

Rozważania dotyczące wyboru między pomostowaniem tętnic wieńcowych a przezskórną interwencją wieńcową jako strategiami rewaskularyzacji mięśnia sercowego u pacjentów ze stabilną wielonaczyniową chorobą wieńcową: artykuł towarzyszący autorstwa Grupy Roboczej, która opracowała wytyczne ESC/EACTS dotyczące rewaskularyzacji mięśnia sercowego (2018)

Stephan Windecker^{1*}, Franz-Josef Neumann², Peter Jüni³, Miguel Sousa-Uva^{4, 5}, Volkmar Falk^{6, 7}

¹Department of Cardiology, Swiss Cardiovascular Center, Inselspital, Bern University Hospital University of Bern, Freiburgstrasse, 3006 Bern, Switzerland; ²Department of Cardiology and Angiology II, University Heart Center Freiburg-Bad Krozingen, Südring 15, 79189 Bad Krozingen, Germany; ³Department of Medicine and Institute of Health Policy, Management and Evaluation, Applied Health Research Centre, Li Ka Shing Knowledge Institute of St. Michael's Hospital, University of Toronto, 30 Bond St, ON M5B 1W8, Toronto, Canada; ⁴Department of Cardiac Surgery, Hospital Santa Cruz, Av. Prof. Dr. Reinaldo dos Santos 2790–134, Carnaxide, Portugal; ⁵Cardiovascular R&D Unit, Department of Cardiothoracic Surgery, Porto University, Porto, Portugal; ⁶Department of Cardiothoracic and Vascular Surgery, German Heart Center, Augustenburger Platz 1, Berlin, D-13353, Germany; and ⁷Department of Cardiovascular Surgery, Charite Berlin, Chariteplatz 1, D-10117 Berlin, Germany

Wytyczne ESC/EACTS z 2018 roku dotyczące rewaskularyzacji mięśnia sercowego odzwierciedlają wspólne wysiłki Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) i Europejskiego Stowarzyszenia Chirurgii Serca i Klatki Piersiowej (EACTS, *European Association for Cardio-Thoracic Surgery*) w celu opracowania aktualnych zaleceń, które będą zarówno oparte na dowodach z badań naukowych, jak i użyteczne z perspektywy klinicznej. Mimo że dziedzina rewaskularyzacji mięśnia sercowego jest jedną z najlepiej zbadanych w medycynie pod względem technicznych interwencji terapeutycznych, ponieważ przeprowadzono ponad 20 badań klinicznych z randomizacją (RCT) służących porównaniu pomostowania tętnic wieńcowych (CABG) z przezskórnymi

interwencjami wieńcowymi (PCI), do których włączono około 15 000 pacjentów, to pewne zagadnienia pozostają kontrowersyjne ze względu na to, że dotychczas uzyskane dane są niedoskonałe lub niepełne. Jedną z głównych dyskutowanych kwestii dotyczy wyboru strategii rewaskularyzacji w klinicznie istotnych podgrupach pacjentów.

Właściwy wybór leczenia u pacjentów z chorobą pnia lewej tętnicy wieńcowej (LMSD) i wielonaczyniową chorobą wieńcową (CAD), u których szacowane ryzyko chirurgiczne jest niskie, pozostaje złożonym procesem decyzyjnym. Najlepiej, by takie decyzje podejmowała lokalna kardiogrupa z uwzględnieniem ryzyka operacyjnego obliczonego z wykorzystaniem uznanych skal ryzyka, złożoności CAD,

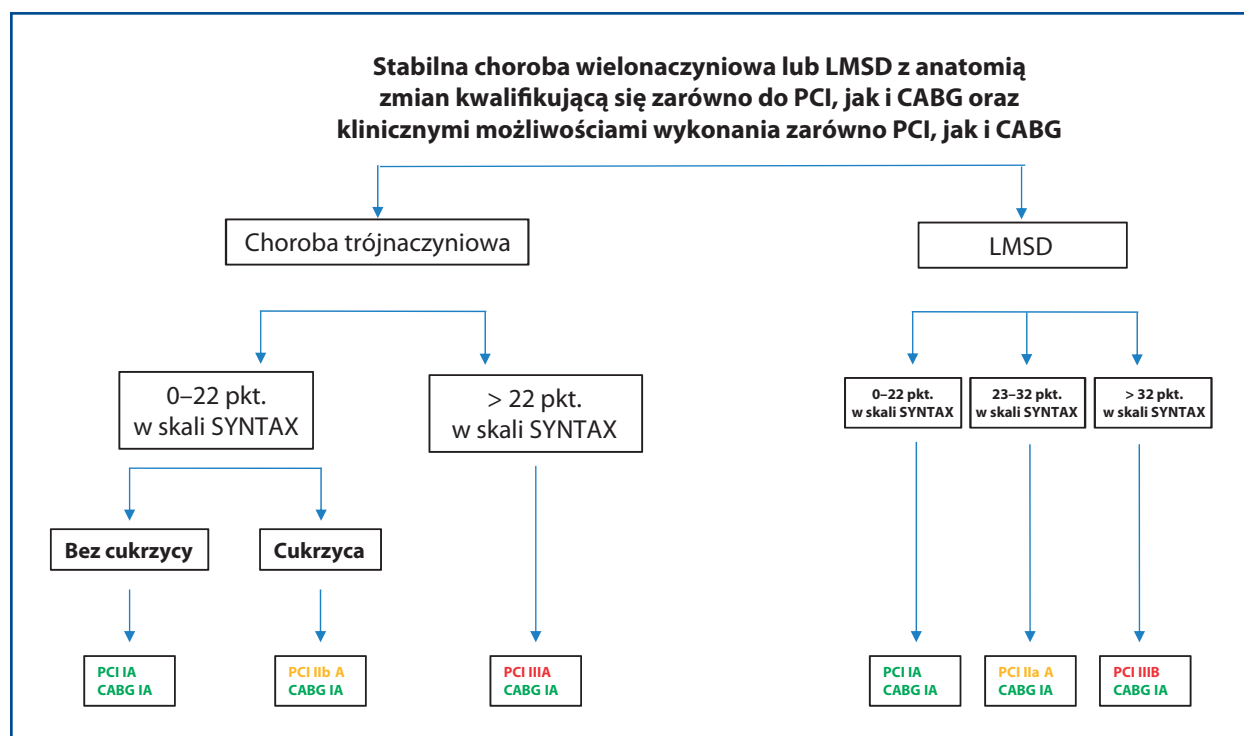
***Adres do korespondencji:**

tel.: +41 31 632 4497, faks: +41 31 632 4771, e-mail: stephan.windecker@insel.ch

Opublikowane w imieniu *European Society of Cardiology*. Wszystkie prawa zastrzeżone. © Autorzy 2018.

Prośby o zezwolenia prosimy kierować na adres e-mail: journals.permissions@oup.com

Otrzymano: 3.07.2018 r., otrzymano w wersji poprawionej: 23.07.2018 r., decyzja redakcji: 8.08.2018 r., zaakceptowano: 9.08.2018 r.



Rycina podsumowująca. Algorytm ułatwiający wybór metody rewaskularyzacji w głównych podgrupach pacjentów z chorobą wielonaczyniową lub chorobą pnia lewej tętnicy wieńcowej (LMSD). Klasy zaleceń odpowiadają wytycznym *European Society of Cardiology/European Association for Cardio-Thoracic Surgery (ESC/EACTS)* z 2018 roku dotyczącym rewaskularyzacji mięśnia sercowego; CABG — pomostowanie tętnic wieńcowych; PCI — przeszkońska interwencja wieńcowa; SYNTAX — *Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery*

czynników wewnątrz- i pozasercowych, które mogą przemawiać za wyborem konkretnej metody rewaskularyzacji, a także lokalnych kompetencji. W wytycznych ESC/EACTS z 2018 roku dotyczących rewaskularyzacji mięśnia sercowego zalecono wykorzystywanie skal STS (klasa I B) lub EuroSCORE II (klasa IIb B) do szacowania śmiertelności wewnątrzszpitalnej związanej z CABG [1–3] i obliczania wyniku w skali *Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery* (SYNTAX) (klasa I B) w celu oceny anatomicznej złożoności zmian w tętnicach wieńcowych oraz długoterminowego ryzyka umieralności i chorobowości po PCI [4–9]. Położono także nacisk na uzyskanie pełnej rewaskularyzacji (klasa IIa B), kiedy rozważa się możliwości rewaskularyzacji [10–13]. Ponieważ nie ma akceptowanej wartości progowej definiującej małą śmiertelność chirurgiczną, to w wytycznych ESC/EACTS z 2018 roku zalecono indywidualne podejmowanie decyzji i odniesiono się do oszacowanego ryzyka w głównych próbach klinicznych, w których porównywano PCI i CABG. Tabelę z tymi wartościami ryzyka zamieszczono w punkcie 5.3.1.1 wytycznych [14].

Stratyfikację zaleceń dotyczących wyboru między CABG a PCI u pacjentów ze stabilną wielonaczyniową CAD zależnie od złożoności anatomicznej definiowanej na podstawie kategorii wyniku w skali SYNTAX oraz obecności cukrzycy i LMSD

wprowadzono w wytycznych ESC/EACTS z 2010 roku dotyczących rewaskularyzacji mięśnia sercowego [15] oraz utrzymano ją w wytycznych z 2014 roku [16]. Należy zauważyć, że w wytycznych *American College of Cardiology (ACC) Foundation, American Heart Association (AHA)* oraz *Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (ACCF/AHA/SCAI)* z 2011 roku [17] dotyczących PCI oraz stanowisku *American College of Cardiology, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography* i *Society of Thoracic Surgeons (ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS)* z 2017 roku [18] dotyczącym kryteriów właściwego wykorzystywania metod rewaskularyzacji u pacjentów ze stabilną CAD przyjęto te same kryteria stratyfikacji decyzji o wyborze CABG lub PCI. W tym artykule dokonano przeglądu danych stanowiących uzasadnienie tego schematu stratyfikacji oraz nowych dowodów przemawiających za tym schematem (rycina podsumowująca). Wskazano również na brak akceptowanych alternatywnych systemów stratyfikacji, ponieważ żadnego z nich nie oceniano w prospektywnych badaniach. Niniejszy artykuł jest artykułem towarzyszącym wytycznym ESC/EACTS z 2018 roku dotyczącym rewaskularyzacji mięśnia

sercowego, w którym rozszerzono informacje podane w rozdziale dotyczącym rewaskularyzacji w stabilnej CAD [14].

ANATOMICZNA ZŁOŻONOŚĆ WIELONACZYNIOWEJ CHOROBY WIEŃCOWEJ A SKALA SYNTAX

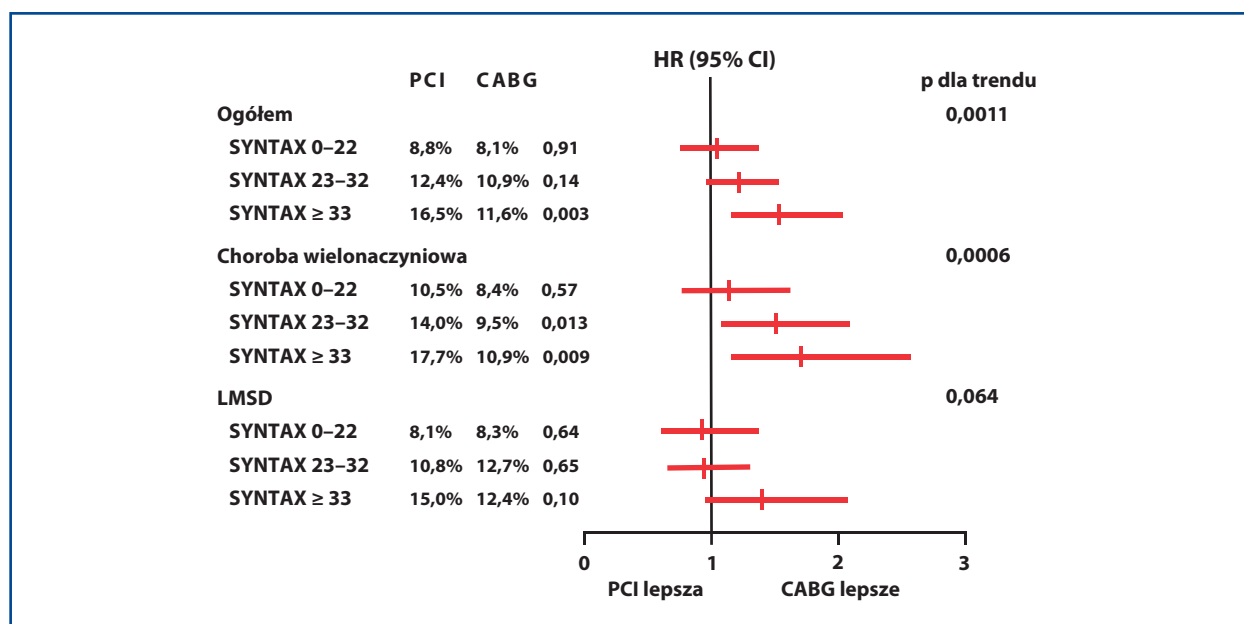
Wiele danych z badań obserwacyjnych z grupą kontrolną wskazuje, że rozległość zmian w tętnicach wieńcowych i ciężkość zwężeń tych naczyń wpływa na rokowanie. Przelomowa metaanaliza indywidualnych danych pacjentów uzyskanych w 7 RCT, w których porównano CABG z leczeniem zachowawczym, przeprowadzona przez Yusufa i wsp. [19] jednoznacznie potwierdziła korzystny wpływ rewaskularyzacji chirurgicznej na przeżywalność w porównaniu z leczeniem zachowawczym. Należy zauważyć, że względne korzyści z CABG w porównaniu z leczeniem zachowawczym zwiększały się wraz z ciężkością choroby i były największe u pacjentów z LMSD, pośrednie u osób z chorobą trójnaczyńową oraz najmniejsze u pacjentów z jedno- lub dwunaczyńową CAD.

W 2007 roku Bravata i wsp. [20] przedstawili wyniki metaanalizy 23 RCT, w których porównano CABG i PCI (angioplastyka balonowa i implantacja niepowlekaných stentów metalowych) u ok. 10 000 pacjentów. Wykazano podobną przeżywalność w 10-letniej obserwacji, ale wyższe ryzyko udaru mózgu, większe zmniejszenie dławicy oraz mniejszą częstość ponownych rewaskularyzacji w przypadku CABG. Niewykazanie istotnej różnicy w zakresie przeżywalności w długoterminowej obserwacji przypisano temu, że do tych prób klinicznych włączano wysoce wyselekcjonowanych pacjentów (10% pacjentów objętych przesiewową oceną), natomiast wyłączano z nich pacjentów ze złożoną i zaawansowaną CAD (choroba trójnaczyńowa lub LMSD). W kilku nierandomizowanych badaniach obserwacyjnych, w których porównano CABG z PCI, posługując się dużymi bazami danych z dokumentacji medycznej, stwierdzono lepszą przeżywalność w grupach poddanych CABG niż w grupach poddanych PCI w całej ocenianej kohorcie, a analizy podgrup wskazały na zróżnicowanie korzyści z CABG, które były najlepiej widoczne u pacjentów z chorobą trójnaczyńową [21–25].

Badanie SYNTAX było pierwszą wieloośrodkową RCT, w której porównano CABG z PCI z implantacją stentów uwalnających lek (DES), oceny dokonywała kardiogrupa i stosowano podejście zakładające włączanie do badania wszystkich pacjentów (*all-comer approach*). Do tego badania udało się włączyć aż 41% pacjentów objętych przesiewową oceną, co zwiększyło jego zewnętrzną ważność [26]. U wszystkich chorych musiała występować ciężka CAD, ponieważ kryteriami włączenia były choroba trójnaczyńowa i LMSD. Należy podkreślić, że w tym badaniu dokonano prospektywnej walidacji skali SYNTAX, angiograficznego wskaźnika anatomicznej złożoności CAD u pacjentów z chorobą wielonaczyńową i LMSD, na podstawie oceny przeprowadzonej w niezależnej centralnej pracowni.

Skali SYNTAX nie opracowano na podstawie określonego zestawu danych, ale została zaproponowana przez międzynarodową grupę ekspertów w zakresie kardiologii i kardiologii inwazyjnej w ramach optymalizacji kilku uprzednio zaproponowanych skal do oceny stopnia ciężkości CAD, w tym klasyfikacji AHA zmodyfikowanej na potrzeby badania *Arterial Revascularization Therapy Study* (ARTS), skali Leamana, systemu klasyfikacji zmian w tętnicach wieńcowych według ACC i AHA, systemu klasyfikacji całkowitego zamknięcia naczynia oraz systemów klasyfikacji *Duke i Institut Cardiovasculaire Paris Sud* (ICPS) do oceny zmian w obrębie rozwidlenia. Na podstawie założenia, że liczba zajętych tętnic nie jest jedynym wskaźnikiem ciężkości CAD, w skali SYNTAX systematycznie uwzględniono inne czynniki związane ze zmianami w tętnicach wieńcowych, w tym umiejscowienie zmian, stopień zwężenia światła naczynia, obecność zwągnięć, zajęcia pnia lewej tętnicy wieńcowej, zmian w obrębie rozwidlenia, całkowitej niedrożności i skrzepliny, a także zajęcie małych naczyń [27]. Skalę SYNTAX po raz pierwszy walidowano w badaniu ARTS II, w którym wykazano, że wynik w dolnym tercylu tej skali wiązał się z istotnie częstszym przeżyciem bez poważnego niekorzystnego zdarzenia sercowego (MACE) niż wynik w pośrednim lub górnym tercylu tej skali [28]. W analizach wieloczynnikowych wynik w skali SYNTAX okazał się niezależnym wskaźnikiem predykcyjnym MACE w obserwacji 5-letniej, co wskazało na potencjalną rolę oceny za pomocą skali SYNTAX w stratyfikacji ryzyka u pacjentów poddawanych PCI. Co więcej, skala ta okazała się lepsza pod względem przewidywania wyników leczenia w długoterminowej obserwacji od tradycyjnego systemu klasyfikacji według ACC i AHA.

Wyniki badania SYNTAX po 1 roku i 5 latach obserwacji nie dowiodły braku niższości PCI w porównaniu z CABG pod względem występowania głównego złożonego punktu końcowego obejmującego poważne niekorzystne zdarzenia sercowe i naczyniowo-mózgowe (MACCE) [8, 26]. Natomiast w prospektywnie zaplanowanych subanalizach dotyczących występowania MACCE w tercylach wyniku w skali SYNTAX (dolny 0–22 pkt., środkowy 23–32 pkt., górny > 32 pkt.) wykazano, że względna przewaga CABG nad PCI zależała od anatomicznej złożoności CAD, z istotną wartością p dla interakcji [26]. W rezultacie wynik w skali SYNTAX jako angiograficzny wskaźnik złożoności choroby wykazywał istotną interakcję z klinicznymi wynikami PCI (miał wartość predykcyjną), ale nie wynikami CABG (bez wartości predykcyjnej). Plan analiz statystycznych w badaniu SYNTAX zakładał podejście hierarchiczne, w którym analizy podgrup były dopuszczalne tylko w przypadku spełnienia kryteriów istotności dla głównego punktu końcowego. Ze statystycznego punktu widzenia ta stratyfikowana analiza wyników leczenia w badaniu SYNTAX formalnie generowała więc jedynie nowe hipotezy. Należy zauważyć, że amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) wykorzystwała



Rycina 1. Umieralność ogólna wśród pacjentów z chorobą wielonaczyniową i chorobą pnia lewej tętnicy wieńcowej (LMSD) (ogółem) oraz oddzielnie pacjentów z chorobą wielonaczyniową i pacjentów z LMSD stratyfikowanych zależnie od wyniku w skali *Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery* (SYNTAX). Dane [umieralność, wartości hazardu względnego (HR), 95% przedziały ufności (CI) oraz wartości p] pochodzą z metaanalizy indywidualnych danych pacjentów, którą przeprowadzili Head i wsp. [29]; CABG — pomostowanie tętnic wieńcowych; PCI — przeszczepna interwencja wieńcowa

później skalę SYNTAX do definiowania kryteriów włączenia do prób klinicznych, w których porównywano PCI z CABG.

Ostatnio Head i wsp. [29] przedstawili wyniki metaanalizy indywidualnych danych pacjentów uzyskanych w 11 RCT obejmujących 11 518 pacjentów z wielonaczyniową CAD lub LMSD bez ostrego zespołu wieńcowego (ACS), którzy byli losowo przydzielani do CABG lub PCI. Głównym ocenianym wynikiem leczenia była umieralność ogólna. W całej populacji pacjentów z wielonaczyniową CAD lub LMSD stwierdzono przewagę CABG nad PCI pod względem umieralności ogólnej w trakcie obserwacji trwającej średnio $3,8 \pm 1,4$ roku. Analizy stratyfikowane zależnie od wyniku w skali SYNTAX potwierdziły gradient korzyści z CABG w porównaniu z PCI w kolejnych tercylach wyniku w skali SYNTAX: umieralność w obu grupach była podobna wśród pacjentów w dolnym tercylu wyniku w skali SYNTAX (8,8% vs. 8,1%; $p = 0,91$), natomiast większa wśród pacjentów poddanych PCI w środkowym i górnym tercylu wyniku w skali SYNTAX (odpowiednio 12,4% vs. 10,9%; $p = 0,14$; oraz 16,5% vs. 11,6%; $p = 0,003$) (ryc. 1).

Wyniki formalnych testów interakcji między podgrupami pacjentów z małą, umiarkowaną lub dużą liczbą punktów w skali SYNTAX a hazardem względnym (HR) zgonu były negatywne. Autorzy zbadali jednak te interakcje w nieuporządkowanych podgrupach zdefiniowanych na podstawie tercylu wyniku w skali SYNTAX, mimo że klinicznie najbardziej prawdopodobna jest hipoteza, że wartości HR dla porównania umieralności między chorymi poddanymi PCI a chorymi

poddanymi CABG będą się zwiększać w kolejnych (rosnących) tercylach wyniku w skali SYNTAX. Tę hipotezę można zbadać za pomocą testu dla liniowego trendu logarytmów HR dla uporządkowanych tercylu wyniku w skali SYNTAX [30]. Head i wsp. przeprowadzili taki test, wykorzystując taką samą metodologię jak w pierwotnej analizie, tj. model efektów losowych Coxa z efektem wspólnej słabości (*shared frailty*) odzwierciedlonym przez losowy wyraz wolny w celu uwzględnienia zmienności początkowego ryzyka między próbami klinicznymi. Ten test dla trendu HR zgonu w uporządkowanych tercylach wyniku w skali SYNTAX dał wynik dodatni w całej ocenianej populacji z wartością $p = 0,00114$, a także wynik dodatni w populacji z chorobą wielonaczyniową (bez LMSD) z wartością $p = 0,00055$. Te dane spełniają więc również statystyczne kryteria istotności interakcji między tercylami wyniku w skali SYNTAX a różnicą wyników leczenia między PCI a CABG.

Na podstawie powyższego przeglądu skala SYNTAX pozostaje obecnie najlepszym narzędziem do oceny anatomicznej złożoności zaawansowanej CAD, ułatwiającym ocenę względnych korzyści z wyboru między poszczególnymi strategiami rewaskularyzacji u pacjentów z chorobą wielonaczyniową. Mimo udowodnionego znaczenia wynik w tej skali nie powinien być jednak jedynym kryterium przy podejmowaniu decyzji dotyczących strategii rewaskularyzacji. Oprócz anatomicznej złożoności choroby należy brać pod uwagę również inne elementy charakterystyki klinicznej, które wpływają na ryzyko okołoperacyjne i okołozabiegowe.

W celu uwzględnienia tych parametrów opracowano kilka skal łączących zmienne kliniczne ze skalą SYNTAX, ale żadnej z tych skal nie zweryfikowano w prospektywnym badaniu. Spośród nich przedmiotem najbardziej intensywnej oceny jest skala SYNTAX II. Opracowano ją retrospektywnie na podstawie danych kohorty z badania SYNTAX, a następnie poddano zewnętrznej walidacji w kilku wcześniejszych kohortach [7, 31–33]. Mimo że w tych analizach dyskryminacja i kalibracja były na ogół odpowiednie, to skala SYNTAX II nie pozwalała na przewidywanie wyników leczenia w chirurgicznej grupie badania *Evaluation of Xience Versus Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization* (EXCEL). Biorąc pod uwagę całość dostępnych danych, obecnie nie ma wystarczająco zwalidowanej skali, która łączyłaby anatomiczną złożoność CAD z istotnymi zmiennymi klinicznymi.

Podsumowując, skala SYNTAX pozostaje najlepszym narzędziem, które ułatwia decyzje dotyczące strategii rewaskularyzacji oparte na dowodach z badań naukowych (rycina podsumowująca oraz ryc. 1). W przypadku małej liczby punktów w skali SYNTAX zarówno PCI, jak i CABG pozwala na uzyskanie podobnych wyników leczenia w długoterminowej obserwacji w zakresie przeżywalności oraz łącznej częstości zgonów, zawałów serca (MI) i udarów mózgu. Można zatem preferować PCI jako wygodniejszą metodę leczenia, która wiąże się z mniejszym zużyciem zasobów. Z kolei u pacjentów z pośrednią lub dużą liczbą punktów w skali SYNTAX mniejsza umieralność po CABG w połączeniu z mniejszą częstością występowania MI wyklucza PCI jako leczenie alternatywne w stosunku do CABG u chorych, którzy są dobrymi kandydatami do operacji.

CHOROBA PNIA LEWEJ TĘTNICY WIEŃCOWEJ

Chorobę pnia lewej tętnicy wieńcowej traktuje się jako oddzielną jednostkę chorobową od czasu jej pierwszego opisanego przez Herricka oraz wprowadzenia koronarografii w latach 60. XX wieku [34–36]. Stwierdza się ją u 4–7% pacjentów poddawanych diagnostycznej koronarografii [37]. Ze względu na proksymalne umiejscowienie w łożysku wieńcowym zmiany w pniu lewej tętnicy wieńcowej mogą upośledzać dopływ krwi do 60–90% mięśnia sercowego. Ważne kwestie anatomiczno-patologiczne wynikają również z różnic między zmianami w odejściu lewej tętnicy wieńcowej od aorty a dystalnymi zmianami w pniu, które w ponad 60% przypadków zajmują jego rozwidlenie.

W pierwszych RCT, w których porównywano CABG z leczeniem zachowawczym, zaobserwowano poprawę przeżywalności w przypadku rewaskularyzacji, a wyniki te zebrano w metaanalizie indywidualnych danych pacjentów przeprowadzonej przez Yusufa i wsp. [19], w której stwierdzono największe względne korzyści z CABG w porównaniu z leczeniem zachowawczym właśnie w podgrupie pacjentów z LMSD. Od tamtego czasu ogólnie uznawano, że pacjentów z LMSD należy szybko poddawać rewaskularyzacji,

wykonując CABG, a zalecenia te przez lata podtrzymywano w wytycznych, ponieważ nieleczona LMSD wiąże się ze złym rokowaniem [26, 38, 39].

W epoce angioplastyki balonowej PCI uważano za przeciwwskazaną w leczeniu LMSD, natomiast wprowadzenie stentów zaowocowało przeprowadzeniem kilku RCT, w których oceniono PCI u pacjentów z LMSD [40–43]. W dwóch niedawno przeprowadzonych RCT porównano PCI z użyciem DES nowej generacji oraz CABG w leczeniu LMSD. W badaniu EXCEL porównano CABG z PCI z użyciem DES nowej generacji (stent uwalniający ewerolimus) w grupie 1905 pacjentów z LMSD i cechami niedokrwienia w badaniu inwazyjnym lub nieinwazyjnym [42]. Mimo że złożona LMSD, zdefiniowana jako > 32 pkt. w skali SYNTAX, stanowiła formalne kryterium wyłączenia, to rozkład wyników w poszczególnych tercylach skali SYNTAX na podstawie oceny w centralnej pracowni był następujący: 36% w dolnym tercylu (< 22 pkt.), 40% w środkowym tercylu (23–32 pkt.) oraz 24% w górnym tercylu (> 32 pkt.). W ciągu 3 lat obserwacji główny punkt końcowy, obejmujący zgony, udary mózgu i MI, wystąpił z podobną częstością w grupach poddanych CABG i PCI [14,7% vs. 15,4%; HR 1,00; 95% przedział ufności (CI) 0,79–1,26; $p = 0,98$], bez istotnych różnic w zakresie częstości występowania poszczególnych komponentów głównego punktu końcowego. Ponowna rewaskularyzacja (której w przeciwieństwie do poprzednich prób klinicznych nie uwzględniano jako punktu końcowego w analizie MACE) była rzadsza w grupie poddanej CABG niż w grupie poddanej PCI (12,9% vs. 7,6%; $p < 0,001$). W tej próbie klinicznej MI w okresie okołozabiegowym (w ciągu 72 h od zabiegu) zdefiniowano jako wzrost aktywności frakcji sercowej kinazy kreatynowej (CK-MB) > 10-krotności górnej granicy zakresu wartości prawidłowych (ULN) lub > 5-krotności ULN w przypadku angiograficznie udokumentowanego zamknięcia pomostu/stentu, nowych patologicznych załamek Q w dwóch sąsiednich odprowadzeniach lub dowodów nowego ubytku żywnego mięśnia sercowego w badaniach obrazowych. Zawał serca w okresie okołozabiegowym odnotowano u 3,6% pacjentów poddanych PCI oraz u 5,9% pacjentów poddanych CABG (HR 0,61; 95% CI 0,40–0,93; $p = 0,02$), a MI z uniesieniem odcinka ST w ciągu 30 dni od zabiegu stwierdzono u 0,7% pacjentów poddanych PCI oraz 2,3% pacjentów poddanych CABG (HR 0,32; 95% CI 0,14–0,74; $p = 0,005$). W rezultacie częstość występowania głównego punktu końcowego w ciągu 30 dni była mniejsza w grupie poddanej PCI (4,9% vs. 7,9%; HR 0,61; 95% CI 0,42–0,88; $p = 0,008$). Pomostowanie tętnic wieńcowych wiązało się jednak z trendem w kierunku rzadszego występowania samoistnego MI w ciągu 3 lat obserwacji (4,3% vs. 2,7%; $p = 0,07$), a w prospektywnie zaplanowanej przełomowej analizie obejmującej okres od 30 dni do 3 lat obserwacji wykazano istotną różnicę w zakresie częstości występowania głównego punktu końcowego na korzyść leczenia chirurgicznego (7,9% vs. 11,5%; $p = 0,02$).

W badaniu *Nordic-Baltic-British Left Main Revascularization Study* (NOBLE) porównano CABG z PCI z użyciem DES nowej generacji (stent uwalniający biolimus) w grupie 1201 pacjentów z LMSD (średni wynik w skali SYNTAX 23 pkt.) leczonych w latach 2008–2015 [43]. W trakcie mediany 3,1 roku obserwacji główny punkt końcowy obejmujący zgon, MI niezwiązane z zabiegiem, udary mózgu oraz ponowne rewaskularyzacje wystąpił częściej w grupie poddanej PCI niż w grupie poddanej CABG (29% vs. 19%; HR 1,48; 95% CI 1,11–1,96; $p = 0,007$). Nie było różnic pod względem umieralności ogólnej ani częstości zgonów z przyczyn sercowych, natomiast PCI wiązała się z większą częstością występowania MI niezwiązanych z zabiegiem (7% vs. 2%; $p = 0,004$) oraz ponownych rewaskularyzacji (16% vs. 10%; $p = 0,03$). W tej próbie klinicznej nie wykazano braku niższości PCI pod względem głównego punktu końcowego i stwierdzono przewagę CABG nad PCI ($p = 0,0066$).

Najnowszą syntezą dostępnych dowodów jest łączna analiza indywidualnych danych pacjentów, którą przeprowadzili Head i wsp. [29], obejmująca 4478 osób z LMSD przydzielonych losowo do CABG lub PCI i obserwowanych przez średnio $3,4 \pm 1,4$ roku. Autorzy stwierdzili podobne ryzyko głównego ocenianego punktu końcowego, zgonów z dowolnej przyczyny (10,7% w grupie poddanej PCI vs. 10,5% w grupie poddanej CABG; HR 1,07; 95% CI 0,87–1,33; $p = 0,52$) w ciągu 5 lat obserwacji [29]. Nie zaobserwowano różnic w zakresie umieralności między chorymi poddanymi PCI a chorymi poddanymi CABG w analizach podgrup wyróżnionych zależnie od wyniku w skali SYNTAX (ryc. 1). Mimo że odsetek pacjentów z dużą liczbą punktów w skali SYNTAX był ograniczony ze względu na kryteria włączenia do badań uwzględnionych w analizie, to w tej podgrupie stwierdzono trend w kierunku większej przeżywalności po CABG (p dla trendu = 0,064). Należy zauważyć, że ze względu na przewidywaną długość życia pacjentów włączonych do najnowszych prób klinicznych, w których oceniano rewaskularyzację z powodu LMSD, interesujące będą wyniki uzyskane podczas dłuższej obserwacji w tych badaniach.

Na podstawie dostępnych dowodów uzyskanych w RCT dotyczących tej postaci CAD, a także jej odrębnych właściwości anatomiczno-patofizjologicznych LMSD musi być traktowana w wytycznych jako odrębna jednostka kliniczna i anatomiczna.

Synteza dostępnych dowodów wskazuje, że w przypadku LMSD metoda PCI jest właściwym leczeniem alternatywnym w stosunku do CABG (rycina podsumowująca oraz ryc. 1). Wśród pacjentów z LMSD o małej lub pośredniej złożoności klinicznej wyniki leczenia za pomocą PCI i CABG pod względem występowania poważnych niekorzystnych zdarzeń naczyniowo-mózgowych oraz niedokrwiennych punktów końcowych są podobne i w tej populacji pacjentów można rozważać obie te strategie rewaskularyzacji. Natomiast liczba pacjentów z dużą złożonością choroby, których oceniano

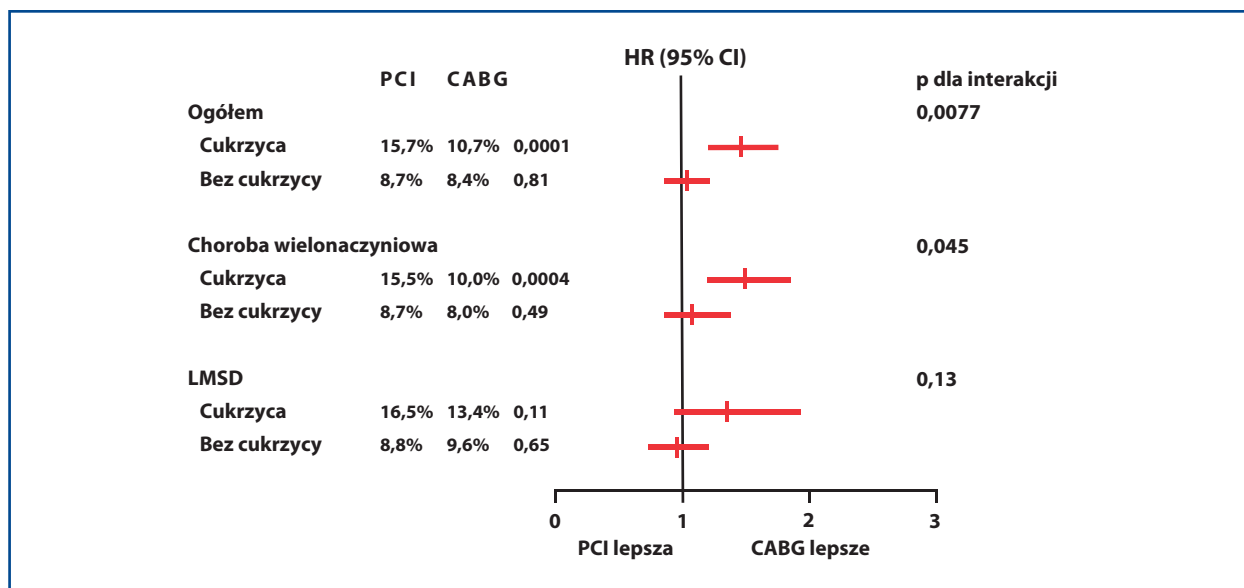
w RCT, była mała z powodu przyjętych kryteriów wykluczenia i zarówno szacunkowa ocena ryzyka, jak i przedziały ufności pozostają nieprecyzyjne. W tej sytuacji klinicznej nie można zatem się opowiedzieć za PCI, ponieważ wyniki leczenia w obserwacji długoterminowej są prawdopodobnie podobne jak u pacjentów z chorobą wielonaczyniową. Wraz ze wzrostem złożoności CAD jest więc prawdopodobne, że CABG pozwoli na uzyskanie lepszych długoterminowych wyników leczenia u pacjentów z LMSD.

CUKRZYCA

Cukrzyca nie jest tylko czynnikiem ryzyka, ale odrębną jednostką chorobową, która ma zasadnicze znaczenie dla wyboru strategii rewaskularyzacji u pacjentów z chorobą wielonaczyniową. Cukrzyca, którą stwierdza się u 20–30% pacjentów wymagających rewaskularyzacji, wiąże się z układową dysfunkcją śródbłonna, przyspieszonym rozwojem miażdżycy i bardziej uogólnionym charakterem CAD [44, 45]. Te właściwości prowadzą do bardziej nasilonej progresji CAD po rewaskularyzacji, a także hiperplazji neointymy po PCI i mogą przynajmniej częściowo tłumaczyć różnice wyników leczenia między CABG a PCI u pacjentów z cukrzycą i wielonaczyniową CAD w porównaniu z pacjentami bez cukrzycy.

W randomizowanym badaniu *Bypass Angioplasty Revascularization Investigation* (BARI), w którym porównano PCI za pomocą angioplastyki balonowej z CABG u wybranych pacjentów z wielonaczyniową CAD, stwierdzono podobną umieralność w przypadku obu strategii rewaskularyzacji po 5 i 10 latach obserwacji [46, 47]. W 1992 roku komitet ds. bezpieczeństwa i monitorowania danych w tym badaniu zalecił monitorowanie wyników leczenia u chorych na cukrzycę niezdefiniowanych *a priori* jako podgrupa w pierwotnym protokole badania. Analizy stratyfikowane w zależności od występowania cukrzycy ujawniły większą przeżywalność po 5 i 10 latach obserwacji wśród chorych na cukrzycę przydzielonych do CABG w porównaniu z grupą przydzieloną do PCI. Natomiast w badaniu SYNTAX w analizach występowania głównych i drugorzędowych wyników leczenia stratyfikowanych zależnie od występowania cukrzycy nie wykazano istotnej interakcji [48], choć częstość występowania incydentów była większa wśród chorych na cukrzycę.

W 2009 roku Hlatky i wsp. [49] przedstawili wyniki metaanalizy indywidualnych danych 7812 pacjentów z wielonaczyniową CAD z 10 RCT (w tym 6 RCT z angioplastyką balonową oraz 4 RCT z implantacją niepowlekanych stentów metalowych), w których porównano PCI z CABG w ciągu średnio 5,9 roku obserwacji. W analizach stratyfikowanych zależnie od występowania cukrzycy stwierdzono istotną interakcję ($p = 0,014$) między tym rozpoznaniem a sposobem leczenia; umieralność wśród chorych na cukrzycę przydzielonych do PCI była znacznie większa niż wśród pacjentów przydzielonych do CABG (20% vs. 12,3%; HR 0,70; 95% CI 0,56–0,87), natomiast wśród pacjentów bez cukrzycy



Rycina 2. Umieralność ogólna wśród pacjentów z chorobą wielonaczyniową i chorobą pnia lewej tętnicy wieńcowej (LMSD) (ogółem) oraz oddzielnie pacjentów z chorobą wielonaczyniową i pacjentów z LMSD stratyfikowanych zależnie od występowania cukrzycy. Dane [umieralność, wartości hazardu względnego (HR), 95% przedziały ufności (CI) oraz wartości p] pochodzą z metaanalizy indywidualnych danych pacjentów, którą przeprowadzili Head i wsp. [29]; CABG — pomostowanie tętnic wieńcowych; PCI — przeszczepowa interwencja wieńcowa

umieralność była podobna po PCI i CABG (8,1% vs. 7,6%; HR 0,98; 95% CI 0,86–1,12).

W badaniu *Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multivessel Disease (FREEDOM)*, największym randomizowanym badaniu z udziałem chorych na cukrzycę, porównano PCI z użyciem DES wczesnej generacji z CABG u chorych na cukrzycę poddawanych planowej rewaskularyzacji z powodu wielonaczyniowej CAD [50]. Spośród łącznie 33 966 pacjentów objętych przesiewową oceną do badania włączono 1900 osób (6%) ze średnim wynikiem w skali SYNTAX wynoszącym 26 ± 9 pkt. W ciągu 5 lat obserwacji CABG wiązało się z istotnym obniżeniem ryzyka głównego punktu końcowego, obejmującego zgon, MI i udary mózgu, w porównaniu z PCI. Zgodnie z powyższymi doniesieniami w metaanalizie indywidualnych danych pacjentów z 11 RCT, którą przeprowadzili Head i wsp. [29], w analizie stratyfikowanej w zależności od występowania cukrzycy stwierdzono istotną interakcję z metodą rewaskularyzacji. Wśród chorych na cukrzycę umieralność była większa wśród pacjentów przydzielonych do PCI niż wśród przydzielonych do CABG (15,7% vs. 10,7%; HR 1,44; 95% CI 1,20–1,74; $p = 0,001$), natomiast wśród pacjentów bez cukrzycy umieralność była podobna w grupach przydzielonych do PCI i CABG (8,7% vs. 8,2%; HR 1,02; 95% CI 0,86–1,21; $p = 0,81$; p dla interakcji = 0,0077; ryc. 2).

Argumentowano, że wartość p dla interakcji w pracy Heada i wsp. wymaga poprawki uwzględniającej wielokrotne porównania, co skutkuje skorygowaną wartością p dla istotności statystycznej wynoszącą 0,005 na podstawie 10 po-

równań przedstawionych w oryginalnej publikacji. Należy jednak zauważyć, że tylko trzy analizy podgrup, a mianowicie z podziałem pacjentów zależnie od występowania cukrzycy, tercylu wyniku w skali SYNTAX oraz występowania LMSD, można uznać za kluczowe interakcje o pierwszorzędowym znaczeniu na podstawie wcześniejszych koncepcji patofizjologicznych, klinicznych i/lub anatomicznych, natomiast pozostałe analizy podgrup z testami interakcji należy uznać za hierarchicznie podrzędne i wtórne.

Na podstawie obecnych dowodów cukrzyca jest więc najsilniejszym wskaźnikiem predykcyjnym lepszej przeżywalności po CABG w porównaniu z PCI u pacjentów z wielonaczyniową CAD. Zwłaszcza u osób z pośrednią lub dużą liczbą punktów w skali SYNTAX ta poprawa przeżywalności jest znaczna i wyraźnie większa niż u pacjentów bez cukrzycy. Tylko u chorych z małą liczbą punktów w skali SYNTAX zasadne może być rozważanie PCI jako leczenia alternatywnego w stosunku do CABG (rycina podsumowująca).

PESPEKTYWY NA PRZYSZŁOŚĆ

Celem rewaskularyzacji jest poprawa dopływu krwi do mięśnia sercowego i w ten sposób zmniejszenie niedokrwienia [51]. Ważnym warunkiem, który trzeba spełnić, by osiągnąć ten cel, jest wszechstronna ocena zmian wymagających rewaskularyzacji w celu odpowiedniego planowania i optymalizacji leczenia. Mimo że podstawą decyzji dotyczących rewaskularyzacji oraz stratyfikacji ryzyka u pacjentów z wielonaczyniową CAD jest anatomiczna klasyfikacja rozległości CAD, to dodatkową wartość mają parametry czynnościowe

oparte na pomiarach wewnątrzświeńcowych [cząstkowa rezerwa przepływu (FFR) oraz chwilowy gradient ciśnienia przez zwężenie w fazie rozkurczu (iwFR, *instantaneous wave-free ratio*)], które umożliwiają reklasyfikację zmian w tętnicach wieńcowych [52–54], co prowadzi do odraczenia interwencji lub identyfikacji uprzednio nierozpoznanych zmian wywołujących niedokrwienie. Co więcej, pełna rewaskularyzacja anatomiczna i fizjologiczna u pacjentów z wielonaczyniową CAD wiąże się z lepszymi wynikami leczenia niezależnie od strategii rewaskularyzacji, ale jej kompletność może być mniejsza w przypadku PCI, zwłaszcza wśród pacjentów z przewlekłym całkowitym zamknięciem naczynia (CTO) [10, 11, 13, 55]. Dodatkowo fizjologiczne mapowanie zmian w tętnicach wieńcowych [56] oraz obrazowanie wewnątrzświeńcowe [za pomocą ultrasonografii wewnątrznacyniowej (IVUS) oraz optycznej koherentnej tomografii (OCT)] [57–60] przed interwencją, a także ocena po zabiegu prowadzą do poprawy wyników leczenia, zwłaszcza wśród pacjentów z LMSD i chorobą wielonaczyniową. Należy jednak zauważyć, że żadnego z wewnątrzświeńcowych parametrów fizjologicznych ani obrazowych nie zbadano prospektywnie w próbach klinicznych służących porównaniu PCI z CABG, co stanowi ważną lukę w dowodach. Mimo to dane obserwacyjne z niedawno przeprowadzonego badania SYNTAX II wskazują, że strategia multimodalna obejmująca leczenie zachowawcze oparte na wytycznych, dobór pacjentów do leczenia przez kardiologię z wykorzystaniem skali SYNTAX II, wykonywanie PCI w zależności od wyników pomiarów wewnątrzświeńcowych parametrów fizjologicznych (hybrydowa ocena na podstawie pomiarów iwFR i FFR) oraz z implantacją stentów pod kontrolą IVUS, a także współczesne leczenie CTO, spowodowała poprawę klinicznych wyników leczenia w rocznej obserwacji w porównaniu z historyczną kohortą poddaną PCI w badaniu SYNTAX [61]. Te udoskonalenia proceduralne i technologiczne zasługują na rozważenie i dalszą ocenę we właściwie zaprojektowanych próbach klinicznych dotyczących rewaskularyzacji.

PODSUMOWANIE

Rewaskularyzacja mięśnia sercowego jako uzupełnienie leczenia zachowawczego opartego na wytycznych pozostaje podstawą leczenia u pacjentów z CAD, która jest przyczyną objawów klinicznych lub niedokrwienia. Pacjenci z LMSD i wielonaczyniową CAD wymagają indywidualnego podejmowania decyzji przez lokalną kardiologię z uwzględnieniem ryzyka operacyjnego, złożoności CAD oraz prawdopodobieństwa uzyskania pełnej rewaskularyzacji. Wybór między PCI a CABG powinien zależeć od starannego wyważenia korzyści i ryzyka w związku z każdą z tych metod rewaskularyzacji, a także lokalnych kompetencji. Skala SYNTAX pozostaje najlepszym narzędziem ułatwiającym decyzje dotyczące strategii rewaskularyzacji u pacjentów z wielonaczyniową CAD, ale należy również uwzględnić obecność LMSD i cukrzycy.

Konflikt interesów: Dr Windecker otrzymał granty od firm Amgen, Abbott, Bayer, Biotronik, Boston Scientific, Medtronic, Edwards Lifesciences, St Jude oraz Terumo, poza zakresem przedłożonej pracy. Dr Neumann otrzymał granty od firm Biotronik, Edwards Lifesciences, Medtronic, Bayer Healthcare, Abbott Vascular, Novartis, Pfizer oraz GlaxoSmithKline, poza zakresem przedłożonej pracy. Dr Sousa-Uva otrzymał honoraria od firmy Abbott, poza zakresem przedłożonej pracy. Dr Falk otrzymał fundusze na badania od firm Biotronik, Boston Scientific, Berlin Heart i Novartis oraz granty, w tym na pokrycie kosztów podróży, od firm Abbott, Medtronic i Edwards Lifesciences, a także jest członkiem zespołów doradców firm Medtronic, Berlin Heart, Novartis oraz Boston Scientific. Dr Jüni zajmuje stanowisko Tier 1 Canada Research Chair in Clinical Epidemiology of Chronic Diseases, a niniejszą pracę częściowo sfinansowano z funduszy Canada Research Chairs Programme. Dr Jüni jest niepłatnym członkiem komitetów kierujących próbami klinicznymi finansowanymi przez firmy Astra Zeneca, Biotronik, Biosensors, St. Jude Medical oraz The Medicines Company.

Piśmiennictwo

- 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; 46(3): 400–408 (discussion), doi: [10.1093/ejcts/ezu033](https://doi.org/10.1093/ejcts/ezu033), indexed in Pubmed: [24574449](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24574449/).
- Kirmani BH, Mazhar K, Fabri BM, et al. Comparison of the EuroSCORE II and Society of Thoracic Surgeons 2008 risk tools. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013; 44(6): 999–1005; discussion 1005, doi: [10.1093/ejcts/ezt122](https://doi.org/10.1093/ejcts/ezt122), indexed in Pubmed: [23462818](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23462818/).
- Ad N, Holmes SD, Patel J, et al. Comparison of euroSCORE II, original euroSCORE, and the Society of Thoracic Surgeons risk score in Cardiac Surgery Patients. *Ann Thorac Surg*. 2016; 102(2): 573–579, doi: [10.1016/j.athoracsur.2016.01.105](https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.01.105), indexed in Pubmed: [27112651](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27112651/).
- Wykrzykowska JJ, Garg S, Girasis C, et al. Value of the SYNTAX score for risk assessment in the all-comers population of the randomized multicenter LEADERS (Limus Eluted from A Durable versus ERodable Stent coating) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56(4): 272–277, doi: [10.1016/j.jacc.2010.03.044](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.03.044), indexed in Pubmed: [20633818](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20633818/).
- Garg S, Serruys PW, Silber S, et al. The prognostic utility of the SYNTAX score on 1-year outcomes after revascularization with zotarolimus- and everolimus-eluting stents: a substudy of the RESOLUTE All Comers Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011; 4(4): 432–441, doi: [10.1016/j.jcin.2011.01.008](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2011.01.008), indexed in Pubmed: [21511223](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21511223/).
- Zhao M, Stampf S, Valina C, et al. Role of euroSCORE II in predicting long-term outcome after percutaneous catheter intervention for coronary triple vessel disease or left main stenosis. *Int J Cardiol*. 2013; 168(4): 3273–3279, doi: [10.1016/j.ijcard.2013.04.136](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.04.136), indexed in Pubmed: [23664045](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23664045/).
- Cavalcante R, Sotomi Y, Mancone M, et al. Impact of the SYNTAX scores I and II in patients with diabetes and multivessel coronary disease: a pooled analysis of patient level data from the SYNTAX, PRECOMBAT, and BEST trials. *Eur Heart J*. 2017; 38(25): 1969–1977, doi: [10.1093/eurheartj/ehx138](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx138), indexed in Pubmed: [28431047](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28431047/).
- Mohr F, Morice MC, Kappetein A, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus 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(9867): 629–638, doi: [10.1016/s0140-6736\(13\)60141-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)60141-5).
- Morice MC, Serruys P, Kappetein A, et al. Five-Year outcomes in patients with left main disease treated with either percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting in the

- synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery trial. *Circulation*. 2014; 129(23): 2388–2394, doi: [10.1161/circulationaha.113.006689](https://doi.org/10.1161/circulationaha.113.006689).
10. 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(3): 282–294, doi: [10.1016/j.jacc.2012.10.017](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.10.017), indexed in Pubmed: 23265332.
 11. Garcia S, Sandoval Y, Roukoz H, et al. Outcomes after complete versus 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(16): 1421–1431, doi: [10.1016/j.jacc.2013.05.033](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.033), indexed in Pubmed: 23747787.
 12. Ahn JM, Park DW, Lee CW, et al. Comparison of stenting versus bypass surgery according to the completeness of revascularization in severe coronary artery disease: patient-level pooled analysis of the SYNTAX, PRECOMBAT, and BEST trials. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017; 10(14): 1415–1424, doi: [10.1016/j.jcin.2017.04.037](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.04.037), indexed in Pubmed: 28728654.
 13. Farooq V, Serruys PW, Bourantas CV, et al. Quantification of incomplete revascularization and its association with five-year mortality in the synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery (SYNTAX) trial validation of the residual SYNTAX score. *Circulation*. 2013; 128(2): 141–151, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001803](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001803), indexed in Pubmed: 23766350.
 14. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. The Task Force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC), European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2018; 00: 1–96, doi: [10.1093/eurheartj/ehy394](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394).
 15. Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC), The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2010; 31(20): 2501–2555, doi: [10.1093/eurheartj/ehq277](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq277), indexed in Pubmed: 20802248.
 16. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC), European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2014; 35(37): 2541–2619, doi: [10.1093/eurheartj/ehu278](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu278).
 17. Levine G, Bates E, Blankenship J, et al. American College of Cardiology Foundation, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for percutaneous coronary intervention. A report. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58: 2550–2122, doi: [10.1002/ccd.23390](https://doi.org/10.1002/ccd.23390).
 18. Patel MR, Calhoon JH, Dehmer GJ, et al. American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society of Thoracic Surgeons. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2017 appropriate use criteria for coronary revascularization in patients with stable ischemic heart disease: a report. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69: 2212–2241.
 19. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, et al. Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomized trials. *Lancet*. 1994; 344(8922): 563–570, indexed in Pubmed: 7914958.
 20. 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(10): 703–716, indexed in Pubmed: 17938385.
 21. Malenka DJ, Leavitt BJ, Hearne MJ, et al. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Comparing long-term survival of patients with multivessel coronary disease after CABG or PCI: analysis of BARI-like patients in northern New England. *Circulation*. 2005; 112(Suppl 9): I371–I376, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.104.526392](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.526392), indexed in Pubmed: 16159849.
 22. Hannan EL, Racz MJ, Walford G, et al. Long-term outcomes of coronary-artery bypass grafting versus stent implantation. *N Engl J Med*. 2005; 352(21): 2174–2183, doi: [10.1056/NEJMoa040316](https://doi.org/10.1056/NEJMoa040316), indexed in Pubmed: 15917382.
 23. Hannan EL, Wu C, Walford G, et al. Drug-eluting stents vs. coronary-artery bypass grafting in multivessel coronary disease. *N Engl J Med*. 2008; 358(4): 331–341, doi: [10.1056/NEJMoa071804](https://doi.org/10.1056/NEJMoa071804), indexed in Pubmed: 18216353.
 24. Weintraub W. Comparative effectiveness of revascularization strategies. *N Engl J Med*. 2012; 366(16): 1467–1476.
 25. Bangalore S, Guo Yu, Samadashvili Z, et al. Everolimus-eluting stents or bypass surgery for multivessel coronary disease. *N Engl J Med*. 2015; 372(13): 1213–1222, doi: [10.1056/NEJMoa1412168](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1412168), indexed in Pubmed: 25775087.
 26. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al. SYNTAX Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009; 360(10): 961–972, doi: [10.1056/NEJMoa0804626](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0804626), indexed in Pubmed: 19228612.
 27. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2005; 1(2): 219–227, indexed in Pubmed: 19758907.
 28. Valgimigli M, Serruys PW, Tsuchida K, et al. ARTS II. Cyphering the complexity of coronary artery disease using the syntax score to predict clinical outcome in patients with three-vessel lumen obstruction undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2007; 99(8): 1072–1081, doi: [10.1016/j.amjcard.2006.11.062](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.11.062), indexed in Pubmed: 17437730.
 29. Head SJ, Milojevic M, Daemen J, et al. Mortality after coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with stenting for coronary artery disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet*. 2018; 391(10124): 939–948, doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)30423-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30423-9), indexed in Pubmed: 29478841.
 30. Juni P, Windecker S, Neumann FJ. Interpretation of results of pooled analysis of individual patient data. *Lancet*. 2018; 392(10150): 817–818, doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)31789-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31789-6), indexed in Pubmed: 30215374.
 31. 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(9867): 639–650, doi: [10.1016/S0140-6736\(13\)60108-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60108-7), indexed in Pubmed: 23439103.
 32. Campos CM, Garcia-Garcia HM, van Klaveren D, et al. Validity of SYNTAX score II for risk stratification of percutaneous coronary interventions: A patient-level pooled analysis of 5,433 patients enrolled in contemporary coronary stent trials. *Int J Cardiol*. 2015; 187: 111–115, doi: [10.1016/j.ijcard.2015.03.248](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.03.248), indexed in Pubmed: 25828327.
 33. Sotomi Y, Cavalcante R, van Klaveren D, et al. Individual long-term mortality prediction following either coronary stenting or bypass surgery in patients with multivessel and/or unprotected left main disease: an external validation of the SYNTAX Score II Model in the 1,480 patients of the BEST and PRECOMBAT randomized controlled trials. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016; 9(15): 1564–1572, doi: [10.1016/j.jcin.2016.04.023](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.04.023), indexed in Pubmed: 27491605.
 34. Herrick JB. Landmark article (JAMA 1912). Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. *JAMA*. 1983; 250(13): 1757–1765, indexed in Pubmed: 6350634.
 35. Isner JM, Kishel J, Kent KM, et al. Accuracy of angiographic determination of left main coronary arterial narrowing. Angiographic-histologic correlative analysis in 28 patients. *Circulation*. 1981; 63(5): 1056–1064, indexed in Pubmed: 7471365.
 36. Caracciolo EA, Davis KB, Sopko G, et al. Comparison of surgical and medical group survival in patients with left main coronary artery disease. Long-term CASS experience. *Circulation*. 1995; 91(9): 2325–2334, indexed in Pubmed: 7729018.

37. Bing R. Percutaneous transcatheter assessment of the left main coronary artery: current status and future directions. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015; 1529–1539.
38. Silber S, Albertsson P, Avilés FF, et al. Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Guidelines for percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J*. 2005; 26(8): 804–847, doi: [10.1093/eurheartj/ehi138](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi138), indexed in Pubmed: [15769784](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15769784/).
39. Smith SC, Feldman TE, Hirshfeld JW, et al. American College of Cardiology, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention — summary article: a report (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47: e1–e121.
40. Morice MC, Serruys P, Kappetein A, 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(24): 2645–2653, doi: [10.1161/circulationaha.109.899211](https://doi.org/10.1161/circulationaha.109.899211).
41. Park SJ, Kim YH, Park DW, et al. Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2011; 364(18): 1718–1727, doi: [10.1056/nejmoa1100452](https://doi.org/10.1056/nejmoa1100452).
42. Stone GW, Sabik JF, Serruys PW, et al. Everolimus-Eluting stents or bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2016; 375(23): 2223–2235, doi: [10.1056/nejmoa1610227](https://doi.org/10.1056/nejmoa1610227).
43. Mäkikallio T, Holm NR, Lindsay M, et al. NOBLE study investigators. Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in treatment of unprotected left main stenosis (NOBLE): a prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016; 388(10061): 2743–2752, doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)32052-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32052-9), indexed in Pubmed: [27810312](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27810312/).
44. Lüscher TF, Creager MA, Beckman JA, et al. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part II. *Circulation*. 2003; 108(13): 1655–1661, doi: [10.1161/01.CIR.0000089189.70578.E2](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000089189.70578.E2), indexed in Pubmed: [14517152](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14517152/).
45. Aronson D, Edelman ER. Revascularization for coronary artery disease in diabetes mellitus: angioplasty, stents and coronary artery bypass grafting. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010; 11(1): 75–86, doi: [10.1007/s11154-010-9135-3](https://doi.org/10.1007/s11154-010-9135-3), indexed in Pubmed: [20221852](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20221852/).
46. Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med*. 1996; 335(4): 217–225, doi: [10.1056/NEJM199607253350401](https://doi.org/10.1056/NEJM199607253350401), indexed in Pubmed: [8657237](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8657237/).
47. BARI Investigators. The final 10-year follow-up results from the BARI randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49(15): 1600–1606, doi: [10.1016/j.jacc.2006.11.048](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.11.048), indexed in Pubmed: [17433949](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17433949/).
48. Kappetein AP, Head SJ, Morice MC, et al. SYNTAX Investigators. 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(5): 1006–1013, doi: [10.1093/ejcts/ezt017](https://doi.org/10.1093/ejcts/ezt017), indexed in Pubmed: [23413014](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23413014/).
49. 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(9670): 1190–1197, doi: [10.1016/S0140-6736\(09\)60552-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60552-3), indexed in Pubmed: [19303634](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19303634/).
50. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, et al. FREEDOM Trial Investigators. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012; 367(25): 2375–2384, doi: [10.1056/NEJMoa1211585](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211585), indexed in Pubmed: [23121323](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23121323/).
51. Piccolo R, Giustino G, Mehran R, et al. Stable coronary artery disease: revascularisation and invasive strategies. *Lancet*. 2015; 386(9994): 702–713, doi: [10.1016/S0140-6736\(15\)61220-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61220-X), indexed in Pubmed: [26334162](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26334162/).
52. Van Belle E, Rioufol G, Pouillot C, et al. Investigators of the Registre Français de la FFR–R3F. Outcome impact of coronary revascularization strategy reclassification with fractional flow reserve at time of diagnostic angiography: insights from a large French multicenter fractional flow reserve registry. *Circulation*. 2014; 129(2): 173–185, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006646](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006646), indexed in Pubmed: [24255062](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24255062/).
53. Curzen N, Rana O, Nicholas Z, et al. Does routine pressure wire assessment influence management strategy at coronary angiography for diagnosis of chest pain? The RIPCARD study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014; 7(2): 248–255, doi: [10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.000978](https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.000978), indexed in Pubmed: [24642999](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24642999/).
54. Baptista SB, Raposo L, Santos L, et al. Impact of routine fractional flow reserve evaluation during coronary angiography on management strategy and clinical outcome: one-year results of the POST-IT. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016; 9: 1–10, doi: [10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003288](https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003288), indexed in Pubmed: [27412867](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27412867/).
55. Zimarino M, Ricci F, Romanello M, et al. Complete myocardial revascularization confers a larger clinical benefit when performed with state-of-the-art techniques in high-risk patients with multivessel coronary artery disease: A meta-analysis of randomized and observational studies. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016; 87(1): 3–12, doi: [10.1002/ccd.25923](https://doi.org/10.1002/ccd.25923), indexed in Pubmed: [25846673](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25846673/).
56. Echavarría-Pinto M, Collet C, Escaned J, et al. State of the art: pressure wire and coronary functional assessment. *EuroIntervention*. 2017; 13(6): 666–679, doi: [10.4244/EIJ-D-17-00503](https://doi.org/10.4244/EIJ-D-17-00503), indexed in Pubmed: [28844029](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28844029/).
57. 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(3): 314–321, doi: [10.1002/ccd.10537](https://doi.org/10.1002/ccd.10537), indexed in Pubmed: [12822148](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12822148/).
58. Witzencbichler 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(4): 463–470, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003942](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003942), indexed in Pubmed: [24281330](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24281330/).
59. Maehara A, Ben-Yehuda O, Ali Z, et al. Comparison of stent expansion guided by optical coherence tomography versus intravascular ultrasound: the ILUMIEN II study (observational study of optical coherence tomography [OCT] in patients undergoing fractional flow reserve [FFR] and percutaneous coronary intervention). *JACC Cardiovasc Interv*. 2015; 8(13): 1704–1714, doi: [10.1016/j.jcin.2015.07.024](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.07.024), indexed in Pubmed: [26585621](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26585621/).
60. Park SJ, Kim YH, Park DW, et al. MAIN-COMPARE Investigators. Impact of intravascular ultrasound guidance on long-term mortality in stenting for unprotected left main coronary artery stenosis. *Circ Cardiovasc Interv*. 2009; 2(3): 167–177, doi: [10.1161/CIRCINTERVENTIONS.108.799494](https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.108.799494), indexed in Pubmed: [20031713](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20031713/).
61. Escaned J, Collet C, Ryan N, et al. Clinical outcomes of state-of-the-art percutaneous coronary revascularization in patients with de novo three vessel disease: 1-year results of the SYNTAX II study. *Eur Heart J*. 2017; 38(42): 3124–3134, doi: [10.1093/eurheartj/ehx512](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx512), indexed in Pubmed: [29020367](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29020367/).