

Wytyczne ESC/EACTS dotyczące rewaskularyzacji mięśnia sercowego (2018) — uzupełniające dane

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

Opracowane ze szczególnym udziałem Europejskiego Stowarzyszenia Przewodniczących Interwencji Sercowo-Naczyniowych (EAPCI)

Autorzy/Członkowie Grupy Roboczej: Franz-Josef Neumann*, przewodniczący z ramienia ESC (Niemcy), Miguel Sousa-Uva¹, przewodniczący z ramienia EACTS (Portugalia), Anders Ahlsson¹ (Szwecja), Fernando Alfonso (Hiszpania), Adrian P. Banning (Wielka Brytania), Umberto Benedetto¹ (Wielka Brytania), Robert A. Byrne (Niemcy), Jean-Philippe Collet (Francja), Volkmar Falk¹ (Niemcy), Stuart J. Head¹ (Holandia), Peter Jüni (Kanada), Adnan Kastrati (Niemcy), Akos Koller (Węgry), Steen D. Kristensen (Dania), Josef Niebauer (Austria), Dimitrios J. Richter (Grecja), Petar M. Seferović (Serbia), Dirk Sibbing (Niemcy), Giulio G. Stefanini (Włochy), Stephan Windecker (Szwajcaria), Rashmi Yadav¹ (Wielka Brytania), Michał O. Zembala¹ (Polska)

*Autorzy, do których należy kierować korespondencję:

Franz-Josef Neumann, Department of Cardiology and Angiology II, University Heart Centre Freiburg-Bad Krozingen, Suedring 15, 79189 Bad Krozingen, Germany, tel.: +49 7633 402 2000, faks: +49 7633 402 2009, e-mail: franz-josef.neumann@universitaets-herzzentrum.de. Miguel Sousa-Uva, Cardiac Surgery Department, Hospital Santa Cruz, Avenue Prof Reynaldo dos Santos, 2790–134 Carnaxide, Portugal, tel.: + 351 210 433 163, faks: + 351 21 424 13 88, e-mail: migueluva@gmail.com

Członków Komisji Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego ds. Wytycznych dotyczących Praktyki Klinicznej (CPG), Komisji Europejskiego Stowarzyszenia Chirurgii Serca i Klatki Piersiowej ds. Wytycznych (EACTS *Clinical Guidelines Committee*) oraz recenzentów dokumentu ze strony narodowych towarzystw kardiologicznych wchodzących w skład ESC wymieniono w Dodatku.

¹Reprezentujący EACTS.

Inne organizacje członkowskie ESC uczestniczące w opracowaniu niniejszego dokumentu

Stowarzyszenia ESC: *Acute Cardiovascular Care Association (ACCA)*, *European Association of Preventive Cardiology (EAPC)*, *European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI)*, *European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)*, *European Heart Rhythm Association (EHRA)*, *Heart Failure Association (HFA)*.

Rady ESC: ds. pielęgniarstwa kardiologicznego i pokrewnych zawodów (*Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions*), ds. praktyki kardiologicznej (*Council for Cardiology Practice*), ds. podstawowej opieki zdrowotnej w medycynie układu sercowo-naczyniowego (*Council on Cardiovascular Primary Care*), ds. udaru mózgu (*Council on Stroke*), ds. wad zastawkowych serca (*Council on Valvular Heart Disease*).

Grupy Robocze ESC: ds. chorób aorty i tętnic obwodowych (*Aorta and Peripheral Vascular Diseases*), ds. farmakoterapii układu krążenia (*Cardiovascular Pharmacotherapy*), ds. patofizjologii i mikrokrążenia wieńcowego (*Coronary Pathophysiology and Microcirculation*), ds. zakrzepicy (*Thrombosis*).

Oświadczenie: 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 jakimkolwiek innymi oficjalnymi zaleceniami lub rekomendacjami wydanymi przez odpowiednie instytucje zdrowia publicznego, zwłaszcza w odniesieniu do właściwego wykorzystywania strategii opieki zdrowotnej lub leczenia. Zachęca się pracowników służby zdrowia, aby w pełni uwzględniali te wytyczne ESC, dokonując oceny klinicznej, a także określając i realizując medyczne strategie prewencji, diagnostyki lub leczenia. Wytyczne ESC nie znoszą jednak w żaden sposób indywidualnej odpowiedzialności pracowników służby zdrowia za podejmowanie właściwych decyzji dotyczących konkretnego pacjenta, po konsultacji z danym pacjentem oraz, jeżeli jest to właściwe i/lub konieczne, z jego opiekunem. Wytyczne ESC nie zwalniają też pracowników służby zdrowia z konieczności pełnego i dokładnego rozważenia odpowiednich oficjalnych uaktualnionych zaleceń lub wytycznych wydanych przez właściwe organizacje ds. zdrowia publicznego w celu odpowiedniego postępowania w przypadku każdego pacjenta w świetle naukowo akceptowanych danych odnoszących się do ich zobowiązań etycznych i zawodowych. Na pracownikach służby zdrowia spoczywa również odpowiedzialność za weryfikację zasad i przepisów odnoszących się do leków i urządzeń w momencie ich przepisywania/stosowania.

Niniejszy artykuł został jednocześnie opublikowany w czasopiśmie *European Heart Journal* oraz *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. Wszystkie prawa zastrzeżone. © 2018 *European Society of Cardiology*. Artykuły są identyczne, z wyjątkiem drobnych różnic stylistycznych i językowych wynikających z konieczności dostosowania się do formuły danego czasopisma. Cytując niniejszy artykuł, można się posłużyć dowolną z tych publikacji.

Tłumaczenie: dr n. med. Piotr Jędrusik; konsultowali: prof. dr hab. n. med. Katarzyna Stolarz-Skrzypek, prof. dr hab. n. med. Anetta Undas, dr hab. n. med. Artur Dziewierz

Recenzenci dokumentu: William Wijns (koordynator recenzji z ramienia ESC) (Irlandia), David Glineur¹ (koordynator recenzji z ramienia EACTS) (Kanada), Victor Aboyans (Francja), Stephan Achenbach (Niemcy), Stefan Agewall (Norwegia), Felicita Andreotti (Włochy), Emanuele Barbato (Włochy), Andreas Baumbach (Wielka Brytania), James Brophy (Kanada), Héctor Bueno (Hiszpania), Patrick A. Calvert (Wielka Brytania), Davide Capodanno (Włochy), Piroze M. Davierwala¹ (Niemcy), Victoria Delgado (Holandia), Dariusz Dudek (Polska), Nick Freemantle¹ (Wielka Brytania), Christian Funck-Brentano (Francja), Oliver Gaemperli (Szwajcaria), Stephan Gielen (Niemcy), Martine Gilard (Francja), Bulent Gorenek (Turcja), Joerg Haasenritter (Niemcy), Michael Haude (Niemcy), Borja Ibanez (Hiszpania), Bernard Jung (Francja), Anders Jeppsson¹ (Szwecja), Demosthenes Katritsis (Grecja), Juhani Knuuti (Finlandia), Philippe Kolh¹ (Belgia), Adelino Leite-Moreira¹ (Portugalia), Lars H. Lund (Szwecja), Francesco Maisano (Szwajcaria), Julinda Mehilli (Niemcy), Bernhard Metzler (Austria), Gilles Montalescot (Francja), Domenico Pagano¹ (Wielka Brytania), Anna Sonia Petronio (Włochy), Massimo Francesco Piepoli (Włochy), Bogdan A. Popescu (Rumunia), Rafael Sádaba¹ (Hiszpania), Evgeny Shlyakhto (Rosja), Sigmund Silber (Niemcy), Iain A. Simpson (Wielka Brytania), David Sparv (Szwecja), Giuseppe Tavilla¹ (Holandia), Holger Thiele (Niemcy), Petr Tousek (Republika Czeska), Eric Van Belle (Francja), Pascal Vranckx (Belgia), Adam Witkowski (Polska), Jose Luis Zamorano (Hiszpania), Marco Roffi (nadzorujący ze strony ESC CPG) (Szwajcaria)

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

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

Spis treści

Skróty i akronimy.....	S3
1. Uzupełniające tabele i tekst	S4
Dodatkowa tabela 1. Rewaskularyzacja w porównaniu z leczeniem zachowawczym: dławica piersiowa, czas trwania wysiłku oraz liczba leków we wczesnej i odległej obserwacji.....	S4
Dodatkowa tabela 2. Rewaskularyzacja w porównaniu z leczeniem zachowawczym: badania, początkowa charakterystyka pacjentów, główny punkt końcowy, maksymalna obserwacja kliniczna.....	S5
Dodatkowa tabela 3. Rewaskularyzacja przeszłorna w porównaniu z chirurgiczną: badania, początkowa charakterystyka pacjentów, główny punkt końcowy, maksymalna obserwacja kliniczna.....	S7
Dodatkowa tabela 4. Systemy klasyfikacji stosowane w związku z rewaskularyzacją mięśnia sercowego.....	S8
Dodatkowa tabela 5. Randomizowane próby kliniczne dotyczące rewaskularyzacji u chorych na cukrzycę.....	S9
Dodatkowa tabela 6. Stenty uwalniające lek nowej generacji z certyfikatem <i>Conformité Européenne</i> (CE) zalecane w praktyce klinicznej na podstawie randomizowanych prób klinicznych z klinicznym głównym punktem końcowym (w kolejności alfabetycznej).....	S10
Dodatkowa tabela 7. Stenty bioresorbowalne z certyfikatem <i>Conformité Européenne</i> (CE).....	S11
Dodatkowa tabela 8. Balony uwalniające lek z certyfikatem <i>Conformité Européenne</i> (CE) (w kolejności alfabetycznej).....	S12
Dodatkowa tabela 9. Wskaźniki jakości pomostowania tętnic wieńcowych.....	S12
Dodatkowa tabela 10. Wskaźniki jakości przeszłornych interwencji wieńcowych.....	S12
Dodatkowa tabela 11. Modyfikacje dawki leków przeciwkrzepliwych u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.....	S13
Uzupełnienie rozdziału 7: Rewaskularyzacja w zawał serca z uniesieniem odcinka ST.....	S14
Badania dotyczące strategii rewaskularyzacji u pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST i chorobą wielonaczyniową.....	S14
Strategia rewaskularyzacji u pacjentów z zawałem serca we wstrząsie kardiogennym.....	S14
Uzupełnienie rozdziału 10: Rewaskularyzacja u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.....	S15
Zapobieganie nefropatii pokontrastowej.....	S15
Uzupełnienie rozdziału 11: Rewaskularyzacja u pacjentów wymagających interwencji zastawkowych.....	S16
Chirurgiczna naprawa wtórnej niedomykalności mitralnej u pacjentów poddawanych pomostowaniu tętnic wieńcowych.....	S16
Uzupełnienie rozdziału 16: Proceduralne aspekty przeszłornych interwencji wieńcowych.....	S17
Badania dotyczące bioresorbowalnego stentu Absorb.....	S17
Uzupełnienie rozdziału 17: Leczenie przeciwkrzepliwe.....	S17
Badanie TRITON-TIMI 38: pacjenci z NSTEMI i STEMI.....	S17
Badanie PLATO: pacjenci z NSTEMI i STEMI.....	S18
Badania dotyczące stosowania kangreloru u pacjentów poddawanych przeszłornej interwencji wieńcowej.....	S18
Badania dotyczące biwalirudyny w porównaniu z heparyną niefrakcjonowaną.....	S19
Rewaskularyzacja u pacjentów z niewydolnością nerek.....	S21
Monitorowanie leczenia przeciwplatekowego (badania czynności płytek i ocena genotypu).....	S21
2. Piśmiennictwo do materiału zamieszczonego w dodatku internetowym	S22

Skróty i akronimy

(wymieniono tylko nowe skróty i akronimy zastosowane w niniejszym dodatku internetowym, pozostałe — patrz główny tekst wytycznych)

ABSORB	<i>A Bioresorbable Everolimus-Eluting Scaffold Versus a Metallic Everolimus-Eluting Stent</i>	HORIZONS-	<i>Harmonizing Outcomes with Revascularization</i>
ACT	czas aktywowanego krzepnięcia	-AMI	<i>and Stents in Acute Myocardial Infarction</i>
ACUITY	<i>Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy</i>	ISAR-	<i>Prospective, Randomized Trial of Ticagrelor Versus</i>
ADAPT-DES	<i>Assessment of Dual Antiplatelet Therapy With Drug-Eluting Stents</i>	-REACT 4	<i>Prasugrel in Patients With Acute Coronary Syndrome 4</i>
AIDA	<i>Amsterdam Investigator-Initiated Absorb Strategy All-Comers</i>	ISAR-	<i>Prospective, Randomized Trial of Ticagrelor Versus</i>
AMACING	<i>A Maastricht Contrast-Induced Nephropathy Guideline</i>	-REACT 5	<i>Prasugrel in Patients With Acute Coronary Syndrome 5</i>
ANTARCTIC	<i>Platelet Function Monitoring to Adjust Antiplatelet Therapy in Elderly Patients Stented for an Acute Coronary Syndrome</i>	jm.	jednostka międzynarodowa
aPTT	czas częściowej trombolastyny po aktywacji	MT	leczenie zachowawcze
ARC	<i>Academic Research Consortium</i>	nd	nie dotyczy
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>	NDGA	kwas nordihydrogwaretowy
ASE	Amerykańskie Towarzystwo Echokardiograficzne (<i>American Society of Echocardiography</i>)	NSTEMI	zawał serca bez uniesienia odcinka ST
ATBC	cytrynian acetylotributyli	OR	iloraz szans
bd	brak danych	PBMA	poli(metakrylan n-butylu)
BRAVE 4	<i>Bavarian Reperfusion Alternatives Evaluation 4</i>	PC	powlekany polimerem
BTHC	cytrynian butyrylotriheksylu	PDLLA	poli(D,L-kwas mlekowy)
BVS	stent bioresorbowalny	PDLLA/PCL	poli(D,L-laktyd-ko-kaprolakton)
CVA	incydent naczyniowo-mózgowy	PF	bezpolicimerowy
CYP2C19	izoforma 2C19 cytochromu P450	PHMA	poli(metakrylan heksylu)
eGFR	oszacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego	PLGA	poli(D,L-laktyd-ko-glikolid)
EUROMAX	<i>European Ambulance Acute Coronary Syndrome Angiography</i>	PLLA	poli(L-kwas mlekowy)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)	PMDA	Agencja Środków Farmaceutycznych i Urządzeń Medycznych (<i>Pharmaceuticals and Medical Devices Agency</i>)
GRAVITAS	<i>Gauging Responsiveness with A VerifyNow Assay-Impact on Thrombosis And Safety</i>	POSEIDON	<i>Prevention of Contrast Renal Injury with Different Hydration Strategies</i>
GUSTO	<i>Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries</i>	PRESERVE	<i>Prevention of Serious Adverse Events Following Angiography</i>
HEAT-PPCI	<i>How Effective are Antithrombotic Therapies in Primary PCI</i>	PTCA	przeznaczona śródnaczyniowa angioplastyka wieńcowa
		PVA	poli(octan winylu)
		PVDF-HFP	poli(flourek winylidenu-ko-heksafluoropropylem)
		PVP	poli(winylopirolidon)
		REMEDIAL	<i>Renal Insufficiency After Contrast Media Administration</i>
		SCA	nagle zatrzymanie krążenia
		Sx-Sc	wynik w skali SYNTAX
		TRIGGER-	<i>Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Ttherapy with Prasugrel</i>
		-PCI	
		TSPCU	termoplastyczny silikon-poliwęglano-uretan
		TLR	rewaskularyzacja tej samej zmiany
		vs.	w porównaniu z

1. Uzupełniające tabele i tekst

Dodatkowa tabela 1. Rewaskularyzacja w porównaniu z leczeniem zachowawczym: dławica piersiowa, czas trwania wysiłku oraz liczba leków we wczesnej i odległej obserwacji

Badanie	Dławica piersiowa		Czas trwania wysiłku		Liczba leków	
	Wczesnie	Późno	Wczesnie	Późno	Wczesnie	Późno
ACME [1]	64 vs. 46%* bez dławicy po 6 mies.	62 vs. 47%* bez dławicy po 3 latach	Czas trwania wysiłku po 6 mies: 11,2 vs. 9,5 min*	Czas trwania wysiłku po 3 latach: 10,0 vs. 8,5 min*	Beta-adrenolityk 30 vs. 50%*, antagonistą wapnia: 35 vs. 71%*, azotan 24 vs. 50%* po 6 mies.	Beta-adrenolityk 28 vs. 39%, antagonistą wapnia: 47 vs. 72%*, azotan 24 vs. 52%* po 3 latach
RITA-2 [2]	19,4 vs. 35,9%* po 3 mies.	15,0 vs. 21,4%* po 5 latach	37 s na korzyść PCI* po 3 mies.	25 s na korzyść PCI* po 3 latach	37 vs. 57% na ≥ 2 lekach po 3 mies.	31 vs. 45% na ≥ 2 lekach po 5 latach
AVERT [3]	Zmniejszenie dławicy u 54 vs. 41%* po 1,5 roku	–	–	–	Beta-adrenolityk 61 vs. 60%, antagonistą wapnia 44 vs. 49%, azotan 50 vs. 60% po 1,5 roku	–
TIME [4]	Istotna poprawa klasy nasilenia dławicy po 6 mies.	Bez różnicy klasy nasilenia dławicy po 1 roku	–	–	Istotne zmniejszenie liczby leków po 6 mies.	Istotne zmniejszenie liczby leków po 1 roku
MASS II [5]	21% (PCI) vs. 12% (CABG) vs. 54% (MT) bez dławicy* po 1 roku	41% (PCI) vs. 36% (CABG) vs. 57% (MT) bez dławicy* po 10 latach	–	–	–	–
SWISSI II [6]	–	–	Maksymalne obciążenie na ergometrze rowerowym 169 vs. 148 W* po 4 latach	Maksymalne obciążenie na ergometrze rowerowym 173 vs. 136 W* po 10 latach	Beta-adrenolityk 49 vs. 86%*, antagonistą wapnia 21 vs. 51%*, azotan 12 vs. 47%* po 4 latach	Beta-adrenolityk 39 vs. 84%*, antagonistą wapnia 17 vs. 32%, azotan 4 vs. 45%* po 10 latach
COURAGE [7]	56 vs. 47%* bez dławicy po 6 mies.	59 vs. 56% bez dławicy po 3 latach	–	–	Beta-adrenolityk 85 vs. 89%, antagonistą wapnia 40 vs. 49%*, azotan 53 vs. 67%* po 1 roku	Beta-adrenolityk 85 vs. 86%, antagonistą wapnia 42 vs. 52%*, azotan 40 vs. 57%* po 5 latach
FAME II [8]	91 vs. 80%* bez dławicy (CCS II–IV) po 6 mies.	94 vs. 88%* bez dławicy (CCS II–IV) po 2 latach	–	–	Beta-adrenolityk 81 vs. 82%, antagonistą wapnia 25 vs. 30% po 6 mies.	Beta-adrenolityk 77 vs. 80%, antagonistą wapnia 30 vs. 32%* po 2 latach
ORBITA [9]	51% vs. 45% Poprawa o ≥ 1 klasę CCS po 6 tyg.	–	Różnica wydłużenia 16,6 s na korzyść PCI po 6 tyg.	–	2,9 leku przeciwdławicowego w obu ramionach po 6 tyg.	–

*p < 0,05

CABG — pomostowanie tętnic wieńcowych; CCS — Kanadyjskie Towarzystwo Kardiologiczne (*Canadian Cardiovascular Society*); MT — leczenie zachowawcze; PCI — przeszczepna interwencja wieńcowa; vs. — w porównaniu z

Dodatkowa tabela 2. Rewaskularyzacja w porównaniu z leczeniem zachowawczym: badania, początkowa charakterystyka pacjentów, główny punkt końcowy, maksymalna obserwacja kliniczna

Rok publikacji	Badanie	n	Początkowa charakterystyka			Główny punkt końcowy			Maksymalna obserwacja kliniczna						
			Wiek (lata)	Kobiety (%)	Cukrzyca (%)	MVD (%)	LVEF (%)	Definicja	Lata obserwacji	Wyniki	Lata obserwacji	Zgon	MI	Rewaskularyzacja	
CABG vs. MT															
1980	ECSS	768	< 65 ^b	0	-	100	> 50 ^b	-	-	8	-	11,4 vs. 20,1%*	-	-	-
1984	VA	686	-	-	-	86	-	-	-	18	-	70 vs. 67%	49 vs. 41%	41 vs. 62% ^c	-
1984	CASS	780	51	10	9	73	-	-	-	10	-	19,2 vs. 21,8%	-	8,9 vs. 36,9% ^d	-
2011/ /2016	STICH	1212	60	12	39	91	27	Zgon	4,7	9,8	36 vs. 41%	58,9 vs. 66,1%*	-	-	-
PTCA vs. MT															
1997	RITA-2	1018	-	18	9	40	-	Zgon lub MI	2,7	7	6,3 vs. 3,3%*	8,5 vs. 8,4%	6,3 vs. 4,5% ^c	27,2 vs. 35,4% ^c	-
1999	AVERT	341	58	16	16	43	61	Zgon sercowy, SCA, MI, CVA, rewaskularyzacja lub hospitalizacja z powodu dławicy	1,5	1,5	20,9 vs. 13,4%*	0,6 vs. 0,6% ^a	2,8 vs. 2,4% ^c	16 vs. 12% ^c	-
2003	ALKK	300	58	13	16	0	-	MI, rewaskularyzacja lub ponowna hospitalizacja z powodu ciężkiej dławicy	1	4,7	10 vs. 18%	4,0 vs. 11,2%*	6,7 vs. 7,9%	17 vs. 24%	-
2007	SWISS-II	201	55	12	11	-	57	Zgon sercowy, MI lub rewaskularyzacja	10,2	10,2	28,1 vs. 63,8%*	6,3 vs. 21,0%*	11,5 vs. 38,1%*	27,1 vs. 43,8%*	-



Dodatkowa tabela 2. (cd.) Rewaskularyzacja w porównaniu z leczeniem zachowawczym: badania, początkowa charakterystyka pacjentów, główny punkt końcowy, maksymalna obserwacja kliniczna

Rok publikacji	Badanie	n	Początkowa charakterystyka			Główny punkt końcowy			Maksymalna obserwacja kliniczna					
			Wiek (lata)	Kobiety (%)	Cukrzyca (%)	MVD (%)	LVEF (%)	Definicja	Lata obserwacji	Wyniki	Lata obserwacji	Zgon	MI	Rewaskularyzacja
BMS/CAPB vs. MT														
2001	TIME	305	80	43	23	79	53	Zgon, MI lub hospitalizacja z powodu ACS	0,5	19,0 vs. 49,3%*	1	11,1 vs. 8,1%	–	–
2007	MASS-II	611	60	31	29	100	67	Zgon sercowy, MI lub rewaskularyzacja	1	6,4 (CABG) vs. 24,4 (BMS) vs. 14,3% (MT)*	10	25,1 (CABG) vs. 24,9 (PCI) vs. 31% (MT)	10,3 (CABG) vs. 13,3 (PCI) vs. 20,7% (MT)*	7,4 (CABG) vs. 41,9 (PCI) vs. 39,4% (MT)*
BMS vs. MT														
2006	OAT	2166	59	22	21	18	48	Zgon, MI lub HF 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%*
2007	COURAGE	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%*
2008	JSAP	384	64	26	40	32	65	Zgon, ACS, CVA lub hospitalizacja w trybie nagłym	3,3	22,0 vs. 33,2%*	3,3	2,9 vs. 3,9%	1,6 vs. 3,8%	21,4 vs. 36,5%*
DES vs. MT														
2012/ /2014	FAME-2	888	64	22	27	42	–	Zgon, MI lub pełna rewaskularyzacja	1	4,3 vs. 12,7%*	1	1,3 vs. 1,8%	5,8 vs. 6,8%	8,1 vs. 40,6%*

Wiek i frakcję wyrzutową lewej komory (LVEF) podano jako wartości średnie; * $p < 0,05$

ACS — ostry zespół wieńcowy; BMS — niepowlekaną stent metalowy; CABG — pomostowanie tętnic wieńcowych; CVA — incydent naczyniowo-mózgowy; DES — stent uwalniający lek; HF — niewydolność serca; MI — zawał serca; MT — leczenie zachowawcze; MVD — choroba wielonaczyniowa; NYHA — Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (New York Heart Association); SCA — nagle zatrzymanie krążenia; PCI — przeszczepna interwencja wieńcowa; PTCA — przeszczepna śródnaczyniowa angioplastyka wieńcowa; vs. — w porównaniu z

*Zgon sercowy

*Kryteria włączenia

*Nie przeprowadzono analizy statystycznej

*Ponowne CABG, z wyłączeniem PTCA

Dodatkowa tabela 3. Rewaskularyzacja przeszłorna w porównaniu z chirurgiczn: badania, początkowa charakterystyka pacjentów, główny punkt końcowy, maksymalna obserwacja kliniczna

Rok publikacji	Badanie	n	Początkowa charakterystyka			Główny punkt końcowy			Maksymalna obserwacja kliniczna						
			Wiek (lata)	Kobiety (%)	Cukrzyca (%)	MVD (%)	LVEF (%)	Definicja	Lata obserwacji	Wyniki	Lata obserwacji	Zgon	MI	Rewaskularyzacja	Udar mózgu
PTCA															
1993	RITA-I	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%*	1,8 vs. 2,0% (po 2,5 roku)
1994	GABI	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%*	—
1994	EAST	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%* (po 3 latach)	65,3 vs. 26,5%*	0,5 vs. 1,5% (po 3 latach)
1995	CABRI	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 1 roku)	33,6 vs. 6,5%* (po 1 roku)	—
1996	BARI	1829	62	27	25	100	57	Zgon	5	13,7 vs. 10,7%	10	29,0 vs. 26,5%	—	76,8 vs. 20,3%*	0,2 vs. 0,8% (w szpitalu)
BMS															
2001	AWESOME	454	67	—	31	82	45	Zgon	3	20 vs. 21%	3	20 vs. 21%	—	—	—
2001	ERACI II	450	62	21	17	100	—	Zgon, MI, udar lub ponowna rewaskularyzacja	0,1	3,6 vs. 12,3%*	5	7,1 vs. 11,5%	2,8 vs. 6,2%	28,4 vs. 7,2%*	0 vs. 0,9% (po 30 dniach)
2001	ARTS	1205	61	23	17	99	61	Zgon, MI, udar lub ponowna rewaskularyzacja	1	26,2 vs. 12,2%*	5	8,0 vs. 7,6%	6,7 vs. 5,6%	30,3 vs. 8,8%*	3,8 vs. 3,5%
2002	SoS	988	61	21	14	100	57	Ponowna rewaskularyzacja	2	21 vs. 6%*	6	10,9 vs. 6,8%*	5 vs. 8% (po 2 latach)	21 vs. 6%* (po 2 latach)	—
2003	OCTOSTENT	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%*	0 vs. 0%
2005	Thiele	220	62	25	30	0	63	Zgon sercowy, MI lub TVR	0,5	31 vs. 15%*	5,6	10 vs. 12%	5 vs. 7%	32 vs. 10%* (TVR)	—

Wiek i frakcję wyrzutową lewej komory (LVEF) podano jako wartości średnie; *p < 0,05

BMS — niepowlekany stent metalowy, MI — zawał serca; MVD — choroba wielonaczyniowa; PTCA — przeszłorna śródnaczyniowa angioplastyka wieńcowa; TVR — ponowna rewaskularyzacja tego samego naczynia; vs. — w porównaniu z

Dodatkowa tabela 4. Systemy klasyfikacji stosowane w związku z rewaskularyzacją mięśnia sercowego

Skala	Cel	Adres internetowy
Ocena wyników leczenia po rewaskularyzacji mięśnia sercowego lub ACS		
EuroSCORE II	Przewidywanie umieralności wewnątrzszpitalnej	www.euroscore.org
STS	Przewidywanie umieralności wewnątrzszpitalnej lub 30-dniowej oraz chorobowości wewnątrzszpitalnej	www.sts.org
SYNTAX	Przewidywanie występowania MACCE po PCI w średnio- i długoterminowej obserwacji	www.syntaxscore.com
SYNTAX II	Przewidywanie umieralności po CABG lub PCI	www.syntaxscore.com
GRACE	Przewidywanie zgonów lub zgonów/MI po ACS	www.gracescore.org
Okres stosowania DAPT		
PRECISE-DAPT	Wybór między krótkim (3–6 mies.) a standardowym/długim (12–24 mies.) okresem stosowania DAPT w momencie stentowania tętnic wieńcowych	www.precisedaptscore.com
DAPT	Wybór między standardowym (12 mies.) a długim (30 mies.) okresem stosowania DAPT po 12 mies. niepowikłanego DAPT	www.daptstudy.org
Przewidywanie ryzyka zatorowości i krwawień		
CHA ₂ DS ₂ -VASc	Przewidywanie ryzyka udaru mózgu u pacjentów z migotaniem przedsionków (istotne w sytuacji PCI w celu ustalenia wskazań do OAC)	www.chadsvasc.org
HAS-BLED	Przewidywanie ryzyka krwawienia, np. w sytuacji stosowania DAPT i OAC (potrójne leczenie przeciwkrzepliwe)	www.chadsvasc.org
ABC	Przewidywanie ryzyka krwawienia, np. w sytuacji stosowania DAPT i OAC (potrójne leczenie przeciwkrzepliwe)	www.ucr.uu.se/en/services/abc-risk-calculators
Kruchość		
Clinical Frailty Score	Ocena kruchości jako wskaźnika predykcyjnego zgonów i długości pobytu w szpitalu	http://geriatricresearch.medicine.dal.ca/clinical_frailty_scale.htm

ABC — wiek (*Age*), biomarkery (*Biomarkers*), wywiady kliniczne (*Clinical history*); ACS — ostry zespół wieńcowy; CABG — pomostowanie tętnic wieńcowych; 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 przeciwplytkowe; GRACE — *Global Registry of Acute Coronary Events*; 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 czasu protrombinowego (*Labile INR*), podeszły wiek (*Elderly*), leki lub alkohol (*Drugs/alcohol*); MACCE — poważne niekorzystne zdarzenia sercowe i naczyniowo-mózgowe; MI — zawał serca; OAC — doustny lek przeciwkrzepliwy; PCI — przeszskórna interwencja wieńcowa; PRECISE-DAPT — *Predicting Bleeding Complications In Patients Undergoing Stent Implantation and Subsequent Dual Anti Platelet Therapy*; STS — *Society of Thoracic Surgeons*; SYNTAX — *Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery*

Dodatkowa tabela 5. Randomizowane próby kliniczne dotyczące rewaskularyzacji u chorych na cukrzycę

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

Wiek i frakcję wyrzutową lewej komory (LVEF) podano jako wartości średnie; *p < 0,05

BMS — niepowlekany stent metalowy; CABG — pomostowanie tętnic wieńcowych; DES — stent uwalnający lek; MI — zawał serca; MT — leczenie zachowawcze; MVD — choroba wielonaczyniowa; PCI — przeszskórna interwencja wieńcowa; Sx-Sc — wynik w skali SYNTAX; vs. — w porównaniu z

^aChoroba trójnaczyniowa

^bRandomizacja stratyfikowana względem metody rewaskularyzacji

^cAnaliza podgrup

Dodatkowa tabela 6. Stenty uwalniające lek nowej generacji z certyfikatem *Conformité Européenne* (CE) zalecane w praktyce klinicznej na podstawie randomizowanych prób klinicznych z klinicznym głównym punktem końcowym (w kolejności alfabetycznej)

DES	Materiał konstrukcji stentu	Powłoka polimerowa	Lek	Piśmiennictwo
Stenty z trwałą powłoką polimerową				
Promus element	Stop platynowo-chromowy	PBMA i PVDF-HFP	Ewerolimus	[15, 16]
Resolute	Stop kobaltowo-chromowy	PBMA, PHMA, PVP i PVA	Zotarolimus	[16–18]
Xience	Stop kobaltowo-chromowy	PBMA i PVDF-HFP	Ewerolimus	[19–21]
EluNIR (BioNIR)	Stop kobaltowo-chromowy	PBMA i TSPCU	Ridaforolimus	[22]
Stenty z biodegradowalną powłoką polimerową				
Biomatrix	Stal nierdzewna	PDLLA	Biolimus A9	[23, 24]
Nobori	Stal nierdzewna	PDLLA	Biolimus A9	[25–27]
Orsiro	Stop kobaltowo-chromowy	PLLA	Sirolimus	[28, 29]
Synergy	Stop platynowo-chromowy	PLGA	Ewerolimus	[29]
Ultimaster	Stal nierdzewna	PDLLA/PCL	Sirolimus	[30]
Yukon Choice PC	Stal nierdzewna	PDLLA	Sirolimus	[31]
Stenty bezpolimerowe				
BioFreedom	Stal nierdzewna	–	Biolimus A9	[32]
Yukon Choice PF	Stal nierdzewna	–	Sirolimus	[33]

DES — stent uwalniający lek; PBMA — poli(metakrylan n-butylu); PC — powlekany polimerem; PDLLA — poli(D,L-kwas mlekowy); PDLLA/PCL — poli(D,L-laktyd-ko-kaprolakton); PF — bezpolimerowy; PHMA — poli(metakrylan heksylu); PLGA — poli(D,L-laktyd-ko-glikolid); PLLA — poli(L-kwas mlekowy); PVA — poli(octan winylu); PVDF-HFP — poli(fluorek winylidenu-ko-heksafluoropropylen); PVP — poli(winylopirolidon); TSPCU — termoplastyczny silikono-poliwęglano-uretan

Dodatkowa tabela 7. Stenty bioresorbowalne z certyfikatem Conformité Européenne (CE)

Nazwa handlowa	Producent	Materiał rusztowania	Materiał powłoki	Grubość urządzenia	Uwalniany lek	Ładunek leku	Długość okresu uwalniania leku	Bioresorpcja w przedklinicznych modelach świńskich	Rok uzyskania certyfikatu CE	Rok rejestracji przez FDA (USA)	Rok rejestracji przez PMDA (Japonia)
ABSORB BVS 1.1	Abbott Vascular	PLLA	PDLLA	156 μm	Everolimus	76-308 μg /stent	3 mies.	36 mies.	2011	2016	2016
DESolve (+ DESolve 100/DESolve Cx/DESolve NXT)	Elixir Medical	PLLA	PLLA	100–150 μg	Nowolimus	bd	3 mies.	24 mies.	2014	–	–
ART Pure	ART	PDLLA	nd	170 μm	Bez uwalniania leku	nd	nd	24 mies.	2015	–	–
Magmaris	Biotronik	Stop magnezowy	PLLA	150 μm	Sirolimus	1,4 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$	3 mies.	9–12 mies.	2016	–	–
Fantom	Reva	PTD-PC	PTD-PC	125 μm	Sirolimus	115 μg	bd	< 3 lata	2017	–	–

bd — brak danych; BVS — stent bioresorbowalny; FDA — Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration); nd — nie dotyczy; PDLLA — poli(D,L-kwas mlekowy); PLLA — poli(L-kwas mlekowy); PLLA — poli(L-kwas mlekowy); PMDA — Agencja Środków Farmaceutycznych i Urządzeń Medycznych (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency); PTD-PC — połączenie poli(pochothanej tyrozyny) i poliwęglanu

Dodatkowa tabela 8. Balony uwalniające lek z certyfikatem Conformité Européenne (CE) (w kolejności alfabetycznej)

Urządzenie	Nośnik	Lek	Piśmiennictwo
Agent	ATBC	Paklitaksel	
Angiosculpt	NDGA	Paklitaksel	
Danubio	BTHC	Paklitaksel	
Dior II	Shellac	Paklitaksel	[34, 35]
Elutax	–	Paklitaksel	[36]
IN.PACT Falcon	Mocznik	Paklitaksel	[37]
MagicTouch	Fosfolipidowy	Sirolimus	
Moxy	Polisorbat	Paklitaksel	[38]
Pantera Lux	BTHC	Paklitaksel	[39]
Protégé NC	BTHC	Paklitaksel	
SeQuent Please	Jopromid	Paklitaksel	[40–44]

ATBC — cytrynian acetylotributyli; BTHC — cytrynian butyrylotriheksyli; NDGA — kwas nordihydrogwajaretowy

Dodatkowa tabela 9. Wskaźniki jakości pomostowania tętnic wieńcowych

Wskaźniki przedoperacyjne
Leczenie beta-adrenolitykiem
Technika operacyjna
Częstość wykorzystywania tętnicy piersiowej wewnętrznej
Wybór i okres stosowania profilaktyki antybiotykowej
Pooperacyjne wyniki leczenia
Zgon
Udar mózgu
Niewydolność nerek wymagająca dializ
Ponowna eksploracja chirurgiczna z powodu krwawienia
Ponowna interwencja z powodu niewydolności pomostu
Przedłużona intubacja (> 24 h)
Głębokie zakażenie rany mostka wymagające rekonstrukcji mostka
Wypisanie ze szpitala
Przepisanie leku przeciwplatekcyjnego
Przepisanie leku hipolipemizującego w dużego dawce
Przyjmowanie przez pacjentów zalecanych w wytycznych leków zleconych przy wypisywaniu, w zależności od sytuacji klinicznej
Dalsza obserwacja
Częstość ponownych hospitalizacji w ciągu 90 dni
Umieralność w ciągu 30 dni oraz 1 roku
Częstość nieplanowanych ponownych rewaskularyzacji w ciągu 1 roku

Źródło: <http://www.sts.org/quality-safety/performance-measures> (dostęp 4 lutego 2018)

Dodatkowa tabela 10. Wskaźniki jakości przeszłonnych interwencji wieńcowych

Wskaźniki przed interwencją
Stosowanie leków zalecanych w wytycznych
Technika zabiegowa
Częstość powodzenia zabiegów
Częstość wykonywania zabiegów z dostępu przez tętnicę promieniową
Częstość wszczepiania stentów uwalniających lek
Wyniki leczenia w okresie okołointerwencyjnym
Zgon
Zawał serca w okresie okołointerwencyjnym
Udar mózgu
Netropatia pokontrastowa
Poważne krwawienie (typ 3–5 wg BARC)
Pomostowanie tętnic wieńcowych w trybie nagłym
Wypisani ze szpitala
Przepisanie leków przeciwplatekcyjnych
Przepisanie leku hipolipemizującego w dużego dawce
Przyjmowanie przez pacjentów zalecanych w wytycznych leków zleconych przy wypisywaniu ze szpitala, w zależności od sytuacji klinicznej
Dalsza obserwacja
Częstość ponownych hospitalizacji
Umieralność w ciągu 30 dni oraz 1 roku
Częstość nieplanowanych ponownych rewaskularyzacji w ciągu 1 roku
Zakrzepica w stencie wg kryteriów ARC
Poważne krwawienie (typ 3–5 wg BARC)
Łączna częstość zgonów z dowolnej przyczyny, wszystkich zawałów serca i wszystkich nieplanowanych ponownych rewaskularyzacji w ciągu 1 roku

ARC — Academic Research Consortium; BARC — Bleeding Academic Research Consortium

Dodatkowa tabela 11. Modyfikacje dawkowania leków przeciwkrzepliwych u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (CKD)

	Prawidłowa czynność nerek lub CKD w stadium 1.–2. (≥ 60 ml/min/1,73 m ²)	CKD w stadium 3. (≥ 30 –59 ml/min/1,73 m ²)	CKD w stadium 4. (15–29 ml/min/1,73 m ²)	CKD w stadium 5. (< 15 ml/min/1,73 m ²)
Kwas acetylosalicylowy	Bez modyfikacji dawki	Bez modyfikacji dawki	Bez modyfikacji dawki	Bez modyfikacji dawki
Klopidogrel	Bez modyfikacji dawki	Bez modyfikacji dawki	Bez modyfikacji dawki	Stosować tylko z wybranych wskazań (np. zapobieganie zakrzepicy w stencie)
Prasugrel	Bez modyfikacji dawki	Bez modyfikacji dawki	Bez modyfikacji dawki	Niezalecany
Tikagrelor	Bez modyfikacji dawki	Bez modyfikacji dawki	Bez modyfikacji dawki	Niezalecany
Kangrelor	Bez modyfikacji dawki	Bez modyfikacji dawki	Bez modyfikacji dawki	Bez modyfikacji dawki
Enoksaparyna	1 mg/kg mc. s.c. 2 ×/d.		1 mg/kg mc. s.c. 1 ×/d.; monitorować aktywność anty-Xa	Niezalecana
Heparyna niefrakcjonowana	<ul style="list-style-type: none"> Przed koronarografią: 60–70 jm./kg mc. <i>i.v.</i> (maks. 5000 jm.) oraz wlew 12–15 jm./kg mc./h (maks. 1000 jm./h), docelowy aPTT 1,5–2,5 × wartość kontrolna Podczas PCI: zależnie od ACT lub 70–1000 jm./kg mc. <i>i.v.</i> u pacjentów niepoddanych leczeniu przeciwzakrzepowemu (50–70 jm./kg mc., jeżeli w połączeniu z inhibitorem GP IIb/IIIa) 		Bez modyfikacji dawki	Bez modyfikacji dawki
Fondaparinux	2,5 mg s.c. 1 ×/d.	1,5 mg s.c. 1 ×/d.	Niezalecany, jeżeli eGFR < 20 ml/min/1,73 m ²)	Niezalecany
Biwalirudyna	Bolus 0,75 mg/kg mc. <i>i.v.</i> , wlew 1,75 mg/kg mc./h	Bolus 0,75 mg/kg mc. <i>i.v.</i> , wlew 1,4 mg/kg mc./h	Niezalecana	Niezalecana
Abciximab	Bolus 0,25 mg/kg mc. <i>i.v.</i> , wlew 0,125 µg/kg mc./min (maks. 10 µg/min)	Nie ma szczególnych zaleceń dotyczących stosowania abciximabu lub modyfikacji jego dawkowania w przypadku niewydolności nerek; konieczna uważna ocena ryzyka krwawień		
Eptifibatyd	Bolus 180 µg/kg mc. <i>i.v.</i> , wlew 2 µg/kg mc./min	Bez modyfikacji bolusa, zmniejszyć prędkość wlewu do 1 µg/kg mc./min, jeżeli eGFR < 50 ml/min/1,73 m ²	Niezalecany	Niezalecany
Tirofiban	Bolus 25 µg/kg mc. lub 10 µg/kg mc. <i>i.v.</i> , wlew 0,15 µg/kg mc./min	Bez modyfikacji dawkowania	Bez modyfikacji bolusa, zmniejszyć prędkość wlewu do 0,05 µg/kg mc./min	Niezalecany

aPTT — czas częściowej trombolastyny po aktywacji; ACT — czas aktywowanego krzepnięcia; eGFR — oszacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego; GP IIb/IIIa — glikoproteina IIb/IIIa; jm. — jednostka międzynarodowa; *i.v.* — dożylnie; PCI — przeszczepowa interwencja wieńcowa; s.c. — podskórnie

Uzupełnienie rozdziału 7: Rewaskularyzacja w zawałach serca z uniesieniem odcinka ST

Badania dotyczące strategii rewaskularyzacji u pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST i chorobą wielonaczyniową

W badaniu *Preventive Angioplasty in Acute Myocardial Infarction* (PRAMI) ($n = 465$) prewencyjna PCI w tętnicach innych niż tętnica odpowiedzialna za zawał ze zwężeniem $\geq 50\%$, oceniana w porównaniu z PCI dotyczącą tylko tej tętnicy, wiązała się z obniżeniem łącznego ryzyka zgonu, MI lub dławicy odpornej na leczenie (HR w grupie prewencyjnej PCI 0,35; 95% CI 0,21–0,58; $p < 0,001$) [45]. W badaniu *Complete Versus Lesion-Only Primary PCI Trial* (CvLPRIT) przypisano losowo 296 pacjentów ze STEMI i chorobą wielonaczyniową do pełnej rewaskularyzacji w okresie wewnątrzszpitalnym (jednoczesnej lub etapowej) lub rewaskularyzacji dotyczącej tylko tętnicy odpowiedzialnej za zawał [46]. Główny punkt końcowy obejmujący zgony z dowolnej przyczyny, ponowne MI, HF oraz rewaskularyzację z powodu niedokrwienia w ciągu 12 miesięcy wystąpił u 10,0% pacjentów w grupie poddanej pełnej rewaskularyzacji w porównaniu z 21,2% pacjentów w grupie poddanej rewaskularyzacji dotyczącej tylko tętnicy odpowiedzialnej za zawał (HR 0,45; 95% CI 0,24–0,84; $p = 0,009$).

W badaniu *Third Danish Study of Optimal Acute Treatment of Patients with ST-segment Elevation Myocardial Infarction: Primary PCI in Multivessel Disease* (DANAMI-3-PRIMULTI) 627 pacjentów po skutecznej PCI dotyczącej tętnicy odpowiedzialnej za zawał przydzielono do niepodejmowania dalszego leczenia inwazyjnego lub pełnej rewaskularyzacji na podstawie pomiarów FFR, obejmującej tętnice inne niż tętnica odpowiedzialna za zawał i wykonywanej przed wypisaniem ze szpitala. W ciągu mediany 27 miesięcy obserwacji główny punkt końcowy obejmujący zgony z dowolnej przyczyny, MI nieprowadzące do zgonu oraz rewaskularyzację z powodu niedokrwienia dotyczącą innych tętnic niż tętnica odpowiedzialna za zawał wystąpił u 68 (22%) pacjentów, u których wykonano tylko PCI dotyczącą tętnicy odpowiedzialnej za zawał, oraz u 40 (13%) pacjentów, u których przeprowadzono pełną rewaskularyzację (HR 0,56; 95% CI 0,38–0,83; $p = 0,004$) [47]. Korzyść wynikała głównie ze zmniejszenia częstości ponownych rewaskularyzacji.

W badaniu *Compare-Acute* przypisano losowo 885 pacjentów ze STEMI i chorobą wielonaczyniową poddawanych pierwotnej PCI do pełnej rewaskularyzacji dotyczącej tętnic innych niż tętnica odpowiedzialna za zawał (na podstawie pomiarów FFR) lub niepodejmowania rewaskularyzacji dotyczącej tętnic innych niż tętnica odpowiedzialna za zawał [48]. Głównym wynikiem badania było stwierdzenie mniejszej częstości występowania głównego punktu końcowego

(zgon, MI, rewaskularyzacja lub udar mózgu; HR 0,35; 95% CI 0,22–0,55; $p < 0,001$) w grupie wielonaczyniowej PCI, co zależało głównie od mniejszej potrzeby późniejszych rewaskularyzacji w przypadku przeprowadzenia rewaskularyzacji pod kontrolą FFR w zakresie tętnic innych niż tętnica odpowiedzialna za zawał. Aczkolwiek, można było jednak również zaobserwować, że łączna częstość rewaskularyzacji była znacznie większa w grupie pełnej rewaskularyzacji.

Strategia rewaskularyzacji u pacjentów z zawałem serca we wstrząsie kardiogenym

Dane z rocznej obserwacji w badaniu *Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock* (SHOCK) ($n = 302$) wykazały istotną przewagę wczesnej rewaskularyzacji nad leczeniem zachowawczym (MT) u pacjentów w wieku < 75 lat [49]. W subanalizie służącej porównaniu CABG z PCI udowodniono podobną przeżywalność w obu podgrupach, mimo że CABG wykonywano częściej u pacjentów z zaawansowaną chorobą wielonaczyniową, w tym LMVD, natomiast w grupie poddanej PCI przeważali pacjenci z chorobą jedno- lub dwunaczyniową [50].

W rejestrze SHOCK dowiedziono, że rewaskularyzacja za pomocą PCI lub CABG w trybie nagłym poprawiała przeżywalność w długoterminowej obserwacji w porównaniu z początkowym intensywnym MT [51, 52]. Umieralność ogólna po 6 miesiącach była mniejsza w grupie przydzielonej do rewaskularyzacji niż wśród pacjentów leczonych zachowawczo (odpowiednio 50,3% vs. 63,1%; RR 0,80; 95% CI 0,65–0,98; $p < 0,03$). Wyniki tego nierandomizowanego porównania wskazują, że CABG należy rozważyć u pacjentów we wstrząsie kardiogenym, u których anatomia zmian w tętnicach wieńcowych jest odpowiednia do takiego leczenia, zwłaszcza jeżeli skuteczna PCI pozostaje niemożliwa. Z niedawnej analizy koreańskiego Rejestru AMI (*Acute Myocardial Infarction Registry*) (16 620 pacjentów ze STEMI) wynika, że wielonaczyniowa rewaskularyzacja w momencie pierwotnej PCI wiązała się z lepszymi wynikami u pacjentów ze STEMI we wstrząsie kardiogenym niż rewaskularyzacja dotycząca tylko tętnicy odpowiedzialnej za zawał [53]. Te badania wskazują, że u pacjentów ze STEMI we wstrząsie kardiogenym należy rozważyć wielonaczyniową PCI.

W badaniu *Culprit Lesion Only PCI Versus Multivessel PCI in Cardiogenic Shock* (CULPRIT-SHOCK) pacjentów ze STEMI lub zawałem serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) we wstrząsie kardiogenym przydzielano losowo do PCI obejmującej tylko zmianę odpowiedzialną za zawał lub natychmiastowej PCI wszystkich istotnych zwężeń ($> 70\%$). W grupie poddanej wielonaczyniowej PCI wykonywano rekanalizację CTO, jeżeli było to możliwe, a pełną rewaskularyzację przeprowadzono u 81% pacjentów. Etapową rewaskularyzację wykonano u 17,7% pacjentów w grupie poddanej PCI dotyczącej tylko zmiany odpowiedzialnej za zawał, a częstość przechodzenia pacjentów z jednej grupy do drugiej była

stosunkowo mała (12,5% w grupie poddanej PCI dotyczącej tylko zmiany odpowiedzialnej za zawał oraz 9,4% w grupie poddanej wielonaczyniowej PCI). Częstość występowania głównego punktu końcowego, obejmującego zgon i ciężką niewydolność nerek prowadzącą do zastosowania leczenia nerkozastępczego, była większa w grupie poddanej natychmiastowej wielonaczyniowej PCI niż w grupie poddanej PCI dotyczącej tylko zmiany odpowiedzialnej za zawał. Podobne wyniki uzyskano w odniesieniu do umieralności ogólnej (RR 0,84; 95% CI 0,72–0,98; $p = 0,03$) oraz w prospektywnie zdefiniowanych podgrupach, w tym w zależności od występowania lub niewystępowania CTO.

W badaniu CULPRIT-SHOCK stosowano nowoczesne metody PCI oraz postępowania okołozabiegowego i dostarczyło ono jednoznacznych dowodów, że u pacjentów we wstrząsie kardiogenym strategia PCI dotyczącej tylko zmiany odpowiedzialnej za zawał powinna być preferowana w stosunku do strategii natychmiastowej wielonaczyniowej PCI. Wielonaczyniowej PCI nie należy wykonywać rutynowo, ale można ją rozważyć u niektórych pacjentów, np. w przypadku trudności z ustaleniem, która zmiana odpowiada za zawał.

Uzupełnienie rozdziału 10: Rewaskularyzacja u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek

Zapobieganie nefropatii pokontrastowej

Ryzyko CIN zależy od czynników związanych z pacjentem, takich jak CKD, cukrzyca, zastoinowa HF, niestabilność hemodynamiczna, zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej, płeć żeńska, zaawansowany wiek oraz niedokrwistość, a także od rodzaju i objętości podanego środka kontrastowego [54, 55]. W porównaniu z wysokoosmolarnymi środkami kontrastowymi stosowanie środków nisko- lub izoosmolarnych wiąże się z obniżeniem ryzyka CIN [56–58]. W małym wstępnym badaniu uzyskano dane przemawiające za preferencją środków izoosmolarnych w stosunku do niskoosmolarnych [56], ale później nie udało się tego potwierdzić [59]. Ryzyko CIN zwiększa się istotnie, kiedy stosunek łącznej objętości środka kontrastowego do GFR przekracza 3,7 [60, 61]. Wykonywanie zabiegów diagnostycznych i interwencyjnych oddzielnie zmniejsza łączną objętość środka kontrastowego podawanego podczas jednego zabiegu. Z kolei ryzyko miażdżycowo-zatorowego uszkodzenia nerek zwiększa się wraz z liczbą zabiegów cewnikowania serca. U pacjentów z CKD i rozszanymi zmianami miażdżycowymi można rozważyć pojedynczy zabieg (koronarografia diagnostyczna, a następnie PCI *ad hoc*), jeżeli objętość podanego środka kontrastowego będzie < 4 ml/kg mc.

Zasadniczo zaleca się, aby u wszystkich pacjentów z CKD, u których wykonuje się cewnikowanie serca, stosować profilaktycznie nawodnienie izotonicznym (fizjologicznym) roztworem

soli [62]. Podstawą tego zalecenia są jednak ograniczone dane z porównań izotonicznego roztworu soli z hipotonicznym roztworem soli [63] lub z wodorowęglanem sodu [64, 65]. Z drugiej strony dopiero niedawno przeprowadzono randomizowaną próbę kliniczną, w której porównano wcześniejsze nawodnienie dożylne z brakiem profilaktyki. Co więcej, przewaga izotonicznego roztworu soli nad wodorowęglanem sodu obserwowana w początkowych badaniach nie potwierdziła się w niedawnej metaanalizie [66]. We współczesnym randomizowanym badaniu *A Maastricht Contrast-Induced Nephropathy Guideline* (AMACING) bezpośrednio porównano dożylne podawanie 0,9-procentowego roztworu chlorku sodu z brakiem profilaktyki u 660 pacjentów z oszacowanym GFR 30–59 ml/min/1,73 m², u których wykonywano planowy zabieg wymagający podania jodowego środka kontrastowego [67]. W ciągu 2–6 dni po ekspozycji na środek kontrastowy brak profilaktyki nie był gorszy niż nawodnienie dożylne pod względem zapobiegania CIN i wiązał się z mniejszymi kosztami. Te wyniki muszą być interpretowane z uwzględnieniem jednoosrodkowego charakteru badania oraz stosunkowo niewielkiej liczebności tej kohorty cechującej się małym ryzykiem [67].

Biorąc pod uwagę znany wpływ małej efektywnej objętości wewnątrznaczyniowej na ryzyko CIN, eksperci są wciąż zgodni, że odpowiednie nawodnienie jest konieczne w celu zapobiegania CIN. Na podstawie wcześniejszych doświadczeń [64, 65, 68] profilaktyczne nawodnienie izotonicznym roztworem soli należy rozpoczynać u pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka w przybliżeniu 12 h przed koronarografią i kontynuować je przez ≥ 24 h po koronarografii w celu obniżenia ryzyka CIN, zwłaszcza jeżeli GFR wynosi < 40 ml/min/1,73 m². Optymalna długość okresu stosowania infuzji nie jest dokładnie znana. Ostatnio uzyskano obiecujące wyniki, dostosowując prędkość wlewu do osrodkowego ciśnienia żylnego [69]. Wykazano również, że dwa schematy celowanego (indywidualizowanego) nawadniania (*targeted hydration regimens*) rozpoczynanego krótko przed cewnikowaniem serca przeważały nad konwencjonalnym schematem nawadniania [70, 71]. W badaniu *Prevention of Contrast Renal Injury with Different Hydration Strategies* (POSEIDON) pacjentów z CKD w 3. stadium przydzielano losowo do prędkości wlewu dostosowanej do ciśnienia końcoworozkurczowego w lewej komorze lub standardowej prędkości wlewu [70]. Nefropatia pokontrastowa wystąpiła rzadziej w grupie indywidualizowanego nawadniania (6,7%) niż w grupie kontrolnej (16,3%; RR 0,41; 95% CI 0,22–0,79; $p = 0,005$). Również u pacjentów z CKD z grupy wysokiego ryzyka w badaniu *Renal Insufficiency After Contrast Media Administration* (REMEDIAL II) wykazano, że strategia kontrolowanego nawadniania obejmująca wymuszoną diurezę i dostosowany do niej wlew roztworu soli za pomocą automatycznego systemu miała przewagę nad postępowaniem w grupie kontrolnej [częstość występowania CIN 11% vs. 20,5%; iloraz szans (OR) 0,47; 95% CI 0,24–0,92] [71]. Wyniki badania REMEDIAL II potwierdzono w niedawnej

metaanalizie, która obejmowała jeszcze 3 inne badania [72]. W określonych podgrupach pacjentów schematy indywidualizowanego nawadniania są więc cennym postępowaniem alternatywnym w stosunku do standardowego nawadniania.

Oprócz odpowiedniego nawodnienia w wielu badaniach oceniano również kilka innych strategii prewencji CIN, używając sprzeczne wyniki, które podsumowano w kilku metaanalizach [66, 68, 73]. W niedawnej metaanalizie sieciowej opartej na hierarchicznym modelu Bayesa, obejmującej 124 prób klinicznych z udziałem 28 240 pacjentów, u których przeprowadzono cewnikowanie serca [66], tylko w przypadku statyn w dużej dawce wykazano jednoznaczny korzystny efekt, który w innej metaanalizie wydawał się niezależny od jednocześnie stosowanego protokołu nawadniania [74]. Mimo że w łącznej analizie stwierdzono również pewne korzyści ze stosowania teofiliny, N-acetylocysteiny, wodorowęglanu sodu i peptydów natriuretycznych oraz hartowania przez obwodowe niedokrwienie w porównaniu ze stosowaniem tylko roztworu soli, te wyniki wykazywały znaczną niejednorodność między poszczególnymi badaniami i nie utrzymały się w analizach czułości [66]. Żadna z tych metod nie przyniosła korzyści u chorych na cukrzycę, a korzyści z niektórych z nich (stosowanie teofiliny i wodorowęglanu sodu) były zmniejszone u pacjentów z CKD w 3. lub 4. stadium [66]. Wyniki były zakłócone przez błąd doboru badań do publikacji, uwzględnienie badań o gorszej jakości metodologicznej oraz suboptymalne dawkowanie stosowanych środków [66]. Później w badaniu *Prevention of Serious Adverse Events Following Angiography* (PRESERVE) zbadano skuteczność dożylnego podawania wodorowęglanu sodu oraz doustnego podawania acetylocysteiny w celu zapobiegania CIN [75]. Do tej RCT włączono 5177 pacjentów z grupy wysokiego ryzyka powikłań nerkowych, u których zaplanowano inwazyjną angiografię. Ocena według schematu 2 × 2 grupy nie wykazała korzyści z dożylnego podawania wodorowęglanu sodu w porównaniu z dożylnym podawaniem roztworu chlorku sodu oraz z doustnego podawania acetylocysteiny w porównaniu z placebo pod względem zapobiegania zgonom, potrzebie dializoterapii lub trwałemu pogorszeniu czynności nerek w 90-dniowej obserwacji.

Podsumowując, odpowiednie nawodnienie pozostaje podstawą zapobiegania CIN. Korzyści przynoszą również duże dawki statyn. Ponieważ leki te są wskazane w ramach prewencji wtórnej u pacjentów poddawanych rewaskularyzacji wieńcowej niezależnie od ryzyka CIN, to nie ma potrzeby formułowania szczególnego zalecenia odnoszącego się do CIN. W przypadku wszystkich innych strategii zapobiegania CIN nie ma wystarczających dowodów, aby sformułować zalecenie stosowania lub niestosowania tych metod.

U pacjentów poddawanych CABG skuteczność metod profilaktyki farmakologicznej, takich jak stosowanie klonidyny, fenoldopamu, peptydów natriuretycznych lub N-acetylocysteiny, a także planowej hemodializy przed operacją pozostaje nieudowodniona.

Uzupełnienie rozdziału 11: Rewaskularyzacja u pacjentów wymagających interwencji zastawkowych

Chirurgiczna naprawa wtórnej niedomykalności mitralnej u pacjentów poddawanych pomostowaniu tętnic wieńcowych

Istnieją kontrowersje dotyczące definicji „umiarkowanej” MR, którą posłużono się w badaniu CTSN. W tej próbie klinicznej w celu zdefiniowania umiarkowanej MR zastosowano zintegrowane podejście do klasyfikacji MR, obejmujące również EROA w przedziale 0,2–0,39 cm², zgodnie z propozycją Amerykańskiego Towarzystwa Echokardiograficznego (ASE, *American Society of Echocardiography*). Zarówno w wytycznych ASE, jak i *European Association for Cardiovascular Imaging* zauważono jednak, że EROA > 0,2 cm² oraz objętość fali zwrotnej > 30 ml w niedokrwiennej MR wskazują na gorsze rokowanie i wyższe ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych [76, 77]. W wytycznych ESC/EACTS z 2017 roku dotyczących postępowania w wadach zastawkowych jako wartości progowe dla ciężkiej wtórnej MR przyjęto EROA > 0,2 cm² oraz objętość fali zwrotnej > 30 ml [78]. Co więcej, z powodu kilku niepowodzeń przesiewowej oceny we wczesnej fazie badania CTSN, które uznano za wynikające z nadmiernie restrykcyjnych kryteriów dotyczących EROA, kryteria te rozszerzono, uwzględniając również pacjentów z EROA < 0,2 cm² i innymi zintegrowanymi kryteriami wskaźującymi na więcej niż niewielką MR [79]. Podsumowując, do badania CTSN dotyczącego umiarkowanej niedokrwiennej MR włączano więc pacjentów z niedokrwioną MR z EROA < 0,4 cm² i nie wykazano poprawy wyników leczenia w przypadku chirurgicznej korekcji wtórnej MR w połączeniu z CABG w porównaniu z samym CABG. Mimo że, jak opisano wyżej, definicja umiarkowanej MR zastosowana w tym badaniu jest niezgodna z klasyfikacją niedokrwiennej MR w aktualnych wytycznych, główna wartość zmniejszonej wartości progowej dla ciężkiej niedokrwiennej MR opiera się na gorszym rokowaniu u pacjentów z EROA > 0,2 cm². Posługiwanie się tą klasyfikacją w podejmowaniu decyzji terapeutycznych stworzyłoby problemy polegające albo na pozostawianiu klinicznie istotnej niedokrwiennej MR (EROA > 0,2 cm²) bez leczenia, albo na niepotrzebnym leczeniu pacjentów z EROA < 0,4 cm², u których nie wykazano, aby dodatkowa naprawa zastawki mitralnej poprawiała wyniki leczenia.

Uwzględnienia wymaga również dynamiczny charakter niedokrwiennej MR. Do podejmowania decyzji terapeutycznych można wykorzystywać echokardiografię obciążeniową, chociaż nie ma mocnych dowodów, na których można by oprzeć to zalecenie. Niedokrwioną MR pozostaje złożonym zagadnieniem, a na niektóre pytania wciąż nie ma odpowiedzi mimo kilku randomizowanych prób klinicznych. Aktualne

wytyczne wyrażają opinię ekspertów i wspólne stanowisko Grupy Roboczej, a także są zgodne z wytycznymi dotyczącymi wad zastawkowych. Decyzje terapeutyczne powinna podejmować kardiogrupa, uwzględniając ciężkość MR, choroby współistniejące, objawy, wielkości lewej komory i lewego przedsionka, żywotność rewaskularyzowanego mięśnia sercowego, kompletność rewaskularyzacji, pole powierzchni między punktem koaptacji a płaszczyzną pierścienia (*tenting area*) oraz wysokość koaptacji. Dodatkowo, biorąc pod uwagę wprowadzenie szybko rozwijających się metod przezcewnikowej naprawy/wymiany zastawki mitralnej i anuloplastyki mitralnej, źródłem wskazówek terapeutycznych może być również dyskusja w ramach kardiogrupy dotycząca możliwości przyszłego leczenia przezcewnikowego u pacjentów poddawanych rewaskularyzacji mięśnia sercowego.

Uzupełnienie rozdziału 16: Proceduralne aspekty przezskórnych interwencji wieńcowych

Badania dotyczące bioresorbowalnego stentu Absorb

W wynikach dotyczących głównego punktu końcowego w badaniu *A Bioresorbable Everolimus-Eluting Scaffold Versus a Metallic Everolimus-Eluting Stent* (ABSORB) II nie wykazano przewagi bioresorbowalnego stentu (BVS) Absorb nad konwencjonalnym DES pod względem odpowiedzi naczynioruchowej w stentowanym segmencie na dowieńcowe podanie azotanu po 3 latach [80]. Co więcej, wyniki dotyczące drugiego głównego punktu końcowego, zmniejszenia światła naczynia w odległej obserwacji, były gorsze w przypadku BVS, natomiast nie stwierdzono różnicy pod względem dolegliwości dławicowych zgłaszanych przez pacjentów. W grupie z BVS stwierdzono istotnie większą częstość występowania złożonego punktu końcowego związanego z wszczepionym urządzeniem, obejmującego zgon z przyczyn sercowych, MI spowodowane zmianą w leczonym naczyniu oraz klinicznie wskazane rewaskularyzacje tej samej zmiany (TLR), w porównaniu z grupą DES (10,4% vs. 4,9%; $p = 0,043$). Ta różnica wyników leczenia wynikała głównie z istotnej różnicy częstości występowania MI związanego z leczonym naczyniem (6% vs. 1%; $p = 0,011$) oraz częstości występowania pewnej lub prawdopodobnej zakrzepicy w stencie (3% vs. 0%; $p = 0,033$). Opisany wzrost częstości występowania późnych niepożądanych incydentów klinicznych stwierdzono również po 2 latach w badaniach ABSORB III i ABSORB Japan [81].

W badaniu ABSORB IV, największej dostępnej próbie klinicznej dotyczącej BVS, w której stosowano specjalną technikę wszczepiania tych stentów, stwierdzono gorsze proceduralne wyniki leczenia w przypadku BVS w porównaniu

z EES. W badaniu ABSORB IV wykazano również brak niższości BVS w stosunku do EES pod względem głównego punktu końcowego, niepowodzenia związanego z leczoną zmianą (łączna częstość zgonów z przyczyn sercowych, MI oraz TLR z powodu niedokrwienia) w ciągu 30 dni (HR 1,36; 95% CI 0,93–1,97, p w ocenie braku niższości = 0,02). W 30-dniowej obserwacji stwierdzono trend w kierunku większej częstości występowania zakrzepicy w BVS niż w EES (HR 4,05; 95% CI 0,86–19,07; $p = 0,06$).

Do badania *Amsterdam Investigator-Initiated Absorb Strategy All-Comers* (AIDA), przeprowadzonego z inicjatywy badaczy [82], włączano relatywnie nieselekcjonowanych pacjentów poddawanych interwencji w ramach rutynowej praktyki, w tym pacjentów z ACS. Celem tej próby klinicznej było wykazanie braku niższości BVS w stosunku do EES w 2-letniej obserwacji. W trakcie obserwacji, już po zakończeniu rekrutacji, komitet monitorowania danych i bezpieczeństwa zalecił jednak wcześniejsze ogłoszenie wyników badania ze względu na zastrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa leczenia. W momencie ogłoszenia wyników badania mediana długości okresu obserwacji wyniosła 707 dni. Częstość występowania głównego punktu końcowego, obejmującego zgon z przyczyn sercowych, MI związany z leczonym naczyniem oraz TVR, była podobna w obu grupach (11,7% vs. 10,7%; HR 1,12; 95% CI 0,85–1,48; $p = 0,43$). Częstość występowania pewnej/prawdopodobnej zakrzepicy w stencie była istotnie większa w grupie leczonej BVS (3,5% vs. 0,9%; $p < 0,001$).

W metaanalizach obejmujących dane ze średnio- do długoterminowej obserwacji w randomizowanych próbach klinicznych, w których porównywano BVS Absorb z konwencjonalnymi DES, wykazano, że ryzyko zdarzeń niepożądanych po upływie roku również jest istotnie wyższe w przypadku BVS [83–86].

W ostatnio opublikowanej łącznej analizie indywidualnych danych 3389 pacjentów z 4 randomizowanych prób klinicznych służących porównaniu BVS z EES (badania ABSORB II, ABSORB III, ABSORB China oraz ABSORB Japan) dowiedziono wyższego ryzyka niepowodzenia związanego z leczoną zmianą (łączna częstość zgonów z przyczyn sercowych, MI oraz TLR z powodu niedokrwienia) w przypadku BVS w porównaniu z EES po 3 latach. Ta różnica wynikała zarówno z gorszej skuteczności (TLR z powodu niedokrwienia: HR 1,46; 95% CI 1,06–2,02), jak i gorszego bezpieczeństwa (zakrzepica w stencie: HR 3,79; 95% CI 1,72–8,36) w przypadku BVS w porównaniu z EES po 3 latach obserwacji [83].

Uzupełnienie rozdziału 17: Leczenie przeciwkrzepliwe

Badanie TRITON-TIMI 38: pacjenci z NSTEMI i STEMI

Prasugrel, pochodna tienopirydyny III generacji, jest prolekiem, który po aktywacji nieodwracalnie hamuje receptor

P2Y₁₂ na powierzchni płytek. Lek ten, podawany w dawce nasycającej 60 mg oraz dawce podtrzymującej 5/10 mg, charakteryzuje się szybkim i przewidywalnym hamowaniem czynności płytek [87]. Prasugrel oceniono w porównaniu z kłopidogrelem w badaniu TRITON-TIMI 38 [88]. W całej ocenianej populacji [88] (n = 13 608) oraz u 10 074 pacjentów z NSTEMI-ACS uczestniczących w badaniu TRITON-TIMI 38 [89] częstość występowania głównego punktu końcowego była mniejsza wśród pacjentów leczonych prasugrelem niż w w grupie leczonej kłopidogrelem, natomiast częstość występowania poważnych powikłań krwotocznych zgodnie z definicją z badania TIMI, które nie były związane z CABG, była częstsza wśród pacjentów otrzymujących prasugrel, podobnie jak częstość śmiertelnych krwawień. Wyłączając pacjentów obciążonych wyższym ryzykiem krwawienia, prasugrel przynosi istotne korzyści w stosunku do kłopidogrelu pod względem występowania incydentów niedokrwiennych bez istotnego wzrostu częstości występowania poważnych krwawień [89]. Zwłaszcza u pacjentów z cukrzycą i ACS prasugrel przyniósł korzyść kliniczną *netto*, powodując znaczne zmniejszenie częstości występowania incydentów niedokrwiennych bez istotnego wzrostu ryzyka krwawień [90]. Ze względu na niekorzystny stosunek korzyści do ryzyka stwierdzony w populacji ocenianej w badaniu TRITON-TIMI 38 [88] stosowanie dawki podtrzymującej prasugrelu jest przeciwwskazane u pacjentów z udarem mózgu lub TIA w wywiadach. Ponadto leczenie prasugrelem powinno być stosowane ostrożnie u pacjentów w wieku ≥ 75 lat lub z małą masą ciała (< 60 kg). Jeżeli po uważnej ocenie ryzyka incydentów zakrzepowych i krwawień u takiego pacjenta leczenie to zostanie uznane za niezbędne, to należy stosować dawkę podtrzymującą 5 mg [91].

W prospektywnie zaplanowanej analizie podgrupy pacjentów ze STEMI (n = 3534) w badaniu TRITON-TIMI 38 [92] korzyść ze stosowania prasugrelu była zgodna z głównymi wynikami badania w zakresie głównego punktu końcowego oraz ryzyka zakrzepicy w stencie po 15 miesiącach. Należy zauważyć, że nie stwierdzono istotnego wzrostu ryzyka poważnych krwawień niezwiązanych z CABG, a ocena umiarkowości z przyczyn sercowo-naczyniowych po 30 dniach okazała się korzystna dla prasugrelu. Tym samym, w grupie pacjentów ze STEMI stwierdzono, że prasugrel był bardziej skuteczny niż kłopidogrel, a jego stosowanie nie wiązało się z widocznym wzrostem częstości występowania powikłań krwotocznych w porównaniu z kłopidogrelem.

Badanie PLATO: pacjenci z NSTEMI i STEMI

Tikagrelor jest cyklopentylotriazolopirimidyną, która odwracalnie hamuje receptor P2Y₁₂. U pacjentów poddawanych PCI podaje się go w dawce nasycającej 180 mg, a następnie dawce podtrzymującej 90 mg 2 razy/dobę. Tikagrelor oceniono w porównaniu z kłopidogrelem w badaniu PLATO u pacjentów leczonych zachowawczo lub inwazyjnie (PCI

lub CABG) [93]. W badaniu PLATO przydzielono losowo 18 624 pacjentów z ACS do leczenia tikagrelem lub kłopidogrelem i wykazano istotną poprawę pod względem występowania złożonego niedokrwiennego punktu końcowego, w tym niższe ryzyko zgonu w grupie przyjmującej tikagrelor [93]. Stosowanie tikagreloru wiązało się z większą częstością występowania poważnych krwawień niezwiązanych z CABG, w tym śmiertelnych krwawień śródczaszkowych, natomiast mniejszą częstością śmiertelnych krwawień innego rodzaju. W populacji ocenianej w badaniu PLATO do kategorii NSTEMI-ACS przydzielono w momencie randomizacji 11 080 pacjentów [94], z których u 46% wykonano PCI. W kohorcie z NSTEMI częstość występowania głównego punktu końcowego, zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, a także zgonów z dowolnej przyczyny była mniejsza w grupie leczonej tikagrelem. Należy zauważyć, że stosowanie tikagreloru wiązało się z większą częstością występowania poważnych krwawień niezwiązanych z CABG, częstszym występowaniem działań niepożądanych, w tym duszności, większą częstością występowania pauz komorowych oraz bezobjawowym wzrostem stężenia kwasu moczowego we wszystkich głównych próbach klinicznych, w których oceniano ten lek [93–95]. Te działania niepożądane, a zwłaszcza przejściowe występowanie duszności, mogą wpływać na przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez pacjentów i w celu uniknięcia przedwczesnego przerwania leczenia konieczne są ścisły nadzór i edukacja pacjentów. Dostępne są jedynie ograniczone dane z randomizowanych porównań tikagreloru z prasugrelem u pacjentów z NSTEMI. Dowodów w tym zakresie dostarczy trwające badanie *Prospective, Randomized Trial of Ticagrelor Versus Prasugrel in Patients With Acute Coronary Syndrome (ISAR-REACT) 5*, do którego są włączani pacjenci z NSTEMI, a także ze STEMI (> 4000), u których planuje się leczenie inwazyjne [96].

W podgrupie pacjentów ze STEMI objętych randomizacją w badaniu PLATO [97] korzyść z tikagreloru w porównaniu z kłopidogrelem pod względem występowania głównego punktu końcowego była na granicy istotności statystycznej, ale wykazywała zgodność z głównymi wynikami badania. Podobnie jak w przypadku prasugrelu nie stwierdzono wzrostu częstości występowania incydentów krwawień. W łącznej analizie obejmującej 48 599 pacjentów, spośród których u 94% występował ACS, a u 84% wykonano PCI, stosowanie nowych inhibitorów receptora P2Y₁₂ u pacjentów ze STEMI wiązało się z niższym ryzykiem zgonu bez istotnego wzrostu częstości występowania poważnych krwawień [98].

Badania dotyczące stosowania kangreloru u pacjentów poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej

W 2 początkowych próbach klinicznych u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni kłopidogrelem, porównano kangrelor z kłopidogrelem podawanym przed PCI w badaniu

CHAMPION-PCI (n = 8714) lub po PCI w badaniu CHAMPION-PLATFORM (n = 5362). W żadnym z tych badań nie wykazano istotnej korzyści pod względem występowania złożonego punktu końcowego obejmującego zgon, MI oraz rewaskularyzację z powodu niedokrwienia w ciągu 48 h. W badaniu CHAMPION-PLATFORM stwierdzono jednak istotne zmniejszenie częstości występowania zakrzepicy w stencie z 0,6% do 0,2% (OR 0,31; 95% CI 0,11–0,85; p = 0,02), czego nie obserwowano w badaniu CHAMPION-PCI, w którym kłopidogrel podawano przed PCI. W obu próbach klinicznych obserwowano wzrost częstości występowania poważnych krwawień zgodnie z definicją z badania *Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy* (ACUITY), który zbliżył się do progu istotności klinicznej (p = 0,06 w badaniu CHAMPION-PCI) lub go osiągnął (p < 0,001 w badaniu CHAMPION-PLATFORM).

W 3. próbie klinicznej, badaniu CHAMPION PHOENIX, kłopidogrel podawano po PCI, uwzględniono zakrzepicę w stencie w definicji głównego punktu końcowego, a jako główny punkt końcowy w analizie bezpieczeństwa leczenia wybrano ciężkie krwawienia zgodnie z definicją z badania *Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries* (GUSTO). W tej próbie klinicznej, obejmującej 11 145 pacjentów, którzy wcześniej nie otrzymywali inhibitora receptora P2Y₁₂, wykazano różnicę częstości występowania głównego punktu końcowego w ocenie skuteczności leczenia, obejmującego zgon, MI, rewaskularyzację z powodu niedokrwienia oraz zakrzepicę w stencie w ciągu 48 h (4,7% w grupie leczonej kangrelorem oraz 5,9% w grupie leczonej kłopidogrelem; skorygowany OR 0,78; 95% CI 0,66–0,93; p = 0,05). Stwierdzono istotne zmniejszenie częstości występowania zakrzepicy w stencie (0,8% vs. 1,4%), które wynikało głównie z różnicy pod względem częstości występowania śródzabiegowej zakrzepicy w stencie (0,6% vs. 1,0%; p = 0,04). W późniejszej metaanalizie wszystkich badań CHAMPION dowiedziono istotnego statystycznie zmniejszenia bezwzględnej częstości zgonów, MI, rewaskularyzacji z powodu niedokrwienia oraz zakrzepicy w stencie w ciągu 30 dni o 0,7% (p = 0,008), a także istotne statystycznie zmniejszenie bezwzględnej częstości występowania zgonów, MI z załamkiem Q i zakrzepicy w stencie o 0,5% (p = 0,009), które obejmowało istotne zmniejszenie bezwzględnej częstości występowania zakrzepicy w stencie w trakcie zabiegu i po nim o 0,4% (p = 0,018). Te korzyści uzyskano kosztem istotnego wzrostu częstości występowania poważnych krwawień według definicji z badania ACUITY (4,2% vs. 2,8%; p < 0,001), a różnica ryzyka krwawień utrzymała się również po wyłączeniu z analizy dużych krwiaków. Nie stwierdzono istotnych różnic częstości występowania ciężkich krwawień według definicji z badania GUSTO ani poważnych krwawień według definicji z badania TIMI. Zarówno w metaanalizie, jak i w badaniu CHAMPION PHOENIX korzyść z podawania kangreloru pod względem

występowania niedokrwienych punktów końcowych nie zależała od początkowego obrazu klinicznego, tj. występowania stabilnej dławicy piersiowej, NSTEMI-ACS lub STEMI.

Podsumowując, dostępne dowody uzyskane w odniesieniu do kangreloru wskazują na liczbowo niewielką korzyść pod względem występowania poważnych niedokrwienych punktów końcowych, która jest równoważona przez wzrost częstości występowania istotnych, ale nie ciężkich krwawień. Co więcej, porównanie wyników badań CHAMPION-PLATFORM i CHAMPION-PCI wskazuje, że korzyść ze stosowania kangreloru może być zmniejszana przez podanie kłopidogrelu przed PCI. Należy zauważyć, że tego leku nigdy nie oceniano w randomizowanym badaniu u pacjentów z NSTEMI lub STEMI, u których jako doustne leczenie przeciwplatekcyjne stosowano by silne inhibitory receptora P2Y₁₂ (podawane przed PCI lub później). Mimo to, ze względu na udowodnioną skuteczność w zapobieganiu zakrzepicy w stencie podczas zabiegu i po nim, można rozważać stosowanie kangreloru u pacjentów, którzy wcześniej nie otrzymywali inhibitora receptora P2Y₁₂, zwłaszcza jeżeli ryzyko związane z PCI jest wysokie.

Badania dotyczące bivalirudyny w porównaniu z heparyną niefrakcjonowaną

W kilku dużych próbach klinicznych porównano bivalirudynę z UFH (w połączeniu z blokadą receptora GP IIb/IIIa). W badaniu ACUITY [99] nie stwierdzono istotnych różnic między UFH/LMWH w połączeniu z inhibitorem receptora GP IIb/IIIa a bivalirudyną w połączeniu z inhibitorem receptora GP IIb/IIIa pod względem występowania złożonego niedokrwienego punktu końcowego po 30 dniach lub poważnych powikłań krwotocznych. Stosowanie samej bivalirudyny (z możliwością zastosowania inhibitora receptora GP IIb/IIIa jako leczenia ratunkowego) również było nie gorsze niż stosowanie UFH/LMWH w połączeniu z inhibitorem receptora GP IIb/IIIa pod względem występowania niedokrwienego punktu końcowego, ale wiązało się z istotnie mniejszą częstością występowania poważnych krwawień. W badaniu *Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen Rapid Early Action for Coronary Treatment* (ISAR-REACT) 4 porównano wyniki stosowania UFH w połączeniu z abciksamabem lub bivalirudyny [100]. Częstość występowania głównego niedokrwienego punktu końcowego nie różniła się między dwoma grupami, natomiast ryzyko poważnych krwawień było istotnie wyższe w grupie przyjmującej UFH i abciksamab. Należy zauważyć, że powyższe dowody przemawiające za bivalirudyną pochodzą z prób klinicznych, w których bivalirudynę porównywano z UFH w połączeniu z inhibitorem receptora GP IIb/IIIa, a ta kombinacja nie jest już rutynowo stosowana.

W badaniu *Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction* (HORIZONS-AMI) u 3602 pacjentów ze STEMI [101] stosowanie bivalirudyny wykazywało przewagę nad UFH pod względem

dwóch głównych punktów końcowych obejmujących wszystkie główne niepożądane zdarzenia kliniczne, w tym wiązało się z istotną poprawą przeżywalności. W przeciwieństwie do tego ryzyko zakrzepicy w stencie w pierwszych 24 h było wyższe w grupie leczonej bivalirudyną. W otwartym badaniu *European Ambulance Acute Coronary Syndrome Angiography* (EUROMAX), w którym stosowano silne leki przeciwplatekcyjne (prasugrel lub tikagrelor u ok. 50% pacjentów), w tym również przed PCI, i wykonywano wiele zabiegów z dostępu przez tętnicę promieniową (47%), oceniono strategię przedszpitalnego stosowania bivalirudyny w porównaniu z podawaniem UFH lub LMWH z możliwością zastosowania (69%) inhibitora receptora GP IIb/IIIa u 2218 pacjentów ze STEMI [102]. Częstość występowania głównego punktu końcowego, obejmującego zgon i poważne krwawienia niezwiązane z CABG w ciągu 30 dni, była istotnie mniejsza w grupie, w której w okresie przedszpitalnym stosowano bivalirudynę niż w grupie leczonej UFH z możliwością zastosowania inhibitora receptora GP IIb/IIIa. Sama umieralność była podobna, natomiast w grupie przyjmującej bivalirudynę stwierdzono niższe ryzyko poważnych krwawień (co zależało głównie od mniejszej częstości przetaczania krwi). Również i w tym badaniu ryzyko zakrzepicy w stencie było wyższe w grupie leczonej bivalirudyną. Dalszych danych na temat stosowania bivalirudyny w porównaniu z UFH dostarczyło jednośrodkowe badanie *How Effective are Antithrombotic Therapies in Primary PCI* (HEAT-PPCI) [103]. Była to randomizowana próba kliniczna, w której porównano bivalirudynę z UFH u 1829 pacjentów ze STEMI poddawanych pierwotnej PCI w warunkach współczesnej praktyki klinicznej, charakteryzującej się ograniczeniem stosowania inhibitorów receptora GP IIb/IIIa do sytuacji wymagających leczenia ratunkowego (< 10% pacjentów), częstym (> 90%) stosowaniem silnych inhibitorów receptora P2Y₁₂ oraz dostępem przez tętnicę promieniową z preferowaną implantacją DES w leczeniu STEMI. Częstość występowania głównego punktu końcowego była istotnie większa w grupie przyjmującej bivalirudynę niż w grupie otrzymującej UFH, a różnica wyników leczenia obejmowała znacznie wyższe ryzyko zakrzepicy w stencie w grupie leczonej bivalirudyną w porównaniu z grupą leczoną UFH, natomiast nie stwierdzono istotnej różnicy umieralności. Nie było również istotnej różnicy częstości występowania incydentów poważnych krwawień. W badaniu *Bavarian Reperfusion Alternatives Evaluation* (BRAVE) 4 zbadano hipotezę o przewadze strategii stosowania prasugrelu w połączeniu z bivalirudyną (n = 269) nad strategią stosowania kłopidogrelu w połączeniu z UFH (n = 275) u pacjentów ze STEMI poddawanych pierwotnej PCI [104].

Mimo że należy zauważyć, że tę próbę kliniczną przedwcześnie przerwano, autorzy nie byli w stanie wykazać żadnych istotnych różnic klinicznych wyników leczenia *netto* między grupą leczoną prasugrelem i bivalirudyną a grupą leczoną kłopidogrelem i UFH.

Dalszych danych na temat porównania bivalirudyny z samą UFH w warunkach bardzo ograniczonego (< 1% pacjentów) stosowania inhibitorów receptora GP IIb/IIIa w obu grupach leczenia dostarczyło badanie MATRIX [105], obejmujące 7213 pacjentów z ACS, u których zaplanowano PCI. Pacjentów w grupie leczonej bivalirudyną poddano randomizacji również do stosowania lub niestosowania wlewu bivalirudyny po PCI. Częstość występowania głównych punktów końcowych, MACE oraz wszystkich głównych niepożądanych zdarzeń klinicznych (łącznie częstość poważnych krwawień i MACE) w ciągu 30 dni nie była istotnie mniejsza w grupie otrzymującej bivalirudynę niż w grupie przyjmującej heparynę (odpowiednio 10,3% vs. 10,9%; p = 0,44 oraz 11,2% vs. 12,4%; p = 0,12). Jeżeli chodzi o drugorzędowe punktu końcowe, to stosowanie bivalirudyny w porównaniu z heparyną wiązało się z mniejszą częstością zgonów z dowolnej przyczyny (1,7% vs. 2,3%; p = 0,04), większą częstością występowania pewnej zakrzepicy w stencie (1,0% vs. 0,6%; p = 0,048) oraz mniejszą częstością występowania poważnych krwawień (1,4% vs. 2,5%; p < 0,001). Warto podkreślić, że stosowanie wlewu bivalirudyny po PCI w porównaniu z jego niestosowaniem nie wpłynęło na wyniki leczenia.

Ostatnio do badania VALIDATE-SWEDEHEART [106], randomizowanej, otwartej próby klinicznej opartej na rejestrze, włączono 6006 pacjentów ze STEMI lub NSTEMI-ACS, u których wykonywano PCI głównie z dostępu przez tętnicę promieniową i stosowano silny inhibitor receptora P2Y₁₂ (tikagrelor, prasugrel lub kangrelor) bez planu stosowania inhibitorów receptora GP IIb/IIIa. Główny punkt końcowy — zgon z dowolnej przyczyny, MI lub poważne krwawienie w ciągu 180 dni — wystąpił u 12,3% pacjentów w grupie leczonej bivalirudyną oraz 12,8% pacjentów w grupie leczonej heparyną (p = 0,54). Nie stwierdzono istotnych różnic pod względem częstości występowania żadnego z elementów składowych głównego punktu końcowego ani zakrzepicy w stencie. W badaniu tym wykazano zatem podobne ryzyko zarówno incydentów niedokrwienych, jak i krwawień, kiedy porównano oba leki.

Podsumowaniem dostępnych obecnie dowodów dotyczących porównania bivalirudyny z heparyną w przypadku PCI u pacjentów z ACS jest niedawna metaanaliza danych na poziomie poszczególnych badań, w której zidentyfikowano 12 randomizowanych prób klinicznych z udziałem 33 844 pacjentów [107]. Częstość występowania MACE i umieralność ogólna w ciągu 30 dni nie różniły się istotnie między bivalirudyną a heparyną (odpowiednio OR 1,06; 95% CI 0,96–1,17; p = 0,24 oraz OR 0,95; 95% CI 0,76–1,20; p = 0,68). Stwierdzono trendy w kierunku wyższego ryzyka zakrzepicy w stencie (OR 1,24; 95% CI 0,99–1,56; p = 0,06) oraz niższego ryzyka poważnych krwawień (OR 0,68; 95% CI 0,41–1,11; p = 0,07) w przypadku bivalirudyny w porównaniu z heparyną. Z wyjątkiem ryzyka krwawień wyniki te były zgodne niezależnie od zrównoważonego stosowania

inhibitorów receptora GP IIb/IIIa w obu porównywanych grupach lub preferencyjnego stosowania tych leków w grupie, w której podawano heparynę. Jeżeli chodzi o ryzyko krwawień, to stwierdzono istotną niejednorodność między próbami klinicznymi stratyfikowanymi zależnie od stosowania inhibitorów receptora GP IIb/IIIa ($p < 0,01$), ponieważ istotne obniżenie ryzyka krwawień stwierdzono tylko w tych próbach klinicznych, w których preferencyjnie stosowano inhibitory receptora GP IIb/IIIa w grupie leczonej heparyną (OR 0,53; 95% CI 0,41–0,68; $p < 0,0001$). W podgrupach ze STEMI lub NSTEMI-ACS wyniki również były zasadniczo zgodne z analizą łączną. Stwierdzono jedynie trend w kierunku niższego ryzyka zgonu w przypadku stosowania bivalirudyny w podgrupie pacjentów ze STEMI (OR 0,84; 95% CI 0,70–1,01; $p = 0,06$), z wartością $p = 0,07$ dla heterogeniczności. Nie można jednak na tej podstawie wyciągnąć jednoznacznych wniosków, biorąc pod uwagę niekonkluzywne wartości p , brak takiego efektu w łącznej analizie, a także to, że podgrupa ze STEMI obejmowała większy odsetek prób klinicznych z przeważającym stosowaniem inhibitorów receptora GP IIb/IIIa w grupach UFH w porównaniu z badaniami obejmującymi pacjentów z NSTEMI-ACS. Podsumowując, dostępne dowody z randomizowanych prób klinicznych nie przemawiają za stosowaniem bivalirudyny zamiast heparyny jako leku przeciwzakrzepowego z wyboru w przypadku PCI u pacjentów z ACS.

Rewaskularyzacja u pacjentów z niewydolnością nerek

Dysfunkcja nerek występuje u 30–40% pacjentów z CAD, a nasilenie CKD wykazuje silny związek z ryzykiem niepomyślnych wyników leczenia w okresie wewnątrzszpitalnym [108–110]. W celu zachowania zgodności z charakterystykami produktów leczniczych i uniknięcia przedawkowania leków przeciwkrzepliwych, co prowadzi do zwiększonego ryzyka krwawień, klirens kreatyniny powinien być obliczany ze wzoru Cockcrofta-Gaulta [111, 112]. U pacjentów kierowanych na doraźną PCI pierwsza dawka leku przeciwkrzepliwego zwykle nie zwiększa ryzyka krwawienia w przypadku CKD, natomiast kolejne dawki mogą prowadzić do kumulacji leku i wzrostu ryzyka krwawienia. W rezultacie pacjenci z CKD powinni otrzymywać takie samo leczenie pierwszego rzutu jak inni pacjenci, jeżeli nie ma przeciwwskazań, natomiast później konieczna jest modyfikacja dawkowania zależnie od czynności nerek i mogą być preferowane określone leki przeciwkrzepliwie (dodatkowa tab. 11).

Monitorowanie leczenia przeciwplateletowego (badania czynności płytek i ocena genotypu)

Monitorowanie leczenia przeciwplateletowego ma potencjalną wartość prognostyczną, a także znaczenie na poziomie diagnostycznym w modyfikacji i indywidualizacji leczenia. Na podstawie wyników metaanalizy największej obecnie dostępnej bazy danych ($n = 20\,389$ pacjentów) ocena reaktywności płytek podczas leczenia inhibitorem receptora P2Y₁₂ u osób

poddawanych PCI pozwala zidentyfikować pacjentów z dużą reaktywnością płytek w trakcie leczenia, u których ryzyko zgonu i zakrzepicy w stencie jest wyższe, a także pacjentów z małą reaktywnością płytek w trakcie leczenia, u których istnieje zwiększone ryzyko poważnego krwawienia [113]. Ta baza danych oraz dane z badania *Assessment of Dual Antiplatelet Therapy With Drug-Eluting Stents* (ADAPT-DES) [114], będącego największym prospektywnym rejestracją w tej dziedzinie, dowodzą, że badania czynności płytek dostarczają istotnych informacji prognostycznych na temat wyników leczenia u pacjentów poddawanych PCI.

We wcześniejszych randomizowanych próbach klinicznych [badania *Gauging Responsiveness with A VerifyNow Assay-Impact on Thrombosis And Safety* (GRAVITAS), *Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy with Prasugrel* (TRIGGER-PCI) oraz *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 których oceniano hipotezę, że monitorowanie czynności płytek w celu modyfikacji leczenia przynosi korzyści kliniczne, nie udało się wykazać korzyści klinicznych z monitorowania czynności płytek [115–117]. W tych wstępnych próbach klinicznych stosowano taką samą strategię intensyfikacji leczenia zależnie od wyników badań wykonywanych podczas PCI lub wkrótce po niej. W kolejnym badaniu, *Platelet Function Monitoring to Adjust Antiplatelet Therapy in Elderly Patients Stented for an Acute Coronary Syndrome* (ANTARCTIC), uwzględniono niektóre ograniczenia wcześniejszych badań i skoncentrowano się na pacjentach w podeszłym wieku z ACS. W tym badaniu również uzyskano neutralne wyniki, stosując standardowo leczenie zmniejszoną dawką 5 mg prasugrelu [118] i dążąc do leczenia pacjentów w oknie terapeutycznym hamowania czynności płytek.

Czystą strategię deeskalacji DAPT z modyfikacją leczenia po ostrej fazie ACS oceniono w randomizowanym badaniu TROPICAL-ACS [119]. W tej próbie klinicznej osiągnięto założenia dotyczące głównego punktu końcowego i stwierdzono, że strategia deeskalacji DAPT w zależności od wyników badań czynności płytek (z wczesną zamianą prasugrelu na klopidogrel) była nie gorsza i bezpieczna pod względem ryzyka incydentów niedokrwienych w porównaniu ze stosowaniem silnego leczenia przeciwplateletowego przez 12 miesięcy po PCI w leczeniu ACS. Można więc rozważać deeskalację leczenia inhibitorem receptora P2Y₁₂ w zależności od wyników badań czynności płytek (np. z zamianą prasugrelu lub tikagreloru na klopidogrel) jako alternatywną strategię leczenia u pacjentów z ACS — zwłaszcza u tych, których uważa się za nieodpowiednich kandydatów do stosowania silnego leczenia przeciwplateletowego przez 12 miesięcy.

Wpływ wariantów genetycznych na odpowiedź na leki przeciwplatetowe, a zwłaszcza klopidogrel, dobrze wykazano u pacjentów z ACS i pacjentów poddawanych planowej PCI

[120]. Szybko uzyskane informacje genetyczne na temat genotypu izoformy 2C19 cytochromu P450 (CYP2C19) mogą ułatwić osiągnięcie optymalnego okna hamowania aktywności receptora P2Y₁₂ zależnie od profilu CYP2C19 [121, 122], ale dotychczas w żadnej randomizowanej próbie klinicznej nie dowiedziano jakichkolwiek korzyści klinicznych z takiej strategii postępowania. Trwa kilka prób klinicznych w tej dziedzinie.

Podsumowując, ani badań czynności płytek, ani badań genetycznych nie można zalecać jako rutynowego postępowania w celu indywidualizacji i intensyfikacji DAPT po stentowaniu u wszystkich pacjentów poddawanych PCI. Badania takie można rozważać w celu: 1) deeskalacji DAPT; 2) oceny przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów lub 3) uzyskania informacji prognostycznych dotyczących okresu po PCI u poszczególnych pacjentów.

2. Piśmiennictwo do materiału zamieszczonego w dodatku internetowym

1. Parisi AF, Folland ED, Hartigan P, et al. Veterans Affairs ACME Investigators. A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single-vessel coronary artery disease. *N Engl J Med.* 1992; 326(1): 10–16, doi: [10.1056/NEJM199201023260102](https://doi.org/10.1056/NEJM199201023260102), indexed in Pubmed: [1345754](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1345754/).
2. Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC, et al. Second Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA-2) Trial Participants. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42(7): 1161–1170, doi: [10.1016/s0735-1097\(03\)00951-3](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(03)00951-3), indexed in Pubmed: [14522473](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14522473/).
3. Pitt B, Waters D, Brown WV, et al. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. *N Engl J Med.* 1999; 341(2): 70–76, doi: [10.1056/NEJM199907083410202](https://doi.org/10.1056/NEJM199907083410202), indexed in Pubmed: [10395630](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10395630/).
4. Pfisterer M, Buser P, Osswald S, et al. Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients (TIME) Investigators. 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(9): 1117–1123, doi: [10.1001/jama.289.9.1117](https://doi.org/10.1001/jama.289.9.1117), indexed in Pubmed: [12622581](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12622581/).
5. Hueb W, Lopes N, Gersh B, et al. Ten-Year Follow-Up Survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II). *Circulation.* 2010; 122(10): 949–957, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.109.911669](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.911669).
6. Erne P, Schoenenberger AW, Burckhardt D, et al. Effects of percutaneous coronary interventions in silent ischemia after myocardial infarction: the SWISS II randomized controlled trial. *JAMA.* 2007; 297(18): 1985–1991, doi: [10.1001/jama.297.18.1985](https://doi.org/10.1001/jama.297.18.1985), indexed in Pubmed: [17488963](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17488963/).
7. Weintraub WS, Spertus JA, Kolm P, et al. COURAGE Trial Research Group. Effect of PCI on quality of life in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2008; 359(7): 677–687, doi: [10.1056/NEJMoa072771](https://doi.org/10.1056/NEJMoa072771), indexed in Pubmed: [18703470](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18703470/).
8. De Bruyne B, Pijls NHJ, Kalesan B, et al. FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2012; 367(11): 991–1001, doi: [10.1056/NEJMoa1205361](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205361), indexed in Pubmed: [22924638](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22924638/).
9. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM, et al. ORBITA investigators. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2018; 391(10115): 31–40, doi: [10.1016/S0140-6736\(17\)32714-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32714-9), indexed in Pubmed: [29103656](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29103656/).
10. Frye RL, August P, Brooks MM, et al. BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2009; 360(24): 2503–2515, doi: [10.1056/NEJMoa0805796](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805796), indexed in Pubmed: [19502645](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19502645/).
11. 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/).
12. 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(5): 432–440, doi: [10.1016/j.jacc.2009.10.014](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.10.014), indexed in Pubmed: [20117456](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20117456/).
13. 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/).
14. Kamalesh M, Sharp TG, Tang XC, et al. VA CARDS Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary bypass surgery in United States veterans with diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61(8): 808–816, doi: [10.1016/j.jacc.2012.11.044](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.11.044), indexed in Pubmed: [23428214](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23428214/).
15. Stone GW, Teirstein PS, Meredith IT, et al. PLATINUM Trial Investigators. 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(16): 1700–1708, doi: [10.1016/j.jacc.2011.02.016](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.02.016), indexed in Pubmed: [21470815](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21470815/).
16. 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, non-inferiority trial. *Lancet.* 2014; 383(9915): 413–423, doi: [10.1016/S0140-6736\(13\)62037-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62037-1), indexed in Pubmed: [24183564](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24183564/).
17. Serruys P, Silber S, Garg S, et al. Comparison of zotarolimus-eluting and everolimus-eluting coronary stents. *N Engl J Med.* 2010; 363(2): 136–146, doi: [10.1056/nejmoa1004130](https://doi.org/10.1056/nejmoa1004130), indexed in Pubmed: [20554978](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20554978/).
18. von Birgelen C, Basalus M, Tandjung K, et al. A randomized controlled trial in second-generation zotarolimus-eluting resolute stents versus everolimus-eluting Xience V stents in real-world patients. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 59(15): 1350–1361, doi: [10.1016/j.jacc.2012.01.008](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.01.008), indexed in Pubmed: [22341737](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22341737/).
19. Stone G, Rizvi A, Newman W, et al. Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2010; 362(18): 1663–1674, doi: [10.1056/nejmoa0910496](https://doi.org/10.1056/nejmoa0910496), indexed in Pubmed: [20445180](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20445180/).
20. 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(9710): 201–209, doi: [10.1016/S0140-6736\(09\)62127-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)62127-9), indexed in Pubmed: [20060578](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20060578/).
21. Sabate M, Cequier A, Iñiguez A, et al. Everolimus-eluting stent versus bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (EXAMINATION): 1 year results of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2012; 380(9852): 1482–1490, doi: [10.1016/S0140-6736\(12\)61223-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61223-9), indexed in Pubmed: [22951305](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22951305/).
22. Kandzari DE, Smits PC, Love MP, et al. Randomized comparison of ridaforolimus- and zotarolimus-eluting coronary stents in patients with coronary artery disease: primary results from the BIONICS trial (BioNIR Ridaforolimus-Eluting Coronary Stent System in Coronary Stenosis). *Circulation.* 2017; 136(14): 1304–1314, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028885](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028885), indexed in Pubmed: [28794001](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28794001/).
23. Windecker S, Serruys PW, Wandel S, et al. Biolimus-eluting stent with biodegradable polymer versus sirolimus-eluting stent with durable polymer for coronary revascularisation (LEADERS): a randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2008; 372(9644): 1163–1173, doi: [10.1016/S0140-6736\(08\)61244-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61244-1), indexed in Pubmed: [18765162](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18765162/).
24. Räber L, Kelbæk H, Ostojic M, et al. COMFORTABLE AMI Trial Investigators. 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(8): 777–787, doi: [10.1001/jama.2012.10065](https://doi.org/10.1001/jama.2012.10065), indexed in Pubmed: [22910755](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22910755/).
25. Smits PC, Hofma S, Togni M, et al. Abluminal biodegradable polymer biolimus-eluting stent versus durable polymer everolimus-eluting stent (COMPARE II): a randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2013; 381(9867): 651–660, doi: [10.1016/S0140-6736\(12\)61852-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61852-2), indexed in Pubmed: [23374650](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23374650/).
 26. Natsuaki M, Kozuma K, Morimoto T, et al. NEXT Investigators. Biodegradable polymer biolimus-eluting stent versus durable polymer everolimus-eluting stent: a randomized, controlled, noninferiority trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(3): 181–190, doi: [10.1016/j.jacc.2013.04.045](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.04.045), indexed in Pubmed: [23684673](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23684673/).
 27. Christiansen EH, Jensen LO, Thayssen P, et al. Scandinavian Organization for Randomized Trials with Clinical Outcome (SORT OUT) V investigators. Biolimus-eluting biodegradable polymer-coated stent versus durable polymer-coated sirolimus-eluting stent in unselected patients receiving percutaneous coronary intervention (SORT OUT V): a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2013; 381(9867): 661–669, doi: [10.1016/S0140-6736\(12\)61962-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61962-X), indexed in Pubmed: [23374649](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23374649/).
 28. Pilgrim T, Heg D, Roffi M, et al. Ultrathin strut biodegradable polymer sirolimus-eluting stent versus durable polymer everolimus-eluting stent for percutaneous coronary revascularisation (BIOSCIENCE): a randomised, single-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2014; 384(9960): 2111–2122, doi: [10.1016/s0140-6736\(14\)61038-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61038-2).
 29. von Birgelen C, Kok MM, van der Heijden LC, et al. Very thin strut biodegradable polymer everolimus-eluting and sirolimus-eluting stents versus durable polymer zotarolimus-eluting stents in allcomers with coronary artery disease (BIO-RESORT): a three-arm, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016; 388(10060): 2607–2617, doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)31920-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31920-1), indexed in Pubmed: [27806902](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27806902/).
 30. Saito S, Valdes-Chavarrí M, Richardt G, et al. CENTURY II Investigators. 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(30): 2021–2031, doi: [10.1093/eurheartj/ehu210](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu210), indexed in Pubmed: [24847155](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24847155/).
 31. Byrne RA, Kastrati A, Kufner S, et al. Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Test Efficacy of 3 Limus-Eluting Stents (ISAR-TEST-4) Investigators. 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(20): 2441–2449, doi: [10.1093/eurheartj/ehp352](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp352), indexed in Pubmed: [19720642](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19720642/).
 32. Urban P, Meredith IT, Abizaid A, et al. LEADERS FREE Investigators. Polymer-free drug-coated coronary stents in patients at high bleeding risk. *N Engl J Med*. 2015; 373(21): 2038–2047, doi: [10.1056/nejmoa1503943](https://doi.org/10.1056/nejmoa1503943).
 33. Kufner S, Sorges J, Mehilli J, et al. ISAR-TEST-5 Investigators. Randomized trial of polymer-free sirolimus- and probucol-eluting stents versus durable polymer zotarolimus-eluting stents: 5-year results of the ISAR-TEST-5 trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016; 9(8): 784–792, doi: [10.1016/j.jcin.2016.01.009](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.01.009), indexed in Pubmed: [27017366](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27017366/).
 34. Stella PR, Belkacemi A, Waksman R, et al. Valentine Investigators. 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(6): 705–710, doi: [10.4244/EIJV7I6A113](https://doi.org/10.4244/EIJV7I6A113), indexed in Pubmed: [21959672](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21959672/).
 35. 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(5): 613–619, doi: [10.4244/EIJV9I5A98](https://doi.org/10.4244/EIJV9I5A98), indexed in Pubmed: [24058077](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24058077/).
 36. Bondesson P, Lagerqvist Bo, James SK, et al. Comparison of two drug-eluting balloons: a report from the SCAAR registry. *EuroIntervention*. 2012; 8(4): 444–449, doi: [10.4244/EIJV8I4A70](https://doi.org/10.4244/EIJV8I4A70), indexed in Pubmed: [22917727](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22917727/).
 37. Latib A, Colombo A, Castriota F, et al. A randomized 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(24): 2473–2480, doi: [10.1016/j.jacc.2012.09.020](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.020), indexed in Pubmed: [23158530](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23158530/).
 38. Gutiérrez-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(6): 711–722, doi: [10.4244/EIJV7I6A114](https://doi.org/10.4244/EIJV7I6A114), indexed in Pubmed: [21986329](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21986329/).
 39. 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*. 2012; 13(5): 260–264, doi: [10.1016/j.carrev.2012.06.002](https://doi.org/10.1016/j.carrev.2012.06.002), indexed in Pubmed: [22867706](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22867706/).
 40. 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(20): 2113–2124, doi: [10.1056/NEJMoa061254](https://doi.org/10.1056/NEJMoa061254), indexed in Pubmed: [17101615](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17101615/).
 41. Unverdorben M, Vallbracht C, Cremers B, et al. Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis. *Circulation*. 2009; 119(23): 2986–2994, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.108.839282](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.839282), indexed in Pubmed: [19487593](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19487593/).
 42. 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(2): 149–154, doi: [10.1016/j.jcin.2010.10.012](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2010.10.012), indexed in Pubmed: [21349452](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21349452/).
 43. 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(15): 1377–1382, doi: [10.1016/j.jacc.2012.01.015](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.01.015), indexed in Pubmed: [22386286](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22386286/).
 44. Byrne RA, Neumann FJ, Mehilli J, et al. ISAR-DESIRE 3 investigators. Paclitaxel-eluting balloons, paclitaxel-eluting stents, and balloon angioplasty in patients with restenosis after implantation of a drug-eluting stent (ISAR-DESIRE 3): a randomised, open-label trial. *Lancet*. 2013; 381(9865): 461–467, doi: [10.1016/S0140-6736\(12\)61964-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61964-3), indexed in Pubmed: [23206837](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23206837/).
 45. Wald DS, Morris JK, Wald NJ, et al. PRAMI Investigators. Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013; 369(12): 1115–1123, doi: [10.1056/NEJMoa1305520](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1305520), indexed in Pubmed: [23991625](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23991625/).
 46. Gershlick AH, Khan JN, Kelly DJ, et al. Randomized trial of complete versus lesion-only revascularization in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for STEMI and multivessel disease: the CvLPRIT trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65(10): 963–972, doi: [10.1016/j.jacc.2014.12.038](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.12.038), indexed in Pubmed: [25766941](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25766941/).
 47. Engström T, Kelbæk H, Helqvist S, et al. DANAMI-3—PRIMULTI Investigators. Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3—PRIMULTI): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015; 386(9994): 665–671, doi: [10.1016/s0140-6736\(15\)60648-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)60648-1), indexed in Pubmed: [26347918](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26347918/).
 48. Smits PC, Abdel-Wahab M, Neumann FJ, et al. Compare-Acute Investigators. Fractional flow reserve-guided multivessel angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2017; 376(13): 1234–1244, doi: [10.1056/NEJMoa1701067](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1701067), indexed in Pubmed: [28317428](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28317428/).
 49. Hochman JS, Sleeper LA, White HD, et al. SHOCK (Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock) Investigators. One-year survival following early revascularization for cardiogenic shock. *JAMA*. 2001; 285(2): 190–192, doi: [10.1001/jama.285.2.190](https://doi.org/10.1001/jama.285.2.190), indexed in Pubmed: [11176812](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11176812/).
 50. White HD, Assmann SF, Sanborn TA, et al. Comparison of percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting after acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: results from the Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock (SHOCK) trial. *Circulation*.

- 2005; 112(13): 1992–2001, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.105.540948](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.540948), indexed in Pubmed: [16186436](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16186436/).
51. Webb JG, Lowe AM, Sanborn TA, et al. SHOCK Investigators. Percutaneous coronary intervention for cardiogenic shock in the SHOCK trial. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42(8): 1380–1386, doi: [10.1016/s0735-1097\(03\)01050-7](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(03)01050-7), indexed in Pubmed: [14563578](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14563578/).
 52. Dzavik V, Sleeper LA, Cocke TP, et al. SHOCK (Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock) Investigators. 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(9): 828–837, doi: [10.1016/s0195-668x\(02\)00844-8](https://doi.org/10.1016/s0195-668x(02)00844-8), indexed in Pubmed: [12727150](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12727150/).
 53. Park JS, Cha KS, Lee DS, et al. Korean Acute Myocardial Infarction Registry Investigators. Culprit or multivessel revascularisation in ST-elevation myocardial infarction with cardiogenic shock. *Heart*. 2015; 101(15): 1225–1232, doi: [10.1136/heartjnl-2014-307220](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-307220), indexed in Pubmed: [25855797](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25855797/).
 54. Ohno Y, Maekawa Y, Miyata H, et al. Impact of periprocedural bleeding on incidence of contrast-induced acute kidney injury in patients treated with percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(14): 1260–1266, doi: [10.1016/j.jacc.2013.03.086](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.03.086), indexed in Pubmed: [23770181](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23770181/).
 55. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44(7): 1393–1399, doi: [10.1016/j.jacc.2004.06.068](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.06.068), indexed in Pubmed: [15464318](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15464318/).
 56. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, et al. NEPHRIC (Nephrotoxicity in High-Risk Patients Study of Iso-Osmolar and Low-Osmolar Non-Ionic Contrast Media Study) Investigators. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med*. 2003; 348(6): 491–499, doi: [10.1056/NEJMoa021833](https://doi.org/10.1056/NEJMoa021833), indexed in Pubmed: [12571256](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12571256/).
 57. 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(5): 924–930, doi: [10.1016/j.jacc.2006.06.047](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.06.047), indexed in Pubmed: [16949481](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16949481/).
 58. Solomon RJ, Natarajan MK, Doucet S, et al. Investigators of the CARE Study. 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(25): 3189–3196, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.106.671644](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.671644), indexed in Pubmed: [17562951](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17562951/).
 59. Pandya B, Chalhoub JM, Parikh V, et al. Contrast media use in patients with chronic kidney disease undergoing coronary angiography: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol*. 2017; 228: 137–144, doi: [10.1016/j.ijcard.2016.11.170](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.170), indexed in Pubmed: [27863354](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27863354/).
 60. 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(3): 170–177, doi: [10.7326/M003-4819-150-3-200902030-00006](https://doi.org/10.7326/M003-4819-150-3-200902030-00006), indexed in Pubmed: [19189906](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19189906/).
 61. Laskey WK, Jenkins C, Selzer F, et al. NHLBI Dynamic Registry Investigators. 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(7): 584–590, doi: [10.1016/j.jacc.2007.03.058](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.03.058), indexed in Pubmed: [17692741](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17692741/).
 62. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS 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) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014; 35(37): 2541–2619, doi: [10.1093/eurheartj/ehu278](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu278).
 63. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med*. 2002; 162(3): 329–336, doi: [10.1001/archinte.162.3.329](https://doi.org/10.1001/archinte.162.3.329), indexed in Pubmed: [11822926](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11822926/).
 64. Brar SS, Shen AYJ, 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(9): 1038–1046, doi: [10.1001/jama.300.9.1038](https://doi.org/10.1001/jama.300.9.1038), indexed in Pubmed: [18768415](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18768415/).
 65. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 291(19): 2328–2334, doi: [10.1001/jama.291.19.2328](https://doi.org/10.1001/jama.291.19.2328), indexed in Pubmed: [15150204](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15150204/).
 66. Giacoppo D, Gargiulo G, Buccheri S, et al. Preventive strategies for contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary procedures: evidence from a hierarchical bayesian network meta-analysis of 124 trials and 28 240 patients. *Circ Cardiovasc Interv*. 2017; 10(5): e004383, doi: [10.1161/CIRCINTE-VENTIONS.116.004383](https://doi.org/10.1161/CIRCINTE-VENTIONS.116.004383), indexed in Pubmed: [28487354](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28487354/).
 67. Nijssen E, Renneberg R, Nelemans P, et al. Prophylactic hydration to protect renal function from intravascular iodinated contrast material in patients at high risk of contrast-induced nephropathy (AMACING): a prospective, randomised, phase 3, controlled, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017; 389(10076): 1312–1322, doi: [10.1016/s0140-6736\(17\)30057-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)30057-0).
 68. Ali-Hasan-Al-Saegh S, Mirhosseini SJ, Ghodrati-pour Z, et al. Strategies preventing contrast-induced nephropathy after coronary angiography: a comprehensive meta-analysis and systematic review of 125 randomized controlled trials. *Angiology*. 2017; 68(5): 389–413, doi: [10.1177/000319716661445](https://doi.org/10.1177/000319716661445), indexed in Pubmed: [27485363](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27485363/).
 69. Qian G, Fu Z, Guo J, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy by central venous pressure-guided fluid administration in chronic kidney disease and congestive heart failure patients. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016; 9(1): 89–96, doi: [10.1016/j.jcin.2015.09.026](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.09.026), indexed in Pubmed: [26685074](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26685074/).
 70. Brar SS, Aharonian V, Mansukhani P, et al. Haemodynamic-guided fluid administration for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: the POSEIDON randomised controlled trial. *Lancet*. 2014; 383(9931): 1814–1823, doi: [10.1016/S0140-6736\(14\)60689-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60689-9), indexed in Pubmed: [24856027](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24856027/).
 71. Briguori C, Visconti G, Focaccio A, et al. Renal insufficiency following contrast media administration trial II (REMEDIAL II): RenalGuard System in high-risk patients for contrast-induced acute kidney injury: rationale and design. *Circulation* 2011; 124: 1260–1269.
 72. Pitzu A, Boscolo Berto M, Belletti A, et al. Prevention of contrast-induced acute kidney injury by furosemide with matched hydration in patients undergoing interventional procedures: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017; 10(4): 355–363, doi: [10.1016/j.jcin.2016.11.006](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.11.006), indexed in Pubmed: [28231903](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28231903/).
 73. Subramaniam RM, Suarez-Cuervo C, Wilson RF, et al. Effectiveness of prevention strategies for contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016; 164(6): 406–416, doi: [10.7326/M15-1456](https://doi.org/10.7326/M15-1456), indexed in Pubmed: [26830221](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26830221/).
 74. Thompson K, Razi R, Lee MS, et al. Statin use prior to angiography for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: a meta-analysis of 19 randomised trials. *EuroIntervention*. 2016; 12(3): 366–374, doi: [10.4244/EIJY15M05_03](https://doi.org/10.4244/EIJY15M05_03), indexed in Pubmed: [25982920](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25982920/).
 75. Weisbord SD, Gallagher M, Jneid H, et al. PRESERVE Trial Group. Outcomes after angiography with sodium bicarbonate and acetylcysteine. *N Engl J Med*. 2018; 378(7): 603–614, doi: [10.1056/NEJMoa1710933](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1710933), indexed in Pubmed: [29130810](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29130810/).
 76. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, et al. Scientific Document Committee of the European Association of Cardiovascular Imaging. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013; 14(7): 611–644, doi: [10.1093/ehjci/jet105](https://doi.org/10.1093/ehjci/jet105), indexed in Pubmed: [23733442](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23733442/).
 77. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, et al. Recommendations for noninvasive evaluation of native valvular regurgitation: a report from the american society of echocardiography developed in collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017; 30(4): 303–371, doi: [10.1016/j.echo.2017.01.007](https://doi.org/10.1016/j.echo.2017.01.007), indexed in Pubmed: [28314623](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28314623/).

78. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017; 38(36): 2739–2791, doi: [10.1093/eurheartj/ehx391](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx391), indexed in Pubmed: [28886619](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28886619/).
79. Smith PK, Michler RE, Woo YJ, et al. Cardiothoracic Surgical Trials Network. Design, rationale, and initiation of the Surgical Interventions for Moderate Ischemic Mitral Regurgitation Trial: a report. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012; 143(1): 111–117.e1, doi: [10.1016/j.jtcvs.2011.05.006](https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2011.05.006), indexed in Pubmed: [21788032](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21788032/).
80. Serruys PW, Chevalier B, Sotomi Y, et al. Comparison of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold with an everolimus-eluting metallic stent for the treatment of coronary artery stenosis (ABSORB II): a 3 year, randomised, controlled, single-blind, multicentre clinical trial. *Lancet*. 2016; 388(10059): 2479–2491, doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)32050-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32050-5), indexed in Pubmed: [27806897](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27806897/).
81. Onuma Y, Sotomi Y, Shiomi H, et al. Two-year clinical, angiographic, and serial optical coherence tomographic follow-up after implantation of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold and an everolimus-eluting metallic stent: insights from the randomised ABSORB Japan trial. *EuroIntervention*. 2016; 12(9): 1090–1101, doi: [10.4244/EIJY16M09_01](https://doi.org/10.4244/EIJY16M09_01), indexed in Pubmed: [27597270](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27597270/).
82. Wykrzykowska JJ, Kraak RP, Hofma SH, et al. AIDA Investigators. Bioresorbable scaffolds versus metallic stents in routine PCI. *N Engl J Med*. 2017; 376(24): 2319–2328, doi: [10.1056/NEJMoa1614954](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614954), indexed in Pubmed: [28402237](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28402237/).
83. Ali ZA, Serruys PW, Kimura T, et al. 2-year outcomes with the Absorb bioresorbable scaffold for treatment of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of seven randomised trials with an individual patient data substudy. *Lancet*. 2017; 390(10096): 760–772, doi: [10.1016/S0140-6736\(17\)31470-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31470-8), indexed in Pubmed: [28732815](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28732815/).
84. Cassese S, Byrne RA, Jüni P, et al. Midterm clinical outcomes with everolimus-eluting bioresorbable scaffolds versus everolimus-eluting metallic stents for percutaneous coronary interventions: a meta-analysis of randomised trials. *EuroIntervention*. 2018; 13(13): 1565–1573, doi: [10.4244/EIJ-D-17-00492](https://doi.org/10.4244/EIJ-D-17-00492), indexed in Pubmed: [28671552](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28671552/).
85. Sorrentino S, Giustino G, Mehran R, et al. Everolimus-Eluting bioresorbable scaffolds versus everolimus-eluting metallic stents. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69(25): 3055–3066, doi: [10.1016/j.jacc.2017.04.011](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.04.011), indexed in Pubmed: [28412389](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28412389/).
86. Montone RA, Niccoli G, De Marco F, et al. Temporal trends in adverse events after everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold versus everolimus-eluting metallic stent implantation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Circulation*. 2017; 135(22): 2145–2154, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028479](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028479), indexed in Pubmed: [28559495](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28559495/).
87. Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, et al. PRINCIPLE-TIMI 44 Investigators. Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial. *Circulation*. 2007; 116(25): 2923–2932, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.107.740324](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.740324), indexed in Pubmed: [18056526](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18056526/).
88. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007; 357(20): 2001–2015, doi: [10.1056/nejmoa0706482](https://doi.org/10.1056/nejmoa0706482).
89. De Servi S, Goedicke J, Schirmer A, et al. Clinical outcomes for prasugrel versus clopidogrel in patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: an analysis from the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2014; 3(4): 363–372, doi: [10.1177/2048872614534078](https://doi.org/10.1177/2048872614534078), indexed in Pubmed: [24818952](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24818952/).
90. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. 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(16): 1626–1636, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.108.791061](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.791061), indexed in Pubmed: [18757948](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18757948/).
91. 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(20): 2032–2040, doi: [10.1016/j.jacc.2012.08.964](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.08.964), indexed in Pubmed: [23083774](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23083774/).
92. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al. TRITON-TIMI 38 investigators. 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(9665): 723–731, doi: [10.1016/S0140-6736\(09\)60441-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60441-4), indexed in Pubmed: [19249633](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19249633/).
93. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009; 361(11): 1045–1057, doi: [10.1056/NEJMoa0904327](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904327), indexed in Pubmed: [19717846](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19717846/).
94. Lindholm D, Varenhorst C, Cannon CP, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial. *Eur Heart J*. 2014; 35(31): 2083–2093, doi: [10.1093/eurheartj/ehu160](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu160), indexed in Pubmed: [24727884](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24727884/).
95. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015; 372(19): 1791–1800, doi: [10.1056/NEJMoa1500857](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500857), indexed in Pubmed: [25773268](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25773268/).
96. Schulz S, Angiolillo DJ, Antoniucci D, et al. Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment (ISAR-REACT) 5 Trial Investigators. Randomized comparison of ticagrelor versus prasugrel in patients with acute coronary syndrome and planned invasive strategy — design and rationale of the iNtracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment (ISAR-REACT) 5 trial. *J Cardiovasc Transl Res*. 2014; 7(1): 91–100, doi: [10.1007/s12265-013-9527-3](https://doi.org/10.1007/s12265-013-9527-3), indexed in Pubmed: [24371012](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24371012/).
97. Steg PG, James S, Harrington RA, et al. PLATO Study Group. Ticagrelor versus 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(21): 2131–2141, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.109.927582](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.927582), indexed in Pubmed: [21060072](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21060072/).
98. Bellemain-Appaix A, Brieger D, Beygui F, et al. New P2Y12 inhibitors versus clopidogrel in percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56(19): 1542–1551, doi: [10.1016/j.jacc.2010.07.012](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.07.012), indexed in Pubmed: [20800407](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20800407/).
99. Stone GW, McLaurin B, Cox D, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006; 355(21): 2203–2216, doi: [10.1056/nejmoa062437](https://doi.org/10.1056/nejmoa062437).
100. Kastrati A, Neumann FJ, Schulz S, et al. ISAR-REACT 4 Trial Investigators. Abciximab and heparin versus bivalirudin for non-ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2011; 365(21): 1980–1989, doi: [10.1056/NEJMoa1109596](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109596), indexed in Pubmed: [22077909](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22077909/).
101. Stone GW, Witzensichler B, Guagliumi G, et al. HORIZONS-AMI Trial Investigators. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008; 358(21): 2218–2230, doi: [10.1056/nejmoa0708191](https://doi.org/10.1056/nejmoa0708191).
102. Steg PG, van't Hof A, Hamm CW, et al. EUROMAX Investigators. Bivalirudin started during emergency transport for primary PCI. *N Engl J Med*. 2013; 369(23): 2207–2217, doi: [10.1056/NEJMoa1311096](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1311096), indexed in Pubmed: [24171490](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24171490/).
103. Shahzad A, Kemp I, Mars C, et al. HEAT-PPCI trial investigators. Unfractionated heparin versus bivalirudin in primary percutaneous coronary intervention (HEAT-PPCI): an open-label, single centre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2014; 384(9957): 1849–1858, doi: [10.1016/S0140-6736\(14\)60924-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60924-7), indexed in Pubmed: [25002178](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25002178/).
104. Schulz S, Richardt G, Laugwitz KL, et al. Bavarian Reperfusion Alternatives Evaluation Investigators. Prasugrel plus bivalirudin vs. clopidogrel plus heparin in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2014; 35(34): 2285–2294, doi: [10.1093/eurheartj/ehu182](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu182).
105. Valgimigli M, Frigoli E, Leonardi S, et al. MATRIX Investigators. Bivalirudin or unfractionated heparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015; 373(11): 997–1009, doi: [10.1056/nejmoa1507854](https://doi.org/10.1056/nejmoa1507854).

106. Erlinge D, Omerovic E, Frobert O, et al. Bivalirudin versus heparin monotherapy in myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2017; 377(12): 1132–1142, doi: [10.1056/NEJMoa1706443](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706443), indexed in Pubmed: [28844201](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28844201/).
107. Nührenberg TG, Hochholzer W, Mashayekhi K, et al. Efficacy and safety of bivalirudin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Clin Res Cardiol*. 2018; 107(9): 807–815, doi: [10.1007/s00392-018-1251-1](https://doi.org/10.1007/s00392-018-1251-1), indexed in Pubmed: [29654437](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29654437/).
108. Moscucci M, Fox KAA, Cannon CP, et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J*. 2003; 24(20): 1815–1823, doi: [10.1016/s0195-668x\(03\)00485-8](https://doi.org/10.1016/s0195-668x(03)00485-8), indexed in Pubmed: [14563340](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14563340/).
109. Latif F, Kleiman NS, Cohen DJ, et al. EVENT Investigators. In-hospital and 1-year outcomes among percutaneous coronary intervention patients with chronic kidney disease in the era of drug-eluting stents: a report from the EVENT (Evaluation of Drug Eluting Stents and Ischemic Events) registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009; 2(1): 37–45, doi: [10.1016/j.jcin.2008.06.012](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2008.06.012), indexed in Pubmed: [19463396](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19463396/).
110. Mehran R, Nikolsky E, Lansky AJ, et al. Impact of chronic kidney disease on early (30-day) and late (1-year) outcomes of patients with acute coronary syndromes treated with alternative antithrombotic treatment strategies: an ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY) substudy. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009; 2(8): 748–757, doi: [10.1016/j.jcin.2009.05.018](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2009.05.018), indexed in Pubmed: [19695543](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19695543/).
111. Alexander KP, Chen AY, Roe MT, et al. CRUSADE Investigators. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA*. 2005; 294(24): 3108–3116, doi: [10.1001/jama.294.24.3108](https://doi.org/10.1001/jama.294.24.3108), indexed in Pubmed: [16380591](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16380591/).
112. Steg PG, Huber K, Andreotti F, et al. Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. 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(15): 1854–1864, doi: [10.1093/eurheartj/ehr204](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr204), indexed in Pubmed: [21715717](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21715717/).
113. Aradi D, Kirtane A, Bonello L, et al. Bleeding and stent thrombosis on P2Y12-inhibitors: collaborative analysis on the role of platelet reactivity for risk stratification after percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2015; 36(27): 1762–1771, doi: [10.1093/eurheartj/ehv104](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv104), indexed in Pubmed: [25896078](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25896078/).
114. Stone GW, Witzencbichler B, Weisz G, et al. ADAPT-DES Investigators. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study. *Lancet*. 2013; 382(9892): 614–623, doi: [10.1016/S0140-6736\(13\)61170-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61170-8), indexed in Pubmed: [23890998](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23890998/).
115. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, et al. GRAVITAS Investigators. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA*. 2011; 305(11): 1097–1105, doi: [10.1001/jama.2011.290](https://doi.org/10.1001/jama.2011.290), indexed in Pubmed: [21406646](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21406646/).
116. Trenk D, Stone GW, Gawaz M, et al. A randomized trial of prasugrel versus 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(24): 2159–2164, doi: [10.1016/j.jacc.2012.02.026](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.02.026), indexed in Pubmed: [22520250](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22520250/).
117. Collet JP, Cuisset T, Rangé G, et al. ARCTIC Investigators. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med*. 2012; 367(22): 2100–2109, doi: [10.1056/NEJMoa1209979](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209979), indexed in Pubmed: [23121439](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23121439/).
118. Cayla G, Cuisset T, Silvain J, et al. ANTARCTIC investigators. Platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy in elderly patients stented for an acute coronary syndrome (ANTARCTIC): an open-label, blinded-endpoint, randomised controlled superiority trial. *Lancet*. 2016; 388(10055): 2015–2022, doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)31323-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31323-X), indexed in Pubmed: [27581531](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27581531/).
119. Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, et al. TROPICAL-ACS Investigators. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet*. 2017; 390(10104): 1747–1757, doi: [10.1016/S0140-6736\(17\)32155-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32155-4), indexed in Pubmed: [28855078](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28855078/).
120. Mega JL, Simon T, Collet JP, et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA*. 2010; 304(16): 1821–1830, doi: [10.1001/jama.2010.1543](https://doi.org/10.1001/jama.2010.1543), indexed in Pubmed: [20978260](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20978260/).
121. 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. *Lancet*. 2012; 379(9827): 1705–1711, doi: [10.1016/S0140-6736\(12\)60161-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60161-5), indexed in Pubmed: [22464343](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22464343/).
122. Collet JP, Kerneis M, Hulot JS, et al. GAMMA Investigators. Point-of-care genetic profiling and/or platelet function testing in acute coronary syndrome. *Thromb Haemost*. 2016; 115(2): 382–391, doi: [10.1160/TH15-05-0394](https://doi.org/10.1160/TH15-05-0394), indexed in Pubmed: [26423110](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26423110/).