-body-weight patients is noninferior to prasugrel 10 mg in higher-body-weight patients: results from the FEATHER trial. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 60: 2032–2040.
830. Bellemain-Appaix A, Brieger D, Beygui F et al. New P2Y12 inhibitors vs. clopidogrel in percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 56: 1542–1551.
831. De Luca G, Navarese E, Marino P. Risk profile and benefits from Gp IIb/IIIa inhibitors among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: a meta-regression analysis of randomized trials. *Eur Heart J*, 2009; 30: 2705–2713.
832. 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: 1895–1903.
833. Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G et al. Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment („cooling-off” strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2003; 290: 1593–1599.
834. Herrmann HC, Lu J, Brodie BR et al. Benefit of facilitated percutaneous coronary intervention in high-risk ST-segment elevation myocardial infarction patients presenting to nonpercutaneous coronary intervention hospitals. *JACC Cardiovasc Interv*, 2009; 2: 917–924.
835. Van't Hof AW, Ten Berg J, Heestermaans T et al. Ongoing Tirofiban In Myocardial Infarction Evaluation 2 study g. Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME 2): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*, 2008; 372: 537–546.
836. Ten Berg JM, van 't Hof AW, Dill T et al. Effect of early, prehospital initiation of high bolus dose tirofiban in patients with ST-segment elevation myocardial infarction on short- and long-term clinical outcome. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 2446–2455.
837. Montalescot G. Mechanical reperfusion: treat well, treat on time too. *Lancet*, 2008; 372: 509–510.
838. Stone GW, Maehara A, Witzencbichler B et al. Intracoronary abciximab and aspiration thrombectomy in patients with large anterior myocardial infarction: the INFUSE-AMI randomized trial. *JAMA*, 2012; 307: 1817–1826.
839. Thiele H, Wöhrle J, Hambrecht R et al. Intracoronary vs. intravenous bolus abciximab during primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-elevation myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet*, 2012; 379: 923–931.
840. Stone GW, Witzencbichler B, Guagliumi G et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2008; 358: 2218–2230.
841. Steg PG, van 't Hof AW, Hamm CW et al. Bivalirudin started during emergency transport for primary PCI. *N Engl J Med*, 2013; 369: 2207–2217.
842. Shahzad A, Kemp I, Mars C et al. Unfractionated heparin versus bivalirudin in primary percutaneous coronary intervention (HEAT-PPCI): an open-label, single centre, randomised controlled trial. *Lancet*, 2014. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60924-7.
843. Richardt G. Bavarian Reperfusion Alternatives Evaluation (BRAVE) 4 Trial. *Eur Heart J*, Published online 9 May 2014; doi: 10.1093/eurheartj/ehu182.
844. Collet J-P, Huber K, Cohen M et al. A Direct Comparison of Intravenous Enoxaparin With Unfractionated Heparin in Primary Percutaneous Coronary Intervention (from the ATOLL Trial). *Am J Cardiol*, 2013; 112: 1367–1372.
845. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA*, 2006; 295: 1519–1530.
846. Zeymer U, Arntz HR, Mark B et al. Efficacy and safety of a high loading dose of clopidogrel administered prehospitally to improve primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: the randomized CIPAMI trial. *Clin Res Cardiol*, 2012; 101: 305–312.
847. Koul S, Smith JG, Schersten F et al. Effect of upstream clopidogrel treatment in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*, 2011; 32: 2989–2997.
848. Dorler J, Edlinger M, Alber HF et al. Clopidogrel pre-treatment is associated with reduced in-hospital mortality in primary percutaneous coronary intervention for acute ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2011; 32: 2954–2961.
849. De Luca G, Bellandi F, Huber K et al. Early glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in primary angioplasty-abciximab long-term results (EGYPT-ALT) cooperation: individual patient's data meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*, 2011; 9: 2361–2370.
850. Montalescot G, Zeymer U, Silvain J et al. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Lancet*, 2011; 378: 693–703.
851. 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: 1188–1195.
852. Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW et al. Effect of Platelet Inhibition with Cangrelor during PCI on Ischemic Events. *N Engl J Med*, 2013; 368: 1303–1313.
853. Steg PG, Bhatt DL, Hamm CW et al. Effect of cangrelor on periprocedural outcomes in percutaneous coronary interventions: a pooled analysis of patient-level data. *Lancet*, 2013; 382: 1981–1992.
854. Angiolillo DJ, Firstenberg MS, Price MJ et al. Bridging antiplatelet therapy with cangrelor in patients undergoing cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2012; 307: 265–274.
855. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD et al. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*, 2012; 366: 9–19.
856. Gibson CM, Chakrabarti AK, Mega J et al. Reduction of Stent Thrombosis in Patients With Acute Coronary Syndromes Treated With Rivaroxaban in ATLAS-ACS 2 TIMI 51. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 62: 286–290.
857. Mega JL, Braunwald E, Murphy SA et al. Rivaroxaban in patients stabilized after a ST-segment elevation myocardial infarction: results from the ATLAS ACS-2-TIMI-51 trial (Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome-Thrombolysis In Myocardial Infarction-51). *J Am Coll Cardiol*, 2013; 61: 1853–1859.
858. Alexander JH, Lopes RD, James S et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*, 2011; 365: 699–708.
859. Oldgren J, Budaj A, Granger CB et al. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J*, 2011; 32: 2781–2789.
860. Steg PG, Mehta SR, Jukema JW et al. RUBY-1: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the safety and tolerability of the novel oral factor Xa inhibitor dorexaban (YM150) following acute coronary syndrome. *Eur Heart J*, 2011; 32: 2541–2554.
861. Alexander JH, Becker RC, Bhatt DL et al. Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRaise) trial. *Circulation*, 2009; 119: 2877–2885.
862. Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S et al. Rivaroxaban vs. placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLASACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet*, 2009; 374: 29–38.
863. Ruiz-Nodar JM, Marin F, Hurtado JA et al. Anticoagulant and antiplatelet therapy use in 426 patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and stent implantation implications for bleeding risk and prognosis. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 51: 818–825.

864. Hansen ML, Sørensen R, Clausen MT et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Archives of Internal Medicine*, 2010; 170: 1433–1441.
865. Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH et al. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. *Circulation*, 2012; 126: 1185–1193.
866. Faxon DP, Eikelboom JW, Berger PB et al. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting: a North American perspective: executive summary. *Circulation. Cardiovascular Interventions*, 2011; 4: 522–534.
867. Lip GYH, Huber K, Andreotti F et al. Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting: executive summary: a Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*, 2010; 31: 1311–1318.
868. Sarafoff N, Martischnig A, Wealer J et al. Triple therapy with aspirin, prasugrel, and vitamin K antagonists in patients with drug-eluting stent implantation and an indication for oral anticoagulation. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 61: 2060–2066.
869. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M et al. Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117 762 patient-years of follow-up from randomized trials. *Circulation*, 2012; 125: 2873–2891.
870. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*, 2013; 381: 1107–1115.
871. Park S-J, Park D-W, Kim Y-H et al. Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. *N Engl J Med*, 2010; 362: 1374–1382.
872. Kedhi E, Stone GW, Kereiakes DJ et al. Stent thrombosis: insights on outcomes, predictors and impact of dual antiplatelet therapy interruption from the SPIRIT II, SPIRIT III, SPIRIT IV and COMPARE trials. *EuroIntervention*, 2012; 8: 599–606.
873. Silber S, Kirtane AJ, Belardi JA et al. Lack of association between dual antiplatelet therapy use and stent thrombosis between 1 and 12 months following resolute zotarolimus-eluting stent implantation. *Eur Heart J*, 2014, published online February 7.
874. Agewall S, Cattaneo M, Collet JP et al. Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy. *Eur Heart J*, 2013; 34: 1708–1713, 1713a–1713b.
875. Alexander KP, Chen AY, Roe MT et al. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA*, 2005; 294: 3108–3116.
876. Steg PG, Huber K, Andreotti F et al. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2011; 32: 1854–1864.
877. James S, Budaj A, Aylward P et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation*, 2010; 122: 1056–1067.
878. Sousa-Uva M, Storey R, Huber K et al. Expert position paper on the management of antiplatelet therapy in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Eur Heart J*, 2014; 35: 1510–1514.
879. Ferraris VA, Saha SP, Oestreich JH et al. 2012 update to the Society of Thoracic Surgeons guideline on use of antiplatelet drugs in patients having cardiac and noncardiac operations. *The Annals of Thoracic Surgery*, 2012; 94: 1761–1781.
880. Smith PK, Goodnough LT, Levy JH et al. Mortality benefit with prasugrel in the TRITON-TIMI 38 coronary artery bypass grafting cohort: risk-adjusted retrospective data analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 60: 388–396.
881. Varenhorst C, Alström U, Scirica BM et al. Factors contributing to the lower mortality with ticagrelor compared with clopidogrel in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 60: 1623–1630.
882. Kwak Y-L, Kim J-C, Choi Y-S et al. Clopidogrel responsiveness regardless of the discontinuation date predicts increased blood loss and transfusion requirement after off-pump coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 56: 1994–2002.
883. Mahla E, Suarez TA, Bliden KP et al. Platelet function measurement-based strategy to reduce bleeding and waiting time in clopidogrel-treated patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: the timing based on platelet function strategy to reduce clopidogrel-associated bleeding related to CABG (TARGET-CABG) study. *Circulation. Cardiovascular Interventions*, 2012; 5: 261–269.
884. Savonitto S, D'Urbano M, Caracciolo M et al. Urgent surgery in patients with a recently implanted coronary drug-eluting stent: a phase II study of 'bridging' antiplatelet therapy with tirofiban during temporary withdrawal of clopidogrel. *British Journal of Anaesthesia*, 2010; 104: 285–291.
885. Collet JP, Himbet F, Steg PG. Myocardial infarction after aspirin cessation in stable coronary artery disease patients. *Int J Cardiol*, 2000; 76: 257–258.
886. DeoSV, Dunlay SM, Shah IK et al. Dual anti-platelet therapy after coronary artery bypass grafting: is there any benefit? A systematic review and meta-analysis. *Journal of Cardiac Surgery*, 2013; 28: 109–116.
887. Stone GW, Witzenbichler B, Weisz G et al. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study. *Lancet*, 2013; 382: 614–623.
888. Parodi G, Marcucci R, Valenti R et al. High residual platelet reactivity after clopidogrel loading and long-term cardiovascular events among patients with acute coronary syndromes undergoing PCI. *JAMA*, 2011; 306: 1215–1223.
889. Breet NJ, vanWerkum JW, Bouman HJ et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation (POPular Study). *JAMA*, 2010; 303: 754–762.
890. Aradi D, Storey RF, Komocsi A et al. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*, 2014; 35: 209–215.
891. Trenk D, Stone GW, Gawaz M et al. A Randomized Trial of Prasugrel Vs. Clopidogrel in Patients With High Platelet Reactivity on Clopidogrel After Elective Percutaneous Coronary Intervention With Implantation of Drug-Eluting Stents: Results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) Study. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 59: 2159–2164.
892. Collet J-P, Cuisset T, Rangé G et al. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med*, 2012; 367: 2100–2109.
893. Collet J-P, Hulot J-S, Pena A et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet*, 2009; 373: 309–317.
894. Mega JL, Close SL, Wiviott SD et al. Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis. *Lancet*, 2010; 376: 1312–1319.
895. Mega JL, Simon T, Anderson JL et al. CYP2C19 genetic variants and clinical outcomes with clopidogrel: a collaborative meta-analysis. *Circulation*, 2009; 120: S598-b-9.
896. Trenk D, Hochholzer W, Fromm MF et al. Cytochrome P450 2C19 681G.A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 51: 1925–1934.
897. Roberts JD, Wells GA, Le May MR et al. Point-of-care genetic testing for personalisation of antiplatelet treatment (RAPID GENE): a prospective, randomised, proof-of-concept trial: the RAPID GENE trial. *Lancet*, 2012 ([http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60161-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60161-5)).
898. Silberman S, Neukirch-Stoop C, Steg PG. Rapid desensitization procedure for patients with aspirin hypersensitivity undergoing coronary stenting. *Am J Cardiol*, 2005; 95: 509–510.
899. A randomised, blinded, trial of clopidogrel vs. aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*, 1996; 348: 1329–1339.
900. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2010; 363: 1909–1917.

901. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet*, 2009; 374: 989–997.
902. Birkmeyer JD, Finlayson EV, Birkmeyer CM. Volume standards for high-risk surgical procedures: potential benefits of the Leapfrog initiative. *Surgery*, 2001; 130: 415–422.
903. Post PN, Kuijpers M, Ebels T, Zijlstra F. The relation between volume and outcome of coronary interventions: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*, 2010; 31: 1985–1992.
904. Jones DA, Gallagher S, Rathod K et al. Clinical outcomes after myocardial revascularization according to operator training status: cohort study of 22 697 patients undergoing percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass graft surgery. *Eur Heart J*, 2013; 34: 2887–2895.
905. Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE et al. Surgeon volume and operative mortality in the United States. *N Engl J Med*, 2003; 349: 2117–2127.
906. Puskas JD, Mack MJ, Smith CR. On-pump vs. off-pump CABG. *N Engl J Med*, 2010; 362: v851; author reply: 853–854.
907. Wijns W, Kolh PH. Experience with revascularization procedures does matter: low volume means worse outcome. *Eur Heart J*, 2010; 31: 1954–1957.
908. Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ et al. Is hospital procedure volume a reliable marker of quality for coronary artery bypass surgery? A comparison of risk and propensity adjusted operative and midterm outcomes. *Ann Thorac Surg*, 2005; 79: 1961–1969.
909. Kurlansky PA, Argenziano M, Dunton R et al. Quality, not volume, determines outcome of coronary artery bypass surgery in a university-based community hospital network. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012; 143: 287–293.
910. Auerbach AD, Hilton JF, Maselli J et al. Shop for quality or volume? Volume, quality, and outcomes of coronary artery bypass surgery. *Ann Intern Med*, 2009; 150: 696–704.
911. Hannan EL, Wu C, Walford G et al. Volume-outcome relationships for percutaneous coronary interventions in the stent era. *Circulation*, 2005; 112: 1171–1179.
912. McGrath PD, Wennberg DE, Dickens JD Jr et al. Relation between operator and hospital volume and outcomes following percutaneous coronary interventions in the era of the coronary stent. *JAMA*, 2000; 284: 3139–3144.
913. Nallamothu BK, Wang Y, Magid DJ et al. Relation between hospital specialization with primary percutaneous coronary intervention and clinical outcomes in ST-segment elevation myocardial infarction: National Registry of Myocardial Infarction-4 analysis. *Circulation*, 2006; 113: 222–229.
914. Spaulding C, Morice MC, Lancelin B et al. Is the volume-outcome relations still an issue in the era of PCI with systematic stenting? Results of the greater Paris area PCI registry. *Eur Heart J*, 2006; 27: 1054–1060.
915. 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.
916. HoV. Evolution of the volume-outcome relation for hospitals performing coronary angioplasty. *Circulation*, 2000; 101: 1806–1811.
917. Kastrati A, Neumann FJ, Schomig A. Operator volume and outcome of patients undergoing coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol*, 1998; 32: 970–976.
918. Canto JG, Every NR, Magid DJ et al. The volume of primary angioplasty procedures survival after acute myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Investigators. *N Engl J Med*, 2000; 342: 1573–1580.
919. Zahn R, Gottwik M, Hochadel M et al. Volume-outcome relation for contemporary percutaneous coronary interventions (PCI) in daily clinical practice: is it limited to high-risk patients? Results from the Registry of Percutaneous Coronary Interventions of the Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte (ALKK). *Heart*, 2008; 94: 329–335.
920. Khattab AA, Hamm CW, Senges J et al. Sirolimus-eluting stent treatment at high-volume centers confers lower mortality at 6-month follow-up: results from the prospective multicenter German Cypher Registry. *Circulation*, 2009; 120: 600–606.
921. Kumbhani DJ, Cannon CP, Fonarow GC et al. Association of hospital primary angioplasty volume in ST-segment elevation myocardial infarction with quality and outcomes. *JAMA*, 2009; 302: 2207–2213.
922. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 58: e44–e122.
923. Di Mario C, Di Sciascio G, Dubois-Rande JL et al. Curriculum and syllabus for Interventional Cardiology subspecialty training in Europe. *EuroIntervention*, 2006; 2: 31–36.
924. Hlatky MA, Boothroyd DB, Reitz BA et al. Adoption and effectiveness of internal mammary artery grafting in coronary artery bypass surgery among medicare beneficiaries. *J Am Coll Cardiol*, 2014; 63: 33–39.
925. Perk J, De Backer G, Gohlke H et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*, 2012; 33: 1635–1701.
926. Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*, 2010; 376: 1670–1681.
927. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al. Intensive vs. moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2004; 350: 1495–1504.
928. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*, 2005; 352: 1425–1435.
929. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med*, 1992; 327: 669–677.
930. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med*, 1991; 325: 293–302.
931. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*, 2003; 349: 1893–1906.
932. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-convertingenzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*, 2003; 362: 772–776.
933. Yusuf S, Teo KK, Pogue J et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*, 2008; 358: 1547–1559.
934. Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*, 2000; 342: 145–153.
935. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebocontrolled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*, 2003; 362: 782–788.
936. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA*, 2003; 290: 86–97.
937. Iestra JA, Kromhout D, van der Schouw YT et al. Effect size estimates of lifestyle and dietary changes on all-cause mortality in coronary artery disease patients: a systematic review. *Circulation*, 2005; 112: 924–934.
938. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*, 2004; 116: 682–692.
939. Taylor RS, Unal B, Critchley JA, Capewell S. Mortality reductions in patients receiving exercise-based cardiac rehabilitation: how much

- can be attributed to cardiovascular risk factor improvements? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2006; 13: 369–374.
940. Hammill BG, Curtis LH, Schulman KA, Whellan DJ. Relationship between cardiac rehabilitation and long-term risks of death and myocardial infarction among elderly Medicare beneficiaries. *Circulation*, 2010; 121: 63–70.
941. Clark AM, Hartling L, Vandermeer B, McAlister FA. Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med*, 2005; 143: 659–672.
942. Heran BS, Chen JM, Ebrahim S et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011: CD001800.
943. Janssen V, De Gucht V, Dusseldorp E, Maes S. Lifestyle modification programmes for patients with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol*, 2013; 20: 620–640.
944. Zhang Y, Zhang X, Liu L, Zanchetti A. Is a systolic blood pressure target ≥ 140 mmHg indicated in all hypertensives? Subgroup analyses of findings from the randomized FEVER trial. *Eur Heart J*, 2011; 32: 1500–1508.
945. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet*, 2004; 364: 849–857.
946. Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens*, 2009; 27: 923–934.
947. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*, 1998; 351: 1755–1762.
948. Froelicher VF, Lehmann KG, Thomas R et al. The electrocardiographic exercise test in a population with reduced workup bias: diagnostic performance, computerized interpretation, and multi-variable prediction. Veterans Affairs Cooperative Study in Health Services #016 (QUEXTA) Study Group. *Quantitative Exercise Testing and Angiography*. *Ann Intern Med*, 1998; 128: 965–974.
949. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*, 1993; 329: 977–986.
950. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*, 1998; 352: 837–853.
951. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*, 1999; 353: 9–13.
952. Packer M, Coats AJ, Fowler MB et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*, 2001; 344: 1651–1658.
953. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*, 1999; 353: 2001–2007.
954. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*, 2005; 26: 215–225.
955. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*, 1999; 341: 709–717.
956. Zannad F, McMurray JJ, Krum H et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*, 2011; 364: 11–21.
957. Pitt B, Remme W, Zannad F et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2003; 348: 1309–1321.
958. Swedberg K, Komajda M, Bohm M et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*, 2010; 376: 875–885.
959. Fox K, Komajda M, Ford I et al. Effect of ivabradine in patients with left ventricular systolic dysfunction: a pooled analysis of individual patient data from the BEAUTIFUL and SHIFT trials. *Eur Heart J*, 2013; 34: 2263–2270.
960. Saito S, Valdes-Chavarri M, Richardt G et al. A randomized, prospective, Intercontinental evaluation of a bioresorbable polymer sirolimus-eluting coronary stent system: the CENTURY II (Clinical Evaluation of New Terumo Drug-Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients with Coronary Artery Disease) trial. *Eur Heart J*, 2014; 35: 2021–2031.
961. Pilgrim T, Heg D, Roffi M et al. Ultrathin strut biodegradable polymer sirolimus-eluting stent versus durable polymer everolimus-eluting stent for percutaneous coronary intervention (BIOSCIENCE): a randomised, single-blind, noninferiority trial. *Lancet*, 2014. doi 10.1016/S0140-6736(14)61038-2.

Piśmiennictwo — dodatek internetowy

1. Biancari F, Vasques F, Mikkola R et al. Validation of Euro-SCORE II in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg*, 2012; 93: 1930–1935.
2. Kirmani BH, Mazhar K, Fabri BM, Pullan DM. Comparison of the EuroSCORE II and Society of Thoracic Surgeons 2008 risk tools. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2013; 44: 999–1005; discussion 1005.
3. Kunt AG, Kurtcepe M, Hidiroglu M et al. Comparison of original EuroSCORE, EuroSCORE II and STS risk models in a Turkish cardiac surgical cohort. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2013; 16: 625–629.
4. Spiliopoulos K, Bagiatis V, Deutsch O et al. Performance of EuroSCORE II compared to EuroSCORE I in predicting operative and mid-term mortality of patients from a single center after combined coronary artery bypass grafting and aortic valve replacement. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2014; 62: 103–111.
5. Wang TK, Li AY, Ramanathan T et al. Comparison of four risk scores for contemporary isolated coronary artery bypass grafting. *Heart Lung Circ* 2013. *Heart Lung Circ*, 2014; 23: 469–474.
6. Chalmers J, Pullan M, Fabri B et al. Validation of EuroSCORE II in a modern cohort of patients undergoing cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2013; 43: 688–694.
7. Carnero-Alcazar M, Silva Guisasola JA, Reguillo Lacruz FJ et al. Validation of EuroSCORE II on a single-centre 3800 patient cohort. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2013; 16: 293–300.
8. Osnabrugge RL, Speir AM, Head SJ et al. Performance of EuroSCORE II in a large US database: implications for transcatheter aortic valve implantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; doi:10.1093/ejcts/ezu033. Published online ahead of print 26 February 2014.
9. Schroeder S, Achenbach S, Bengel F et al. Working Group Nuclear C, Cardiac CT, European Society of C, European Council of Nuclear C. Cardiac computed tomography: indications, applications, limitations, and training requirements: report of a Writing Group deployed by the Working Group Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology and the European Council of Nuclear Cardiology. *Eur Heart J*, 2008; 29: 531–556.
10. Meijboom WB, Meijs MF, Schuijff JD et al. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 52: 2135–2144.
11. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG et al. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 52: 1724–1732.
12. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M et al. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med*, 2008; 359: 2324–2336.
13. Sarno G, Decraemer I, Vanhoenacker PK et al. On the inappropriateness of noninvasive multidetector computed tomography coronary angiography to trigger coronary revascularization: a comparison with invasive angiography. *JACC Cardiovasc Interv*, 2009; 2: 550–557.
14. Hulten E, Villines TC, Cheezum MK et al. Usefulness of coronary computed tomography angiography to predict mortality and myo-

- cardial infarction among Caucasian, African and East Asian ethnicities (from the CONFIRM [Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter] Registry). *Am J Cardiol*, 2013; 111: 479–485.
15. Hoffmann U, Truong QA, Schoenfeld DA et al. Coronary CT angiography versus standard evaluation in acute chest pain. *N Engl J Med*, 2012; 367: 299–308.
 16. Linde JJ, Kofoed KF, Sogaard M et al. Cardiac computed tomography guided treatment strategy in patients with recent acute-onset chest pain: Results from the randomised, controlled trial: CARDiac cT in the treatment of acute CHest pain (CATCH). *Int J Cardiol*, 2013; 168: 5257–5262.
 17. Ayaram D, Bellolio MF, Murad MH et al. Triple rule-out computed tomographic angiography for chest pain: a diagnostic systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med*, 2013; 20: 861–871.
 18. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S et al. Guidelines ESC/ACC. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2011; 32: 2999–3054.
 19. Steg PG, James SK, Atar D et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*, 2012; 33: 2569–2619.
 20. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*, 2009; 360: 213–224.
 21. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2013; 34: 2949–3003.
 22. Elhendy A, Shub C, McCully RB et al. Exercise echocardiography for the prognostic stratification of patients with low pre-test probability of coronary artery disease. *Am J Med*, 2001; 111: 18–23.
 23. Elhendy A, Mahoney DW, Burger KN et al. Prognostic value of exercise echocardiography in patients with classic angina pectoris. *Am J Cardiol*, 2004; 94: 559–563.
 24. Sicari R, Paganini E, Venneri L et al. Echo Persantine International Cooperative Study G. Echo Dobutamine International Cooperative Study G. Stress echo results predict mortality: a large-scale multicenter prospective international study. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 41: 589–595.
 25. Giri S, Shaw LJ, Murthy DR et al. Impact of diabetes on the risk stratification using stress single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging in patients with symptoms suggestive of coronary artery disease. *Circulation*, 2002; 105: 32–40.
 26. Mc Ardle BA, Dowsley TF, de Kemp RA et al. Does rubidium-82 PET have superior accuracy to SPECT perfusion imaging for the diagnosis of obstructive coronary disease? A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 60: 1828–1837.
 27. Schuijff JD, Wijns W, Jukema JW et al. A comparative regional analysis of coronary atherosclerosis and calcium score on multislice CT versus myocardial perfusion on SPECT. *J Nucl Med*, 2006; 47: 1749–1755.
 28. Nandalur KR, Dwamena BA, Choudhri AF et al. Diagnostic performance of stress cardiac magnetic resonance imaging in the detection of coronary artery disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 50: 1343–1353.
 29. Schwitler J, Wacker CM, van Rossum AC et al. MR-IMPACT: comparison of perfusion-cardiac magnetic resonance with single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease in a multi-centre, multivendor, randomized trial. *Eur Heart J*, 2008; 29: 480–489.
 30. Schwitler J, Wacker CM, Wilke N et al. MR-IMPACT II: Magnetic Resonance Imaging for Myocardial Perfusion Assessment in Coronary artery disease Trial: perfusion-cardiac magnetic resonance vs. single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease: a comparative multi-centre, multivendor trial. *Eur Heart J*, 2013; 34: 775–781.
 31. Jahnke C, Nagel E, Gebker R et al. Prognostic value of cardiac magnetic resonance stress tests: adenosine stress perfusion and dobutamine stress wall motion imaging. *Circulation*, 2007; 115: 1769–1776.
 32. Korosoglou G, Elhmidy Y, Steen H et al. Prognostic value of high-dose dobutamine stress magnetic resonance imaging in 1,493 consecutive patients: assessment of myocardial wall motion and perfusion. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 56: 1225–1234.
 33. Nakazato R, Park HB, Berman DS et al. Non-invasive Fractional Flow Reserve Derived from CT Angiography (FFRCT) for Coronary Lesions of Intermediate Stenosis Severity: Results from the DeFACTO study. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2013; 6: 881–889.
 34. Bateman TM, Heller GV, McGhie AI et al. Diagnostic accuracy of rest/stress ECG-gated Rb-82 myocardial perfusion PET: comparison with ECG-gated Tc-99m sestamibi SPECT. *J Nucl Cardiol*, 2006; 13: 24–33.
 35. Parker MW, Iskandar A, Limone B et al. Diagnostic accuracy of cardiac positron emission tomography versus single photon emission computed tomography for coronary artery disease: a bivariate meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2012; 5: 700–707.
 36. Dorbala S, Di Carli MF, Beanlands RS et al. Prognostic value of stress myocardial perfusion positron emission tomography: results from a multicenter observational registry. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 61: 176–184.
 37. Murthy VL, Naya M, Foster CR et al. Association between coronary vascular dysfunction and cardiac mortality in patients with and without diabetes mellitus. *Circulation*, 2012; 126: 1858–1868.
 38. Kajander S, Joutsiniemi E, Saraste M et al. Cardiac positron emission tomography/computed tomography imaging accurately detects anatomically and functionally significant coronary artery disease. *Circulation*, 2010; 122: 603–613.
 39. Pazhenkottil AP, Nkoulou RN, Ghadri JR et al. Impact of cardiac hybrid single-photon emission computed tomography/computed tomography imaging on choice of treatment strategy in coronary artery disease. *Eur Heart J*, 2011; 32: 2824–2829.
 40. Danad I, Rajmakers PG, Appelman YE et al. Hybrid imaging using quantitative H215O PET and CT-based coronary angiography for the detection of coronary artery disease. *J Nucl Med*, 2013; 54: 55–63.
 41. Schaap J, de Groot JA, Nieman K et al. Hybrid myocardial perfusion SPECT/CT coronary angiography and invasive coronary angiography in patients with stable angina pectoris lead to similar treatment decisions. *Heart*, 2013; 99: 188–194.
 42. Fiechter M, Ghadri JR, Wolfrum M et al. Downstream resource utilization following hybrid cardiac imaging with an integrated cadmium-zinc-telluride/64-slice CT device. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2012; 39: 430–436.
 43. van Werkhoven JM, Heijenbrok MW, Schuijff JD et al. Combined non-invasive anatomical and functional assessment with MSCT and MRI for the detection of significant coronary artery disease in patients with an intermediate pre-test likelihood. *Heart*, 2010; 96: 425–431.
 44. Pazhenkottil AP, Nkoulou RN, Ghadri JR et al. Prognostic value of cardiac hybrid imaging integrating single-photon emission computed tomography with coronary computed tomography angiography. *Eur Heart J*, 2011; 32: 1465–1471.
 45. Ghadri JR, Fiechter M, Fuchs TA et al. Registry for the Evaluation of the PROgnostic value of a novel integrated imaging approach combining Single Photon Emission Computed Tomography with coronary calcification imaging (REPROSPECT). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2013; 14: 374–380.
 46. Spertus JA, Salisbury AC, Jones PG et al. Predictors of quality-of-life benefit after percutaneous coronary intervention. *Circulation*, 2004; 110: 3789–3794.
 47. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. RITA-2 trial participants. *Lancet*, 1997; 350: 461–468.
 48. Trial of invasive versus medical therapy in elderly patients with chronic symptomatic coronary-artery disease (TIME): a randomised trial. *Lancet*, 2001; 358: 951–957.
 49. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*, 2007; 356: 1503–1516.
 50. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med*, 2012; 367: 991–1001.
 51. Erne P, Schoenenberger AW, Burckhardt D et al. Effects of percutaneous coronary interventions in silent ischaemia after myocardial

- infarction: the SWISSI II randomized controlled trial. *JAMA*, 2007; 297: 1985–1991.
52. Frye RL, August P, Brooks MM et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2009; 360: 2503–2515.
 53. Hueb W, Lopes N, Gersh BJ et al. Ten-year follow-up survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multi-vessel coronary artery disease. *Circulation*, 2010; 122: 949–957.
 54. Weintraub WS, Spertus JA, Kolm P et al. Effect of PCI on quality of life in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*, 2008; 359: 677–687.
 55. Wijeyesundera HC, Nallamothu BK, Krumholz HM et al. Meta-analysis: effects of percutaneous coronary intervention versus medical therapy on angina relief. *Ann Intern Med*, 2010; 152: 370–379.
 56. Pursnani S, Korley F, Gopaul R et al. Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy in stable coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Circ Cardiovasc Interv*, 2012; 5: 476–490.
 57. 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: 10–16.
 58. Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC et al. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 42: 1161–1170.
 59. Pitt B, Waters D, Brown WV, van Boven AJ 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: 70–76.
 60. Pfisterer M, Buser P, Osswald S et al. Outcome of elderly patients with chronic symptomatic coronary artery disease with an invasive vs optimized medical treatment strategy: one-year results of the randomized TIME trial. *JAMA*, 2003; 289: 1117–1123.
 61. Hueb W, Soares PR, Gersh BJ et al. The medicine, angioplasty, or surgery study (MASS-II): a randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multi-vessel coronary artery disease: one-year results. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 43: 1743–1751.
 62. Sajadieh A, Nielsen OW, Rasmussen V et al. Prevalence and prognostic significance of daily-life silent myocardial ischaemia in middle-aged and elderly subjects with no apparent heart disease. *Eur Heart J*, 2005; 26: 1402–1409.
 63. Hachamovitch R, Rozanski A, Shaw LJ et al. Impact of ischaemia and scar on the therapeutic benefit derived from myocardial revascularization vs. medical therapy among patients undergoing stress-rest myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J*, 2011; 32: 1012–1024.
 64. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischaemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation*, 2008; 117: 1283–1291.
 65. Kay J, Dorbala S, Goyal A et al. Influence of Gender on Risk Stratification with Stress Myocardial Perfusion Rb-82 Positron Emission Tomography: Results from the PET Prognosis Multicenter Registry. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 62: 1866–1876.
 66. Stergiopoulos K, Boden WE, Hartigan P et al. Percutaneous coronary intervention outcomes in patients with stable obstructive coronary artery disease and myocardial ischaemia: a collaborative meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *JAMA Intern Med*, 2014; 174: 232–240.
 67. Min JK, Dunning A, Lin FY et al. Age- and sex-related differences in all-cause mortality risk based on coronary computed tomography angiography findings results from the International Multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry) of 23,854 patients without known coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 58: 849–860.
 68. Min JK, Shaw LJ, Devereux RB et al. Prognostic value of multidetector coronary computed tomographic angiography for prediction of all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 50: 1161–1170.
 69. Califf RM, Armstrong PW, Carver JR et al. 27th Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task Force 5. Stratification of patients into high, medium and low risk subgroups for purposes of risk factor management. *J Am Coll Cardiol*, 1996; 27: 1007–1019.
 70. Dzavik V, Ghali WA, Norris C et al. Long-term survival in 11,661 patients with multi-vessel coronary artery disease in the era of stenting: a report from the Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease (APPROACH) Investigators. *Am Heart J*, 2001; 142: 119–126.
 71. Holmes DR Jr., Davis KB, Mock MB et al. The effect of medical and surgical treatment on subsequent sudden cardiac death in patients with coronary artery disease: a report from the Coronary Artery Surgery Study. *Circulation*, 1986; 73: 1254–1263.
 72. Min JK, Berman DS, Dunning A et al. All-cause mortality benefit of coronary revascularization vs. medical therapy in patients without known coronary artery disease undergoing coronary computed tomographic angiography: results from CONFIRM (CORonary CT Angiography Evaluation For Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry). *Eur Heart J*, 2012; 33: 3088–3097.
 73. Smith PK, Califf RM, Tuttle RH et al. Selection of surgical or percutaneous coronary intervention provides differential longevity benefit. *Ann Thorac Surg*, 2006; 82: 1420–1428; discussion 1428–1429.
 74. Gershlick AH, Banning AP, Myat A et al. Reperfusion therapy for STEMI: is there still a role for thrombolysis in the era of primary percutaneous coronary intervention? *Lancet*, 2013; 382: 624–632.
 75. Muntner P, He J, Hamm L et al. Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States. *J Am Soc Nephrol*, 2002; 13: 745–753.
 76. Fox CS, Muntner P, Chen AY et al. Use of evidence-based therapies in short-term outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with chronic kidney disease: a report from the National Cardiovascular Data Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network registry. *Circulation*, 2010; 121: 357–365.
 77. Yan LQ, Guo LJ, Zhang FC, Gao W. The relationship between kidney function and angiographically-derived SYNTAX score. *Can J Cardiol*, 2011; 7: 768–772.
 78. Ashrith G, Lee VV, Elayda MA et al. Short- and long-term outcomes of coronary artery bypass grafting or drug-eluting stent implantation for multi-vessel coronary artery disease in patients with chronic kidney disease. *Am J Cardiol*, 2010; 106: 348–353.
 79. Al Suwaidi J, Reddan DN, Williams K et al. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*, 2002; 106: 974–980.
 80. Shlipak MG, Heidenreich PA, Noguchi H et al. Association of renal insufficiency with treatment and outcomes after myocardial infarction in elderly patients. *Ann Intern Med*, 2002; 137: 555–562.
 81. Chertow GM, Normand SL, McNeil BJ. "Renalism": inappropriately low rates of coronary angiography in elderly individuals with renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol*, 2004; 15: 2462–2468.
 82. James S, Budaj A, Aylward P et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation*, 2010; 122: 1056–1067.
 83. Liu JY, Birkmeyer NJ, Sanders JH et al. Risks of morbidity and mortality in dialysis patients undergoing coronary artery bypass surgery. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Circulation*, 2000; 102: 2973–2977.
 84. Lemos PA, Arampatzis CA, Hoyer A et al. Impact of baseline renal function on mortality after percutaneous coronary intervention with sirolimus-eluting stents or bare metal stents. *Am J Cardiol*, 2005; 95: 167–172.
 85. Dacey LJ, Liu JY, Braxton JH et al. Long-term survival of dialysis patients after coronary bypass grafting. *Ann Thorac Surg*, 2002; 74: 458–462; discussion 462–463.
 86. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*, 2002; 39 (2 suppl. 1): S1–S266.
 87. Farkouh ME, Boden WE, Bittner V et al. Risk factor control for coronary artery disease secondary prevention in large randomized trials. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 61: 1607–1615.
 88. Hammill BG, Curtis LH, Schulman KA, Whellan DJ. Relationship between cardiac rehabilitation and long-term risks of death and myocardial infarction among elderly Medicare beneficiaries. *Circulation*, 2010; 121: 63–70.

89. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*, 2004; 116: 682–692.
90. Taylor RS, Unal B, Critchley JA, Capewell S. Mortality reductions in patients receiving exercise-based cardiac rehabilitation: how much can be attributed to cardiovascular risk factor improvements? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2006; 13: 369–374.
91. Perk J, DeBacker G, Gohlke H et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*, 2012; 33: 1635–1701.
92. Corra U, Piepoli MF, Carre F et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: physical activity counselling and exercise training: key components of the position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur Heart J*, 2010; 31: 1967–1974.
93. Smith SC Jr., Allen J, Blair SN et al. AHA/ACC Guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation*, 2006; 113: 2363–2372.
94. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*, 2011; 124: e574–e651.
95. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischaemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*, 2012; 126: e354–e471.
96. Bluemke DA, Achenbach S, Budoff M et al. Noninvasive coronary artery imaging: magnetic resonance angiography and multidetector computed tomography angiography: a scientific statement from the American Heart Association committee on cardiovascular imaging and intervention of the council on cardiovascular radiology and intervention, and the councils on clinical cardiology and cardiovascular disease in the young. *Circulation*, 2008; 118: 586–606.