



EUROPEAN  
SOCIETY OF  
CARDIOLOGY

# Smjernice za perkutane koronarne intervencije

Povjerenstvo za perkutane koronarne intervencije  
Europskoga kardiološkog društva  
Cjeloviti tekst

**Autori/članovi povjerenstva:** *Sigmund Silber*, predsjednik (Njemačka), *Per Albertsson* (Švedska), *Francisco F. Avilès* (Španjolska), *Paolo G. Camici* (Velika Britanija), *Antonio Colombo* (Italija), *Christian Hamm* (Njemačka), *Erik Jorgensen* (Danska), *Jean Marco* (Francuska), *Jan-Erik Nordrehaug* (Norveška), *Witold Ruzyllo* (Poljska), *Philip Urban* (Švicarska), *Gregg W. Stone* (SAD), *William Wijns* (Belgija)

**Odbor ESC za praktične smjernice (CPG):** *Silvia G. Priori* (Italija), *Maria Angeles Alonso Garcia* (Španjolska), *Jean-Jacques Blanc* (Francuska), *Andrzej Budaj* (Poljska), *Martin Cowie* (UK), *Veronica Dean* (Francuska), *Jaap Deckers* (Nizozemska), *Enrique Fernandez Burgos* (Španjolska), *John Lekakis* (Grčka), *Bertil Lindahl* (Švedska), *Gianfranco Mazzotta* (Italija), *Keith Mcgregor* (Francuska), *João Morais* (Portugal), *Ali Oto* (Turska), *Otto A. Smiseth* (Norveška).

**Recenzenti:** *Jaap Deckers* (koordinatorski recenzija CPG) (Nizozemska), *Jean-Pierre Bassand* (Francuska), *Alexander Battler* (Izrael), *Michel Bertrand* (Francuska), *Amadeo Gibert Betriu* (Španjolska), *Dennis Cokkinos* (Grčka), *Nicolas Danchin* (Francuska), *Carlo Di Mario* (Italija), *Pim de Feyter* (Nizozemska), *Kim Fox* (UK), *Ciro Indolfi* (Italija), *Karl Karsch* (UK), *Manfred Niederberger* (Austrija), *Philippe Gabriel Steg* (Francuska), *Michał Tendera* (Poljska), *Frans Van de Werf* (Belgija), *Freek W.A. Verheugt* (Nizozemska), *Petr Widimski* (Češka).

Hrvatsko kardiološko društvo  
Radna skupina za intervencijsku kardiologiju

# Smjernice Europskog kardiološkog društva za perkutane koronarne intervencije

Cjeloviti tekst  
Hrvatsko izdanje, svibanj 2006.

**Urednički odbor hrvatskog izdanja:**

Davor Miličić  
Boško Skorić  
Ivan Škorak  
Borka Pezo Nikolić

**Prijevod:**  
Mirjana Marečić

---

# SADRŽAJ

---

<b>Sažetak</b>	<b>4</b>
<b>Predgovor</b>	<b>4</b>
<b>1.Uvod i definicije</b>	<b>5</b>
1.1. Pregled literature	5
1.2. Definicija razine preporuka	5
<b>2. Indikacije za PCI</b>	<b>5</b>
2.1. Indikacije za PCI u stabilnoj koronarnoj bolesti	5
2.2. Indikacije za PCI u akutnom koronarnom sindromu bez elevacije ST-segmenta	8
2.3. Indikacije za PCI u akutnom koronarnom sindromu s elevacijom ST-segmenta	10
<b>3. Dodatni lijekovi kod PCI</b>	<b>17</b>
3.1. Acetilsalicilna kiselina	18
3.2. Tiklopidin i klopidogrel	18
3.3. Nefrakcionirani heparin	19
3.4. Nisko molekularni heparini	20
3.5. Inhibitori glikoproteina IIb/IIIa	21
3.6. Direktni inhibitori trombina	24
<b>4. Dodatne metode kod PCI</b>	<b>27</b>
4.1. Intrakoronarna brahiterapija in-stent restenoze	27
4.2. "Cutting" baloni	27
4.3. Rotablacija	28
4.4. Direkcijska koronarna aterektomija	28
4.5. Uređaji za zaštitu od embolije	28
4.6. Pomoćna dijagnostička tehnologija	29
<b>5. Stentovi koji otpuštaju lijek</b>	<b>30</b>
5.1. Veličina žile, dugačke lezije, dijabetes	31
5.2. Tromboza u DES	31
5.3. Indikacije za DES	32
<b>Literatura:</b>	<b>33</b>

Cjeloviti tekst smjernica tiskan je u časopisu *European Heart Journal* 2005; 26: 804-847

\*Autor za dopisivanje. Predsjednik: Sigmund Silber, MD, FACC, FESC, Kardiologische Praxis und Praxisklinik, Am Isarkanal 36, 81379 München, Germany. Tel +49 89 742 15130; Faks: +49 89 742 15131.  
E-mail: sigmund@silber.com

© Europsko kardiološko društvo 2005. Sva prava su pridržana. Za dopuštenja pošaljite e-mail: [journals.permissions@oupjournals.org](mailto:journals.permissions@oupjournals.org)

**Sažetak**

Kod stabilne koronarne bolesti (CAD), PCI je vrijedan početni način revaskularizacije u svih bolesnika s objektivnom opsežnom ishemijom, u gotovo svim podtipovima lezija, uz samo jedan izuzetak: kronične potpune okluzije kroz koje nije moguće proći. U ranim studijama je operacija aortokoronarnog premoštenja (CABG) pokazivala prednosti u smislu preživljavanja u usporedbi s PCI bez stenta. Nakon uvođenja stentova i novih pomoćnih lijekova, ishod poslije PCI se poboljšao. Odluka o preporuci PCI ili CABG ovisit će o tehničkom napretku u kardiologiji ili kirurgiji, ekspertizi centra i želji bolesnika. Međutim, dok ne se dokaže drugačije, PCI se tek s rezervom može primijeniti u dijabetičara s višezilnom koronarnom bolešću i bolesnika s nezaštićenom stenozom glavnog stabla. Ugradnja stentova koji otpuštaju lijekove mogla bi promijeniti ovu situaciju.

Bolesnike s NSTEMI-ACS (nestabilna angina - UA, ili NSTEMI - infarkt miokarda bez ST elevacije) prvo treba stratificirati prema riziku akutne trombotske komplikacije. Samo u visokorizičnim skupinama potvrđena je jasna korist rane angiografije (<48 h) i prema potrebi PCI ili CABG. Odgoda intervencije ne poboljšava ishod. Rutinsko stentiranje preporuča se na temelju predvidljivosti rezultata i neposredne sigurnosti. U bolesnika sa STEMI (infarkt miokarda sa ST elevacijom), primarna PCI trebala bi biti terapija izbora u osoba pristiglih u bolnicu koja ima PCI laboratorij i iskusan tim. Bolesnike s kontraindikacijama za trombolizu treba odmah uputiti na primarnu PCI, jer bi to mogla biti jedina mogućnost za brzu rekanalizaciju koronarne arterije. U kardiogenom šoku, hitna PCI za potpunu revaskularizaciju može biti spasonosna i dolazi u obzir u ranoj fazi. U randomiziranim studijama gdje su pacijenti upućivani na primarnu PCI u "centre za srčani udar" klinički je ishod bio bolji nego s trombolizom, iako je zbog vremena prijevoza razdoblje od randomizacije do početka liječenja bilo značajno duže. Superiornost primarne PCI pred trombolizom, što se tiče boljeg očuvanja miokarda, klinički je posebno značajna za vremenske intervale od 3 do 12 sati od pojave bolova u prsištu ili drugih simptoma. Osim toga, s dužim vremenom do dolaska postotak MACE (major-advene-cardias-event) nakon trombolize raste, dok nakon primarne PCI ostaje relativno stabilan. Unutar prva 3 sata od nastupa bolova u prsištu ili drugih simptoma, obje strategije reperfuzije čine se jednako učinkovite za smanjenje opsega infarkta i smrtnosti. Prema tome, tromboliza je i dalje dobra alternativa primarnoj PCI ukoliko se može provesti unutar 3 sata od nastupa bolova u prsištu ili drugih simptoma. Primarna PCI je u usporedbi s trombolizom značajno smanjila moždani udar. Općenito, primarna PCI poželjnija je od trombolize u prva 3 sata za prevenciju moždanog udara, za očuvanje miokarda i također prevenciju moždanog udara u bolesnika koji stignu 3-12 sati nakon nastupa bolova u prsištu. Trenutno nema temelja za

preporuku facilitirane PCI. "Spašavateljska" PCI preporučuje se ako tromboliza nije uspjela unutar 45-60 minuta od početka primjene. Nakon uspješne trombolize preporučuje se rutinska koronarografija unutar 24 h i PCI, ukoliko je moguće, čak i u asimptomatskih bolesnika bez dokazne ishemije, u svrhu poboljšanja ishoda. Ako se do PCI centra ne može stići unutar 24 sata, bolesnike u kojih je tromboliza uspjela, a imaju znakove spontane ili inducibilne ishemije, treba prije otpusta uputiti na koronarografiju i sukladno nalazu na revaskularizaciju - neovisno o "maksimalnoj" medikamentnoj terapiji.

**Predgovor**

Svrha je smjernica i dokumenata stručnih konsenzusa da predstavljaju sve relevantne činjenice na određenom području kako bi pomogle liječniku a odmjeriti koristi i rizike specifičnih dijagnostičkih ili terapijskih postupaka. One trebaju pomoći pri svakodnevnom donošenju odluka.

Europsko kardiološko društvo (ESC), različite organizacije i srodna društva proteklih su godina objavili velik broj smjernica i dokumenata stručnih konsenzusa. Takvo bi obilježje moglo ugroziti punovažnost i vjerodostojnost smjernica, za koje je moguće garantirati jedino ako su sačinjene jedinstveno i usklađeno. Ovo je jedan od razloga zbog kojeg su ESC i ostali izdali preporuke za utvrđivanje i objavljivanje smjernica i dokumenata stručnih konsenzusa.

Unatoč činjenici da su standardi za objavljivanje kvalitetnih smjernica i dokumenata dobro definirani, nedavnim pregledom smjernica objavljenih u recenziranim časopisima od 1985. do 1998.g. pokazalo se da u velikoj većini slučajeva nisu poštovani metodološki standardi. Stoga je od iznimne važnosti da smjernice i preporuke budu prikazane u obliku koji se lako tumači. Zatim, programi njihove primjene moraju biti dobro provedeni. Nastojalo se utvrditi da li smjernice poboljšavaju kvalitetu kliničke prakse i iskorištavanje zdravstvenih resursa.

Povjerenstvo ESC za praktične smjernice nadzire i usklađuje pripremu novih smjernica i dokumenata koje stvaraju radne i stručne skupine. Odabrani eksperti potpisuju izjavu o svim odnosima koje imaju a koji bi mogli predstavljati stvaran ili moguć sukob interesa. Te se izjave pohranjuju u European Heart House, sjedištu ESC. Povjerenstvo je također odgovorno za odobravanje smjernica i dokumenata.

Radna skupina je klasificirala i rangirala korisnost i učinkovitost preporučenog postupka i/ili liječenja na razini dokaza kako je prikazano u sljedećim tablicama.

## Preporuke prema klasama

Klasa I	Dokazi i/ili opća suglasnost da je neki dijagnostički postupak/terapija blagotvoran, upotrebljiv i učinkovit
Klasa II	Proturječni dokazi i/ili različita mišljenja o uporabljivosti/učinkovitosti terapije
Klasa IIa	Težina dokaza/mišljenja govori u prilog uporabljivosti/učinkovitosti
Klasa IIb	Uporabljivost/učinkovitost je na temelju dokaza/mišljenja manje sigurna

## Razine dokaza

Razina dokaza A	Podaci iz više randomiziranih kliničkih pokusa ili meta-analiza
Razina dokaza B	Podaci iz jednog randomiziranog kliničkog pokusa ili velikih nerandomiziranih studija
Razina dokaza C	Suglasnost eksperata i/ili malih studija; retrospektivne studije i registri

## 1.Uvod i definicije

S ogromnim porastom broja postojećih publikacija, smjernice postaju sve važnije jer kliničarima daju najrelevantnije informacije, a istodobno unapređuju zbrinjavanje bolesnika na činjeničnoj osnovi (1,2). Nadalje, smjernicama se sve više koriste pružatelji zdravstvenih usluga i političari radi procjene "adekvatnosti primjene" i razvoja programa liječenja bolesti. ESC ima tradiciju - započetu 1992.g. - objavljivanja godišnjih izvještaja i analiza u interventnoj kardiologiji (3). Međutim, do sada nisu postojale utvrđene smjernice ESC za perkutanu koronarnu intervenciju. Svrha je ovih smjernica da pruže praktično orijentirane preporuke o tome kada raditi PCI, na temelju trenutno dostupnih objavljenih podataka iz randomiziranih i nerandomiziranih kliničkih studija.

### 1.1.Pregled literature

Pregled recenzirane literature učinjen je preko Medline-a (PubMed). U smjernicama treba izbjegavati korištenje sažetaka. U skladu s preporukama ESC za formiranje radnih skupina i izradu izvještaja, klinički pokusi predstavljeni na velikim kardiološkim skupovima uključeni su u donošenje odluka, pod uvjetom da su autori dali nacrt završnog dokumenta predanog za objavljivanje (4).

### 1.2.Definicija razine preporuka

Razine preporuka stupnjevane su na temelju preporuka ESC (4). Za razliku od razina preporuka ACC/AHA (5), ESC ne podržava klasu III. ("stanja za koje postoje dokazi i/ili opća suglasnost da postupak nije upotrebljiv/učinkovit i da u nekim slučajevima može štetiti"). Konsenzus se na temelju dokaza može postići za sve preporuke (tablica). U cilju potvrde primjenjivosti preporuka u specifičnom području, stručno tijelo naglašava važnost primarnog ishodnog kriterija u randomiziranim pokusima, dajući visok prioritet značajnom poboljšanju ishoda u bolesnika, kao primarnom kriteriju u odgovarajućoj veličini uzorka.

## 2.Indikacije za PCI

### 2.1.Indikacije za PCI u stabilnoj koronarnoj bolesti

#### 2.1.1.Opće indikacije za PCI u stabilnoj koronarnoj bolesti

##### 2.1.1.1. PCI naspram medikamentne terapije.

Tri su randomizirane studije uspoređivale PCI s medikamentnim liječenjem. Studija ACME (6,7) planirana je u svrhu evaluacije da li je PCI bolja od optimalne farmakološke terapije u ublažavanju angine u bolesnika s bolešću jedne i dvije koronarne arterije. PCI je ranije i potpunije ublažila anginu nego medikamentna terapija te je bila povezana s boljim podnošenjem napora i/ili manjom ishemijom u testu opterećenja (6). Neki rani korisni učinci PCI u bolesnika s jednožilnom bolešću su se održali, što je čini atraktivnom terapijskom opcijom u takvih bolesnika (7). Pokus ACIPO (8) bio je usmjeren na bolesnike s teškom svakodnevnom ishemijom. Na 48-satnom Holter EKG-u bolesnici su imali ishemiju u naporu i barem jednu epizodu tihe ishemije (tablica 1). Dvije godine nakon randomizacije ukupna smrtnost je značajno smanjena, sa 6,6% u strategiji vođenoj anginom, na 4,4% u strategiji vođenoj ishemijom i na 1,1% u revaskularizacijskoj strategiji (9). (Preporuke za PCI u liječenju objektivne opsežne ishemije: I A). Međutim, u bolesnika bez simptoma ili s blagim simptomima situacija je drugačija, sa slabom vjerojatnošću poboljšanja uz PCI, kako je pokazano u pokusu AVERT studiji (10, 11). Nakon 18 mjeseci, 13% bolesnika u kojih su agresivno snižavani lipidi imalo je epizode ishemije, u usporedbi sa 21% bolesnika podvrgnutih planiranoj PCI. Ova je razlika na početku bila statistički značajna, ali je izgubila na značajnosti u kasnijoj analizi. Dva su velika ograničenja pokusa AVERT: (i) usporedba farmakološke terapije i PCI nije adekvatna, jer je u farmakološkom kraku korištena agresivnija hipolipenička terapija; stentiranje je učinjeno u samo 30%, a restenoze koje zahtijevaju ponovnu intervenciju vjerojatnije su u skupini s PCI nego u konzervativno liječenih bolesnika. (ii) AVERT nije pokazao anti-ishemijski učinak statina, ali je pokazao da statini mogu

Tablica 1 Preporuke za indicaciju PCI kod stabilne CAD

Indikacija	Klasa preporuka i razina dokaza	Randomizirane studije za razinu A ili B
Objektivna opsežna ishemija	I A	ACME <sup>a</sup> ACIP <sup>b</sup>
Kronična potpuna okluzija	IIa C	-
Visok kirurški rizik, uključujući LVEF <35%	IIa B	AWESOME
Višežilna bolest/dijabetičari	IIb C	-
Nezaštićeno glavno stablo bez drugih mogućnosti revaskularizacije	IIb C	-
Rutinsko stentiranje novonastalih lezija u nativnim koronarnim arterijama	I A	BENESTENT-I STRESS
Rutinsko stentiranje novonastalih lezija u venskim prenosnicama	I A	SAVED VENESTENT

Uz pretpostavku da su lezije koje se smatraju najznačajnijima tehnički pogodne za dilataciju i postavljanje stenta, razine preporuka odnose se na upotrebu stentova od nehrđajućeg čelika.

<sup>a</sup> Korist je ograničena na poboljšanje simptoma i podnošenja napora

<sup>b</sup> ACIP nije čisti pokus o usporedbi PCI i medikamentne terapije, jer je polovina revaskulariziranih bolesnika podvrgnuta operaciji aortokoronarnog premoštenja

sprječiti akutna koronarna zbijanja. RITA-2 bio je randomizirani pokus u kojem su uspoređivani dugoročni učinci PCI i konzervativnog (farmakološkog) liječenja bolesnika s CAD pogodnih za drugu terapijsku opciju (12). Nakon srednjeg praćenja od 2,7 godina, u 6,3% liječenih s PCI došlo je do smrti ili infarkta miokarda, za razliku od 3,3% bolesnika pod medikamentnom terapijom (P=0,02). S druge strane, PCI je bila povezana s većim simptomatskim poboljšanjem, posebno u bolesnika s težom anginom. Međutim, RITA-2 ne može se primijeniti na današnju suvremenu PCI. Svega 7,6% bolesnika dobilo je stentove. U studiji nisu ni spominjani tiklopidin, klopogrel ili inhibitori GP IIb/IIIa.

Meta-analizom randomiziranih kontroliranih pokusa nađeno je da PCI može u većoj mjeri smanjiti anginu u usporedbi s farmakoterapijom, mada pokusi nisu uključili dovoljno bolesnika za informativnu procjenu učinka PCI na infarkt miokarda, smrt ili kasniju revaskularizaciju (13). Neovisno o uključanju u invazivno ili farmakološko liječenje (studija TIME) i primjeni barem dva antianginozna lijeka protiv angine, dugoročno preživljavanje bolesnika starih 75 ili više godina, u klasi angine II ili višoj prema Kanadskom kardiološkom društvu (CCS), bilo je slično. Koristi obje vrste liječenja u odnosu na ublažavanje angine i poboljšanje kvalitete života bile su prisutne, ali su nefatalna zbijanja bila češća u bolesnika pod medikamentom terapijom. Bez obzira jesu li pacijenti kateterizirani na početku ili samo nakon neuspjele farmakoterapije, preživljavanje im je bilo bolje kad su revaskularizirani u prvoj godini (14). Troškovi ne bi smjeli biti argument protiv invazivnog liječenja starijih bolesnika s kroničnom anginom (15).

**2.1.1.2. PCI naspram operacije CABG.** Podatci o usporedbi PCI sa CABG dolaze iz 13 pokusa u kojima je između 1987. i 1999.g. randomizirano 7964 bolesnika. U

razdoblju praćenja od 8 godina, nije bilo statistički značajne razlike u riziku smrti između dvije strategije revaskularizacije nakon 1, 3 i 8 godina (s izuzetkom pete godine) (16). Veliku ulogu ima primjena stentova: u ranim pokusima bez stentova je nakon 3 godine bio povoljniji trend za CABG nego za PCI, no takav trend ne nalazimo u novijim pokusima sa stentovima (16). Trend u prilog CABG nestao je unatoč smanjenju smrtnosti u kraku s CABG sa 5,2% u prvim pokusima bez stentova na 3,5% u novijim pokusima sa stentovima (16). Stentiranje je prepolovilo razliku rizika ponovne revaskularizacije (16). I PCI i CABG dobro su ublažile simptome.

### 2.1.2. Indikacije za PCI u posebnim podskupinama stabilnih bolesnika

**2.1.2.1. Kronične potpune okluzije.** Kronične potpune okluzije (CTO) još uvijek predstavljaju anatomsku podskupinu s najmanjim postotkom tehničke uspješnosti PCI. Kad je okluziju moguće poći žicom vodikom i stići do distalnog lumena, uz postavljanje stenta postižu se zadovoljavajući rezultati, što je nađeno u nekoliko pokusa s prvenstveno angiografskim primarnim ishodom (GISSOC (17), PRISON (18), SARECCO (19), SICCO (20), SPACTO (21) STOP (22) i TOSCA (23)), unatoč visokom postotku restenoze u rasponu od 32% do 55%. Vrijednost stentova koji otpuštaju lijek u ovom je smislu trenutno predmet evaluacije. U studiji PACTO, liječenje CTO s Taxus stentovima znatno je reduciralo MACE i restenozu te gotovo eliminiralo reokluziju - sve tipično česte pojave uz obične metalne stentove (bare metal stent) (24). Prvi rezultati iz registra Cypher stenta bili su ohrabrujući (25). Prije pristupanja CTO treba imati na umu mogući povećani rizik okluzije ili perforacije sporedne grane (Preporuke za PCI u bolesnika s kroničnom totalnom okluzijom: IIa C).

### 2.1.2.2. PCI u bolesnika s visokim kirurškim rizikom.

Pokus AWESOME (26) testirao je hipotezu da je PCI sigurna i učinkovita alternativa CABG-u u bolesnika s refraktornom ishemijskom i visokim rizikom nepovoljnog ishoda. U analizi podskupine bolesnika s prethodnom CABG, 3-godišnji postotak preživljavanja nakon ponovne CABG bio je 73%, a nakon PCI 76% (27). Bolesnici s izrazito oslabljenom funkcijom lijeve klijetke imaju koristi od revaskularizacije s PCI, pogotovo kad postoje dokazi rezidualne vitalnosti disfunkcionalnog miokarda. "Registar izbora pacijenata" otkriva da je mnogim bolesnicima s prethodnom CABG poželjnija PCI od operacije CABG (27). Zaključci iz randomiziranog pokusa AWESOME i Registra vrijede i za podskupinu bolesnika s malom ejectiveskom frakcijom lijeve klijetke (LVEFs) (28). (Preporuke za PCI u bolesnika s visokim kirurškim rizikom: IIa B).

### 2.1.2.3. PCI u bolesnika s višežilnom koronarnom bolešću i dijabetesom melitusom.

U bolesnika s višežilnom koronarnom bolešću i brojnim visokorizičnim karakteristikama, CABG je nakon podešenja za profil rizika bila povezana s boljim preživljavanjem nego PCI (29). Međutim, rane razlike između CABG i PCI u troškovima i kvaliteti života više nisu bile značajne nakon 10-12 godina praćenja bolesnika s višežilnom bolešću (30). Odluka da se učini revaskularizacija odgovorne žile ili potpuna revaskularizacija donosi se na individualnoj osnovi (31).

Premda još nema formalnog pokusa kojim bi se procijenila vrijednost PCI u odnosu na CABG u dijabetičara, sve analize podskupina ili post hoc analize pokazale su da je ishod u dijabetičara lošiji nakon PCI nego nakon CABG. U pokusu ARTS (32, 33) gdje je uspoređena PCI s operacijom u bolesnika s višežilnom bolešću, ishod je u dijabetičara bio loš u oba kraka liječenja, ali ipak lošiji nakon PCI. Nakon 3 godine smrtnost je bila 7,1% u skupini s PCI i 4,2% u skupini s CABG, uz značajnu razliku u preživljavanju bez ponovnih incidenata od 52,7% s PCI i 81,3% s CABG (33). Kod bolesnika s višežilnom bolešću, PCI je u onih jednom ili s dvije hemodinamski značajne lezije definirane s  $FFR < 0,75$  (vidi dio 4.6.2) rezultirala sličnim povoljnim ishodom kao i CABG u onih s tri ili više lezija, unatoč sličnom angiografskom opsegu bolesti (34). (Preporuke za PCI u bolesnika s višežilnom bolešću i/ili dijabetesom melitusom: IIb C). Noviji podatci o primjeni stentova koji otpuštaju lijek u bolesnika s višežilnom bolešću i dijabetesom melitusom mogli bi promijeniti takvu situaciju.

**2.1.2.4. PCI kod bolesti nezaštićenog glavnog stabla lijeve koronarne arterije.** Stenoza glavnog stabla lijeve koronarne arterije (LM) definira anatomsku podskupinu koja zahtijeva operaciju premoštenja za revaskularizaciju. Moguće je učiniti PCI zaštićenog glavnog stabla (tj. djelomično zaštićenog premoštenjem), premda je jednogodišnji MACE od 25% vrlo visok, no to može odražavati veću smrtnost bolesnika s teškom CAD koji su prethodno podvrgnuti CABG (35, 36). Periproceduralna smrtnost od 2% i jednogodišnje

preživljavanje od 95% uz stentiranje zaštićenog glavnog stabla usporedivi su s ishodom nakon ponovne CABG, a izbjegnute su potencijalne morbiditet povezan s ponovnom operacijom (36). Stentiranje kod bolesti nezaštićenog glavnog stabla dolazi u obzir samo kad nema drugih opcija revaskularizacije (36). Prema tome, u ovoj podskupini PCI se može preporučiti samo ako je perioperativni rizik CABG vrlo visok (npr. EuroSCORE > 10%). Prvi podatci o primjeni stentova koji otpuštaju lijek u bolesti nezaštićenog glavnog stabla dosta obećavaju (37, 38). (Preporuke za PCI u bolesnika sa stenozom nezaštićenog glavnog stabla lijeve koronarne arterije u odsutnosti drugih opcija revaskularizacije: IIb C).

### 2.1.3. Provizorno ili elektivno stentiranje u stabilnoj CAD?

Nema sumnje da su stentovi vrijedna metoda kod disekcija s prijetućim začepljenjem žile ili nedostatnim rezultatom nakon balonske angioplastike. Općenito, stentovi su superiorni balonima (pokusi BENESTENT-I (39), STRESS (40), REST (41) i drugi (42-45)) iz slijedećih razloga:

- Puknuće plaka i disekcija uzrokovani balonskom angioplastikom često rezultiraju lažno-uspješnim postupkom i postiže se ograničeno proširenje lumena.
- Dok naglo začepljenje unutar 48 h nakon balonske dilatacije nije rijetko (do 15% kod teške rezidualne disekcije), tretirane lezije imaju veću akutnu i subakutnu stabilnost nakon stentiranja.
- Angiografski rezultati koji se mogu dobiti nakon stentiranja su predvidivi neovisno od kompleksnosti stenoze.
- U srednjeročnom razdoblju nakon implantacije stenta manje je okluzija i reokluzija žile, uz manji postotak kliničkih restenoza.

U meta-analizi 29 pokusa sa 9918 bolesnika koronarnim je stentom, u usporedbi s balonskom angioplastikom, za oko 50% smanjen postotak restenoza i potrebe za ponovnom PCI (46). Nedavna meta-analiza (47) pokazala je da je stentiranje povezano s manjom smrtnošću nego balonska angioplastika, a bolesnici kojima je postavljen stent imali su značajno manji rizik MACE kad je kao ishodni kriterij uključena ciljna revaskularizacija (48). Korist od rutinskog stentiranja još je očitija u manjim koronarnim arterijama (49). Slična korist može se pokazati kod prijemosa od vene safene (SAVED (50), VENESTENT (51)). Nakon postavljanja običnog stenta (BMS), 5-godišnji klinički ishod povezan je s progresijom bolesti u drugim segmentima osim stentirane lezije, koja sama ostaje relativno stabilna (52, 53). (Preporuke za rutinsko stentiranje novonastalih lezija u nativnim koronarnim arterijama ili venskim premosnicama u bolesnika sa stabilnom CAD: I A).

### 2.1.4. Porast troponina nakon PCI u stabilnoj CAD

Porast troponina nakon PCI u stabilnoj CAD je relativno čest i povezan s komplikacijama tijekom postupka, uključujući okluziju sporedne grane, nastanak tromba, intervenciju u prijemnici od vene safene, upotrebu više stentova i primjenu glikoproteina IIb/IIIa (54, 55).

U bolesnika bez akutnog infarkta miokarda, porast troponina I nakon PCI nije utjecao na smrtnost (56), a porast nakon PCI više od 3 puta normalne granice nije nosio povećan rizik neželjenih kliničkih ishoda tijekom 8 mjeseci (57). Meta-analiza 2605 bolesnika ukazala je da primjena niske granične koncentracije nakon PCI nije u korelaciji s većom pojavnosti neželjenih ishoda (smrt od srca, operacija premoštenja nakon infarkta miokarda, ili ponovna PCI ciljane žile), te da bi neki višekratnik granične vrijednosti mogao bolje predvidjeti neželjena zbivanja (58). U jednoj nedavnoj studiji čak i porast troponina-I pet puta iznad normalne granice nije predvidio zbivanja nakon otpusta iz bolnice (59). Prema tome, što se tiče periproceduralnog povišenja srčanih biljega, sve je više dokaza da je samo porast CK-MB za više od pet puta granice normale (a niti jedna vrijednost porasta troponina I) povezana s većom smrtnošću u praćenju, dok se blago povišenje CK-MB (1 do 5 puta granice normale) sve više smatra uobičajenom pojavom povezanom s postupkom, s malim prognostičkim značajem (56).

U zaključku, PCI se smatra vrijednim početnim načinom revaskularizacije u svih bolesnika sa stabilnom CAD i objektivnom opsežnom ishemijom u skoro svim podskupinama lezija, uz samo jedan izuzetak: CTO koje se ne mogu revaskularizirati. U prvim studijama postojala je mala prednost u preživljavanju nakon operacije CABG u usporedbi s PCI bez stenta. Postava stentova i novi pomoćni lijekovi poboljšali su ishod nakon PCI. Odluka o tome da li preporučiti PCI ili CABG ovisit će o tehničkom napretku u kardiologiji ili kirurgiji, ekspertizi lokalnog tima i želji pacijenta. Međutim, dok se ne dokaže drugačije, PCI treba koristiti s rezervom u dijabetičara s višezilnom bolešću i u bolesnika s nezaštićenom stenozom glavnog stabla lijevog koronarnog arterije. Primjena stentova koji otpuštaju lijek mogla bi izmijeniti takvu situaciju.

## 2.2 Indikacije za PCI u akutnom koronarnom sindromu bez elevacije ST-segmenta

ESC je nedavno objavilo smjernice za zbrinjavanje akutnih koronarnih sindroma (ACS) u bolesnika bez perzistentne elevacije ST-segmenta (60). Ove smjernice

odnose se na PCI u optimalizaciji liječenja bolesnika sa NSTEMI-ACS. Za bolesnike s povišenim serumskim biljegovima (troponin (Tn)-I, Tn-T, ili CK-MB) smatra se da imaju infarkt miokarda bez elevacije ST-segmenta (NSTEMI).

### 2.2.1. Stratifikacija rizika u NSTEMI-ACS

Važnost stratifikacije bolesnika s nestabilnom anginom (UA) ili NSTEMI u visokorizične odnosno niskorizične skupine odnosi se na činjenicu da je jasna korist rane angiografije, i po potrebi PCI, potvrđena samo u visokorizičnim skupinama (61-65).

Prema smjernicama ESC za NSTEMI-ACS (60), značajke bolesnika s visokim rizikom od brze progresije do infarkta miokarda ili smrti u kojih treba učiniti koronarografiju unutar 48 h navedene su u tablici 2 (66-76).

Nadalje, slijedeći biljezi teške osnovne bolesti, tj. visokog dugoročnog rizika, mogu pomoći u procjeni rizika u NSTEMI-ACS (63-73, 77-80):

- dob >65-70 godina
- anamneza poznate CAD, ranijeg IM, ranije PCI ili CABG
- kongestivno srčano zatajenje, edem pluća, novi šum mitralne regurgitacije
- povišeni upalni biljezi (tj. CRP, fibrinogen, IL 6)
- BNP ili NT-proBNP u gornjim kvartilima
- bubrežno zatajivanje

Post hoc analiza TACTICS-TIMI 18 pokazala je da rutinska rana invazivna strategija značajno poboljšava ishod u starijih bolesnika s NSTEMI-ACS (81).

### 2.2.2. Konzervativna, rana invazivna, ili hitna invazivna strategija?

Nedavno objavljena ispitivanja pokazala su da je manje od 50% bolesnika s NSTEMI-ACS podvrgnuto invazivnim postupcima (GRACE (82) i CRISADE (83)). Pobornici konzervativne strategije u liječenju UA i NSTEMI temelje svoje prijedloge na rezultatima pokusa TIMI IIIB (84), MATE (85) i VANQUISH (86). Ove su studije imale nekoliko metodoloških mana (visok postotak preklapanja, minimalnu ili nikakvu uporabu stentova, nekorištenje inhibitora GP IIb/IIIa) pa im zaključci nisu suvremeni. U GUSTO IV-ACS revaskularizacija unutar 30 dana bila povezana s boljom prognozom (87). Relativno visoka smrtnost u medikamentno liječenih bolesnika mogla bi biti dijelom u vezi s njihovim odabirom.

Uz dvije manje europske studije (TRUCS (88) i VINO

**Tablica 2** Značajke bolesnika s NSTEMI-ACS s visokim akutnim, trombotskim rizikom brze progresije do infarkta miokarda ili smrti u kojih bi trebalo učiniti koronarografiju unutar 48 h

- (1) ponovna pojava bolova u mirovanju
- (2) dinamičke promjene ST-segmenta; depresija ST-segmenta  $\geq 0,1$  mV ili prolazna ( $<30$  min) elevacija ST-segmenta  $\geq 0,1$  mV
- (3) povišene razine troponina-I, troponina-T ili CK-MB
- (4) hemodinamska nestabilnost u promatranom razdoblju
- (5) teže aritmije (ventrikulska tahikardija, ventrikulska fibrilacija)
- (6) rana postinfarktna nestabilna angina
- (7) dijabetes melitus



(89)), naklonjenost ranom invazivnom naspram početno konzervativnom pristupu temelji se na rezultatima 6487 bolesnika u tri pokusa: FRISC II (90), TACTICS-TIMI 18 (91) i RITA-3 (92) (tablice 3 i 4, slika 1) (Preporuka za ranu PCI u bolesnika s visokorizičnim NSTEMI-ACS: I A). Premda je potreban oprez u interpretaciji, mogle bi postojati razlike prema spolovima (93). U tijeku su studije (npr. ICTUS) koje uključuju snažniji antitrombotični režim i stoga mogu dovesti u pitanje trenutno preporučenu invazivnu strategiju. ISAR-COOL (94) usporedila je medikamentnu ("hladnu") strategiju s hitnom PCI u visokorizičnih bolesnika s bilo depresijom ST-segmenta (65%) ili povišenim troponinom T (67%). Srednje vrijeme do kateterizacije bilo je 86 h u "hladnoj"

i 2,4 h u hitnoj skupini. Svega 5,8% odgođene skupine trebalo je biti kateterizirano ranije. Primarni ishodni kriterij, definiran kao smrt od bilo kojeg uzroka i opsežan nefatalni IM unutar 30 dana, zabilježen je u 11,6% bolesnika randomiziranih u "hladnu" skupinu (produljeni antitrombotički predtretman) u usporedbi sa 5,9% bolesnika randomiziranih za hitnu invazivnu strategiju (P=0,04). Istraživači su zaključili da u visokorizičnih bolesnika s NSTEMI-ACS odgađanje intervencije ne poboljšava ishod, a antitrombotičko uvodno liječenje treba trajati minimalno koliko je potrebno da se organizira srčana kateterizacija i revaskularizacija. (Preporuka za hitnu, tj. <2,5 h PCI u bolesnika s visokorizičnim NSTEMI-ACS: IIa B).

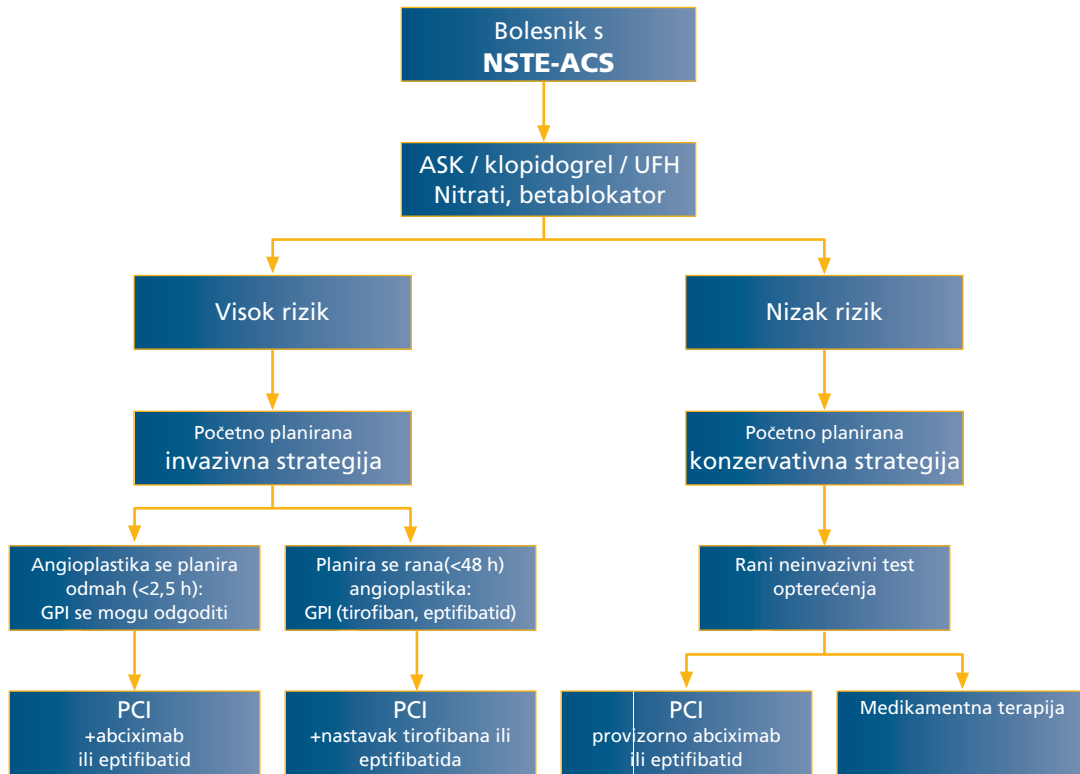
**Tablica 3** Tri randomizirana kontrolirana pokusa usporedila su početno konzervativnu strategiju (kateterizacija po potrebi) s početno invazivnom strategijom (rutinska kateterizacija s revaskularizacijom po potrebi) u bolesnika s NSTEMI-ACS

	FRISC II	TACTICS - TIMI 18	RITA 3
Razdoblje uključivanja	1996-1998.	1997-1999.	1997-2001.
Broj bolesnika	2457	2220	1810
Karakteristike bolesnika (kriteriji za uključnje)	UA/NSTEMI	UA/NSTEMI	UA/NSTEMI
Antikoagulacija	Na početku otvorena (UFH ili LMWH dalteparin) do 72 h, zatim randomizacija u četiri skupine	Svi UFH	Prije randomizacije: 84% LMWH (enoksaparin) 11% UFH (isto u obje skupine) Nakon randomizacije: enoksaparin za sve
Primjena GP IIb/IIIa (%) samo na temelju PCI slučajeva (rana konzervativna/rana invazivna)	Abciximab 10/10	Tirofiban 59/94	Bilo koji 25
Strategije	Rana konzervativna (selektivno invazivna) vs. rutinska invazivna: PCI <7 dana od početka otvorene terapije)	Rana konzervativna (selektivno invazivna) vs. rana rutinska invazivna (<4-48 h nakon randomizacije i po potrebi revaskularizacije)	Rana konzervativna (selektivno invazivna) vs. rutinska invazivna (koronarografija <72 h nakon randomizacije); većina bolesnika premještena je u centre za PCI
Učinjena kateterizacija (%) (konzervativna/invazivna za 4 ili 6 mjeseci)	47/98	61/98	16/96
Učinjena PCI (%) (konzervativna/invazivna za 4 ili 6 mjeseci)	37/77	29/42	7/33
Postavljen stent (%) (konzervativna/invazivna za 4 ili 6 mjeseci)	70/61	86/83	90/88
Bilo koja revaskularizacija (%) (konzervativna/invazivna za 4 ili 6 mjeseci)	37/77	45/64	10/44
Primarni ishodni kriterij	Smrt/IM	Smrt/nefatalni IM/ponovna hospitalizacija zbog ACS	Smrt/IM/uporna refraktorna angina
U vrijeme	6 mjeseci	6 mjeseci	4 mjeseca
Rezultat primarnog ishodnog kriterija (%) (konzervativna/invazivna)	12,1/9,4 a	19,4/15,9 a	14,5/9,6 a
Dosegnut primarni ishodni kriterij	Da	Da	Da

Sve tri studije dosegnule su svoj primarni ishodni kriterij.  
a P<0,05.

**Tablica 4** Preporuke za indicaciju PCI u NSTEME-ACS (UA ili NSTEMI)

Postupak	Indikacija	Klasa preporuke i razina dokaza	Randomizirane studije za razinu A ili B
Rana PCI (<48 h)	Visokorizičan NSTEME-ACS	I A	FRISC II, TACTICS-TIMI 18, RITA-3
Hitna PCI (<2,5 h)	Visokorizičan NSTEME-ACS	Ila B	ISAR-COOL
Rutinsko stentiranje novonastalih lezija	Svaki NSTEME-ACS	I C	-



**Slika 1** Postupnik za planiranje koronarografije i PCI prema stratifikaciji rizika bolesnika s NSTEME-ACS (nestabilna angina ili NSTEMI). GPI - inhibitor glikoproteina IIb/IIIa. Ako je iz nekog razloga čekanje od dijagnostičke kateterizacije do planirane PCI do 24 h, može se dati i abciximab. U viskorizičnih bolesnika s NSTEME-ACS dolazi u obzir zamjena UFH s enoksaparinom, ukoliko neinvazivna strategija nije primjenjiva. Razina dokaza navedena je u tablicama 4, 8 i 13.

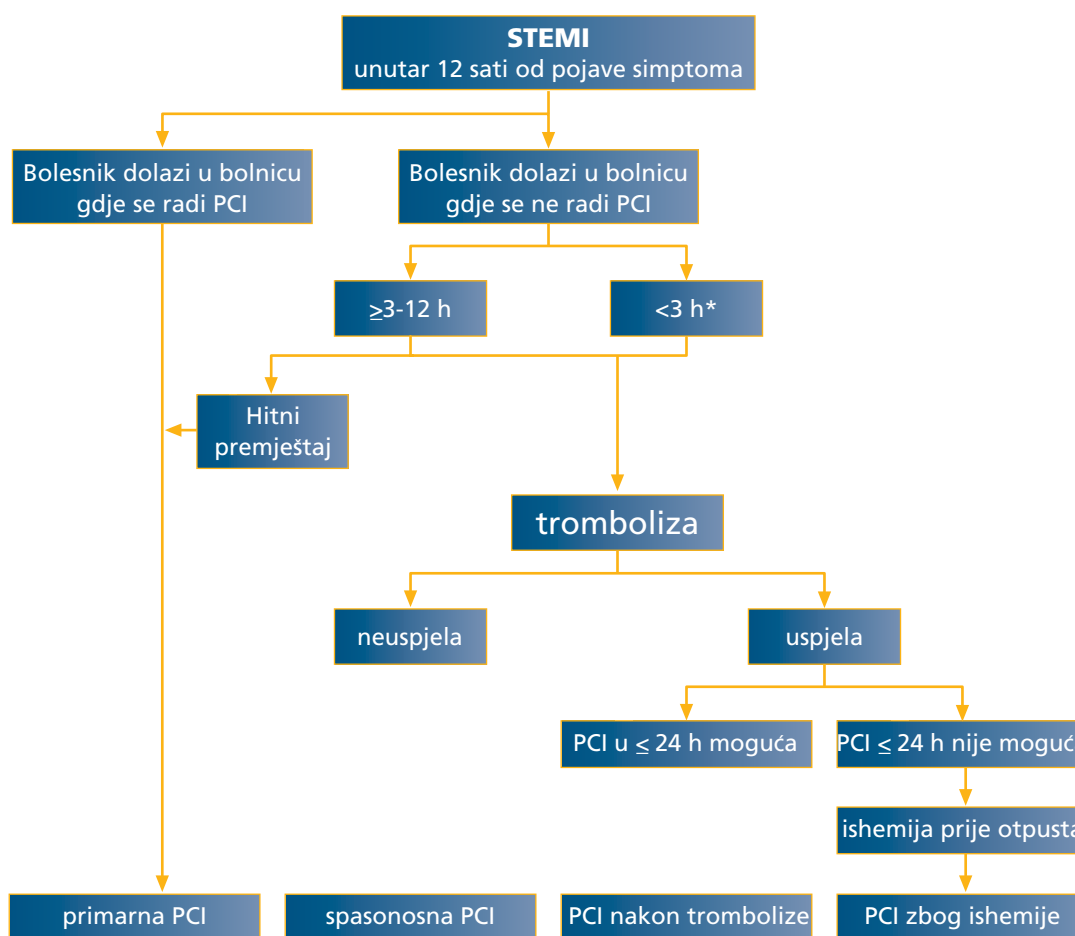
U većini studija gdje je rađena PCI u UA ili NSTEMI, stentiranje je bilo najčešće primjenjivano konačno liječenje. (Preporuke za rutinsko stentiranje u novonastalim lezijama u bolesnika s viskorizičnim NSTEME-ACS: I C). U zaključku, bolesnike s NSTEME-ACS (UA ili NSTEMI) prvo treba stratificirati prema riziku akutnih trombotskih komplikacija. Jasna korist rane angiografije (<48 h) i po potrebi PCI ili CABG potvrđena je samo u viskorizičnim skupinama. Odgađanje intervencije ne poboljšava ishod. Rutinsko stentiranje preporuča se na temelju predvidivosti rezultata i njegove neposredne sigurnosti.

### 2.3 Indikacije za PCI u ACS s elevacijom ST-segmenta

ESC je nedavno objavilo smjernice za zbrinjavanje

bolesnika sa STEMI, tj. bolesnika s anamnezom bolova u prsištu povezanih s trajnom elevacijom ST-segmenta ili (pretpostavljeno) novim blokom grane (95). Ove su smjernice posebno usredotočene na primjenu PCI u tom stanju.

PCI kod STEMI zahtijeva iskusni tim interventnih kardiologa s vještim pomoćnim osobljem. To znači da samo bolnice s uspostavljenim intervencijskim programom mogu primijenjivati PCI umjesto intravenske trombolize u STEMI. Većina pokusa usporedbe trombolize i primarne PCI provedena je u velikim centrima gdje rade iskusni operateri s kratkim vremenom odaziva. Zato se rezultati ne moraju nužno odnositi na druge sredine. Nađene su velike varijacije među ustanovama (96-104). Općenito, za primarnu PCI potrebno je veće iskustvo nego za PCI u bolesnika sa stabilnom koronarnom bolešću (104). U bolesnika s



**Slika 2** Unutar prva 3 h od pojave bola u prsištu ili drugih simptoma tromboliza je vrijedna alternativa primarnoj PCI. \* Ukoliko je tromboliza kontraindicirana, ili je pacijent pod visokim rizikom, savjetuje se hitni premještaj na primarnu PCI. Glavni razlog moguće veće poželjnosti primarne PCI nad trombolizom unutar prva 3 sata je prevencija moždanog udara. Glavni razlog za veću poželjnost primarne PCI nad trombolizom unutar 3-12 h je očuvanje miokarda i prevencija moždanog udara. Ako je poželjnija tromboliza, ne treba ju smatrati završnim liječenjem. Čak i nakon uspjele trombolize dolazi u obzir koronarografija unutar 24 h te po potrebi PCI. O kardiogenom šoku se raspravlja u dijelu 2.3.4. Razine preporuka navedene su u tablici 7.

višežilnom bolešću primarnu PCI treba usmjeriti samo na koronarnu arteriju odgovornu za infarkt, a odluka o PCI ostalih lezija temelji se na objektivnim znakovima rezidualne ishemije u kasnijem praćenju (105). Srećom, provođenje smjernica za bolesnike s akutnim IM poboljšalo je kvalitetu liječenja (106). U jednoj je studiji u bolesnika liječenih izvan redovnih radnih sati bila češća neuspjela angioplastika i shodno tome lošiji klinički ishod nego u bolesnika liječenih u rutinskom radnom vremenu (107). U drugoj su studiji bolesnici podvrgnuti primarnoj PCI izvan redovnog radnog vremena imali TIMI 3. protoka, smrtnost u 30 dana i u jednoj godini, te poboljšanje ejekcijske frakcije i regionalnog gibanja stijenki, slično kao oni liječeni u radnim danima tjedna (108).

### 2.3.1. Primarna PCI

Primarna PCI definirana je kao intervencija u odgovornoj žili unutar 12 sati od pojave bolova u prsištu ili ostalih simptoma, bez prethodne (pune ili usporedne) trombolitičke ili druge terapije za otapanje ugruška.

Primarna PCI prvi je puta provedena 1979.g. (109), tj. svega 2 godine nakon uvođenja PCI (110). Otada je u brojnim randomiziranim kontroliranim pokusima dokumentirano da je primarna PCI bolja od intravenske trombolize za hitno liječenje STEMI (učinkovitija rekanalizacija koronarnih žila, manji recidiv koronarne reokluzije, manje recidiva IM, bolja rezidualna funkcija lijeve klijetke i bolji klinički ishod uključujući moždane udare). Izgleda da posebno žene (111) i stariji bolesnici (112) imaju koristi od primarne PCI u odnosu na trombolizu.

Meta-analizom 23 randomizirana pokusa (113) u kojima je 7739 bolesnika sa STEMI pogodnih za trombolizu liječeno ili primarnom PCI ili tromboliticima, nađeno je slijedeće: primarna PCI više je od trombolitičke terapije smanjila kratkoročnu (4-6 tjedana) smrtnost (9,3 naspram 7,0%,  $P=0,0002$ ), nefatalni reinfarkti (6,8 naspram 2,5%,  $P<0,0001$ ), moždani udar (2,0 naspram 1,0%,  $P=0,0004$ ) i kombinirane ishode smrti, nefatalnog reinfarkta i moždanog udara (14,5 naspram 8,2%,  $P<0,0001$ ). U dugoročnom praćenju (6-18 mjeseci) rezultati nakon

primarne PCI bili su bolji nego nakon trombolitičke terapije (12,8 naspram 9,6% za smrt, 10,0 naspram 4,8% za nefatalni IM i 19 naspram 12% za kombinirane ishode smrti, nefatalni reinfarkt i moždani udar (113-116)). Najimpresivnija razlika između trombolize i primarne PCI bilo je značajno smanjenje recidiva ishemije, od 21% uz trombolizu na 6% nakon primarne PCI, u kratkoročnom ( $P < 0,0001$ ) i dugoročnom praćenju (39% naspram 22%,  $P < 0,0001$ ) (113). (Preporuka za primarnu PCI u STEMI; I A).

Osnovne studije koje daju razinu dokaza A za primarnu PCI bile su PAMI (117), GUSTO-IIb (118), C-PORT (119), PRAGUE-1 (120), PRAGUE-2 (121) i DANAMI-2 (122) (tablica 7).

**2.3.1.1. Premještaj bolesnika na primarnu PCI.** Nema sumnje da bolesnike koji dođu unutar 12 sati od nastupa bola u prsištu ili drugih simptoma u bolnicu bez PCI laboratorija i koji imaju kontraindikacije za trombolizu treba odmah premjestiti u drugu bolnicu na koronarografiju i ako je moguće primarnu PCI, jer bi im to mogla biti jedina šansa za brzu rekanalizaciju koronarne arterije. Apsolutne kontraindikacije za trombolizu su: disekcija aorte, stanje nakon hemoragijskog moždanog udara, nedavna veća trauma/operacija, GI krvarenje posljednjih mjesec dana ili poznati poremećaj krvarenja (95). Bolesnici s kontraindikacijom za trombolizu imaju veći pobol i smrtnost od onih koji joj mogu biti podvrgnuti (123). Primarna PCI nije formalno evaluirana u randomiziranom kontroliranom pokusu za ovu podskupinu bolesnika, ali se u velikom broju slučajeva pokazala sigurnom (124). (Preporuka za primarnu PCI u bolesnika s kontraindikacijama za trombolizu: I C).

Odluka o premještaju bolesnika u ustanovu s PCI laboratorijem ovisit će također o individualnom kliničkom riziku. Izbor između PCI i trombolize često diktiraju logistička ograničenja i kašnjenje prijevoza (125). Pokusi u kojima je istraživana moguća superiornost primarne PCI unatoč potrebi premještaja bolesnika iz jedne u drugu bolnicu su Limburg (LIMI) (126), PRAGUE-1 (120), PRAGUE-2 (121), Air-PAMI (127) i DANAMI-2 (122). Pojediniosti su navedene u tablici 5.

Pokus DANAMI-2 prvi je pokazao značajno smanjenje primarnog ishodnog kriterija smrti, reinfarkta i moždanog udara nakon 30 dana uz primarnu PCI, unatoč kašnjenju zbog prijevoza (tablica 5). Pokus PRAGUE-2 prijevremeno je prekinut zbog 2,5 puta veće smrtnosti u skupini s trombolizom kod bolesnika liječenih nakon >3 sata od nastupa simptoma. U bolesnika randomiziranih >3 sata od nastupa simptoma smrtnost je u skupini s trombolizom dosegla 15,3% u usporedbi sa 6% u skupini s PCI ( $P < 0,02$ ). Bolesnici randomizirani unutar <3 h od nastupa simptoma nisu imali različitu smrtnost bez obzira jesu li liječeni trombolizom (7,4%) ili premješteni na primarnu PCI (7,3%). Približno dvije trećine bolesnika randomizirano je unutar <3 h od nastupa bolova u prsištu, pa PRAGUE-2 nije imala izgleda da dostigne primarne ishodne kriterije. Unutar prva 3 h od pojave bolova u prsištu tromboliza

je dobra alternativa, kako pokazuju studije PRAGUE-2 (121), STOPAMI-1 i -2 (128), MITRA i MIR (129), kao i CAPTIM (130) s predhospitalnom trombolizom (131) (slika 2).

Prema tome, unutar prva 3 sata od nastupa bolova u prsištu, obje strategije reperfuzije su jednakom učinkovite u smanjenju opsega infarkta i smrtnosti. Superiornost primarne PCI nad trombolizom unutar prva tri sata koja je time dovedena u pitanje ispitana je kombiniranom analizom studija STOPAMI-1 i -2 (128). Međutim, unutar prvih 165 minuta "indeks očuvanja miokarda" nije bio statistički različit između trombolize i primarne PCI (0,45 naspram 0,56); nakon 165-280 minuta pokazao je visoko značajnu superiornost primarne PCI (0,20 naspram 0,57,  $P = 0,003$ ), kao i nakon 280 minuta (0,20 naspram 0,57). Ova superiornost primarne PCI u usporedbi s trombolizom ovisna o vremenu (tj. s dužim vremenom do prijema postotak MACE raste nakon trombolize, ali ostaje relativno stabilan nakon PCI) ranije je također zapažena u meta-analizi 2635 bolesnika (132) i u bolesnika s predhospitalnim kašnjenjem >3 h (registri MITRA i MIR) (129). Prema tome "kasno možda nije prekasno" (133).

Glavni razlog zašto bi primarna PCI mogla biti bolja od trombolize čak i unutar prva 3 sata od nastupa bola u prsištu je prevencija moždanog udara. Meta-analiza 23 randomizirana pokusa (113) pokazala je da PCI u usporedbi s trombolizom značajno smanjuje moždane udare (2,0 naspram 1,0%). Prema meta-analizi PCAT (132) prednost smanjenja moždanih udara s primarnom PCI u usporedbi s trombolizom je 0,7% u bolesnika koji dođu unutar 2 h, 1,2% unutar 2-4 h i 0,7% unutar 4-12 h. Ovi su podatci u skladu sa studijom CAPTIM, gdje je u skupini s trombolizom bilo 1% (4/419) moždanih udara, a u skupini s primarnom PCI 0% (0/421) (130). Meta-analiza usredotočena na pokuse s premještajima našla je značajno 1,2%-tno smanjenje moždanog udara, sa 1,88% (tromboliza) na 0,64% (primarna PCI) (134). Prema tome, glavni razlog zašto je PCI bolja od trombolize u bolesnika koji stignu unutar 3-12 sati od nastupa bolova u prsima nije samo očuvanje miokarda već i prevencija moždanog udara. (Preporuka za primarnu PCI u bolesnika koji stignu unutar 3-12 sati od nastupa bolova u prsištu: I C).

Pokus PRAGUE-2 i DANAMI-2 su posebno važni jer pokazuju da se primarna PCI kod STEMI može primijeniti s dobrim rezultatima u velikim područjima djelomično urbanizirane Europe (135). Primarna PCI u visokorizičnih bolesnika sa STEMI u bolnicama bez kardijalne kirurgije smatra se sigurnom i učinkovitom (136, 137).

**2.3.1.2. Primarni stent u STEMI.** Jedan je pokus pokazao da je stentiranje (bez prethodne balonske dilatacije) povezano sa potpunijom rezolucijom ST-segmenta (138). Tri su studije dokumentirale korist stentiranja u bolesnika sa STEMI: Zwolle (139), Stent-PAMI (140) i CADILLAC (141). (Preporuke za rutinsko stentiranje u bolesnika sa STEMI: I A).

### **2.3.2. Facilitirana PCI**

Facilitirana PCI definirana je kao planirana intervencija

Tablica 5 Klinički ishod u bolesnika premještenih na primarnu PCI, u usporedbi s trombolizom započetom u bolnici

	Limburg	PRAGUE-1	PRAGE-2	Air-PAMI	DANAMI-2
Razdoblje uključena	1995-1997.	1997-1999.	1999-2002.	2000-2001.	1997-2001.
Broj bolesnika	224	300	850	138	1572
Kriteriji za uključnje	STEMI unutar <6 h	STEMI unutar <6 h	STEMI unutar <12 h	Visokorizičan STEMI unutar <12 h (uključujući novi LBBB)	STEMI unutar <12 h
Broj bolesnika (tromboliza/PCI)	75/756	99/101	421/429	66/71	782/790
Vrijeme od nastupa simptoma do prijema ili randomizacije (min)	125+80 130 (nema SD)	110 (122) 120 (135)	173+119 183+162	N/A	105-107 (54-202)
Trombolitik	Alteplaza (t-PA)	Streptokinaza	Streptokinaza	Streptokinaza (32%) ili alteplaza/reteplaza (68%)	Alteplaza (t-PA)
Primjena stenta (%)	21	79	63	34	93
Udaljenost premještaja bolesnika na primarnu PCI (min)	20 (maks. 30)	35	48+20	33+29	32 (20-45)
Srednje vrijeme od hitnog prijema ili randomizacije do PCI (min)	85±25	95	94 (20+9+48 20+26+11)	174+80	Bolnica: 90 (74-108) PCI centri: 63 (49-77)
Srednje vrijeme od hitnog prijema ili randomizacije do početka trombolize (min)	10	22	12+10	63+39  20 (13-30)	Bolnica: 20 (15-30) PCI centri )
Primarni ishodni kriterij	Smrt i reinfarkt (sekundarni kriterij)	Smrt (svi uzroci) /reinfarkt/ moždani udar	Smrt (svi uzroci)	Smrt/nefatalni reinfarkt/moždani udar	Smrt/klinički znakovi reinfarkt /moždani udar
U vrijeme	42 dana	30 dana	30 dana	30 dana	30 dana
Rezultat primarnog ishodnog kriterija (tromboliza/PCI, %)	16/8	23/8 a	10,0/6,8	13,6/8,4	13,7/8,0 a
Dosegnut primarni ishodni kriterij	N/A (pilot studija)	N/A (izračun bez snage)	N/A (prijevremeni prekid)	N/A (prijevremeni prekid)	Da

Vrijeme je navedeno kao srednja vrijednost ±SD (Limburg, PRAGUE-1 i -2, Air-PAMI) ili kao medijan i interkvartilni rasponi (DANAMI-2). Samo 2 od ovih 5 pokusa je bilo statistički značajno, a samo je u jednom pokusu dosegnut primarni ishodni kriterij.

<sup>a</sup> P<0,05.

N/A = nije aplikabilno.

unutar 12 sati od nastupa bolova u prsištu ili drugih simptoma, ubrzo nakon davanja lijeka za otapanje ugruška, kako bi se premostio period od prvog medicinskog kontakta do PCI. Međutim, termin "facilitirana PCI" ne koristi se jednoznačno u istim situacijama; to je prvobitno planirana PCI, koja slijedi ubrzo nakon uvođenja trombolize i/ili inhibitora GP IIb/IIIa. Prema tome, u randomiziranim studijama koje testiraju koncept facilitirane PCI svi pacijenti (sa ili bez predtretmana) trebaju biti podvrgnuti planiranoj primarnoj PCI.

**2.3.2.1. Primarna PCI facilitirana trombolizom.** Facilitirana PCI testirana je u malim podskupinama u studijama

PRAGUE-1 (120) i SPEED (GUSTO-4 Pilot) (142). Noviji pristupi s primjenom polovine doze t-PA prije sistematske primarne PCI bili su povezani s češćim TIMI-3 protokom po dolasku u kateterizacijski laboratorij, ali to nije preraslo u relevantnu kliničku korist (studija PACT) (143). U pokusu BRAVE (144) gdje je rađena randomizacija za pola doze reteplaze uz abciximab, ili samo abciximab prije premještaja na planiranu PCI sa stentiranjem, rana primjena reteplaze uz abciximab nije smanjila opseg infarkta u usporedbi sa samim abciximabom. Premda je ideja "trombolize u maloj dozi" (145) u kombinaciji sa klopidogrelom i inhibitorima GP IIa/IIIb kratko prije stentiranja u STEMI zanimljiva, studije o facilitiranoj PCI

ne ukazuju na korist, već možda i štetnost. Više ćemo podataka dobiti iz pokusa ASSENT-4 koji je u tijeku (randomizacija za primarnu PCI facilitiranu s TNK naspram primarne PCI s inhibitorom GP IIa/IIIb) i iz FINESSE (146) koja randomizira za PCI facilitiranu s reteplazom, naspram facilitirane PCI s abciximabom, naspram nefacilitirane primarne PCI. Međutim, trenutno nema dokaza za preporuku PCI facilitirane trombolizom.

**2.3.2.2. PCI facilitirana s inhibitorom GP IIb/IIIa.** U studiji ADMIRAL (147) skupina koja je primila abciximab u hitnoj službi ili u kolima hitne pomoći imala je bolje rezultate nego ona koja je ovaj lijek primila kasnije, što govori za prednost "facilitacije". U pokusu ON-TIME (148) bolesnici su bili prospektivno randomizirani za rano predhospitalno uvođenje tirofibana (rano), ili u kateterizacijskom laboratoriju (kasno). Kod početne angiografije protok TIMI 3 bio je prisutan u 19% rane skupine i 15% kasne skupine (bez značajnosti). Nije nađen blagotvorni učinak na angiografski ili klinički ishod nakon PCI. Premda studije TIGER-PA pilot (149) i BRIDGING (150) ukazuju da rana primjena tirofibana ili abciximaba poboljšava angiografski ishod u bolesnika s primarnom PCI, i mada prema meta-analizi šest randomiziranih pokusa (151) izgleda da rana primjena inhibitora GP IIa/IIIb u STEMI poboljšava prohodnost koronarnih arterija uz povoljan trend kliničkog ishoda, za sada se ne mogu dati činjenično temeljene preporuke za primarnu PCI facilitiranu s inhibitorima GP IIa/IIIb za poboljšanje ishoda bolesnika.

### 2.3.3. "Rescue" PCI nakon neuspjele trombolize

"Rescue" PCI definirana je kao PCI u koronarnoj arteriji koja ostaje okludirana unatoč trombolitičkoj terapiji. Na neuspjelu se trombolizu uglavnom posumnja kad 45-60 minuta od početka primjene i dalje traje bol u prsištu uz elevaciju ST-segmenta. To se zatim potvrdi i angiografski (značajna epikardna koronarna lezija uz oslabljen protok <TIMI 3). Studija Klinike u Clevelandu istražila je vrijednost "rescue" PCI nakon neuspjele trombolize (152). Bolesnici su randomizirani za ASK, heparin i koronarne vazodilatatore (konzervativna terapija) ili za istu farmakoterapiju uz PCI. Pojava primarnih ishodnih kriterija (smrt ili teško srčano zatajenje) uz PCI je značajno smanjena, sa 17 na 6%. Meta-analiza RESCUE I, RESCUE II i drugih kliničkih iskustava ukazuje na vjerojatnu korist "rescue" PCI (153). S druge strane, u pokusu MERLIN (154) s "rescue" PCI nije poboljšala preživljavanje u 30 dana, ali je povećala preživljavanje bez incidenata zbog manje kasnijih revaskularizacija. Nedavno završen pokus REACT (156) (uključeni su bolesnici u kojih nakon 90-minutnog EKG-a nije došlo do >50% rezolucije ST-promjena) pokazuje da je "rescue" PCI bolja od ponovne trombolize ili konzervativne terapije u bolesnika u kojih nije postignuta reperfuzija nakon trombolize. Nakon 6 mjeseci pojavnost događaja bila je smanjena skoro za polovinu uz "rescue" PCI, u usporedbi s ponovljenom lizom ili konzervativnom terapijom (smrt: 18 naspram 9%). U usporedbi s pokusom MERLIN, primjena

inhibitora GP IIb/IIIa i stentova bila je veća; u REACT je vrijeme do "rescue" PCI bilo kraće. Kao kod primarne PCI, u "rescue" PCI stentiranje je bolje od balonskeangioplastike (157). (Preporuka za "rescue" PCI u bolesnika s neuspjelom trombolizom: I B).

### 2.3.4. Hitna PCI u kardiogenom šoku

Kardiogeni šok je kliničko stanje hipoperfuzije karakterizirano sistoličkim krvnim tlakom <90 mmHg i plućnim kapilarnim tlakom >20 mmHg ili srčanim indeksom <1,8 l/min m<sup>2</sup> (smjernice ESC za STEMI (95)). Hitna PCI ili operacija mogu biti spasonosne i treba ih provesti u ranoj fazi (095). Ako nema mogućnosti niti za PCI niti za operaciju, ili su moguće tek nakon dužeg vremena, potrebno je primijeniti trombolitičku terapiju (95). Žene imaju veću smrtnost od muškaraca, bez obzira na vrstu liječenja.

Dva randomizirana kontrolirana pokusa (SHOCK (158,159) i SMASH (160)) ocjenjivala su ranu revaskularizaciju (PCI ili CABG) u bolesnika u šoku zbog disfunkcije lijeve klijetke nakon STEMI. PCI u bolesnika u kardiogenom šoku ima dvije razlike u usporedbi s "normalnim" pacijentima sa STEMI: obično preporučeni vremenski prozor od 12 h nakon nastupa bolova u prsištu je širi (161), a svakako dolazi u obzir PCI u više žila. Svi pokusi o primarnoj PCI ocjenjivali su strategiju ograničenja akutne revaskularizacije na odgovornu žilu. Samo u uvjetima kardiogenog šoka postoji suglasnost da se u odabranih bolesnika s više kritičnih lezija pokuša PCI u više žila. Svakako treba razmotriti upotrebu intra-aortalne balonske pumpe (IABP). Ako višežilna bolest nije pogodna za relativno potpunu perkutanu revaskularizaciju, u takvih bolesnika dolazi u obzir operacija (161). U "Benchmark Counterpulsation Outcomes Registry" (25 136 bolesnika) smrtnost u bolnici bila je veća u bolesnika s isključivo farmakološkom intervencijom (32,5%) nego u onih podvrgnutih perkutanim (18,8%) i kirurškim (19,2%) intervencijama (162). Treba imati na umu da bolesnici s kardiogenim šokom i NSTEMI imaju bolničku smrtnost sličnu kao oni u šoku sa STEMI (163). Bolnička smrtnost bolesnika s akutnim IM kompliciranim s kardiogenim šokom i dalje je visoka, čak i uz ranu PCI (164). U bolesnika starijih od 75 godina s IM kompliciranim s kardiogenim šokom, ishod nakon rane revaskularizacije mogao bi biti bolji nego što se ranije vjerovalo. U toj populaciji 56% bolesnika je preživjelo i otpušteno iz bolnice, a od njih je 75% bilo živo nakon godine dana. Nekoliko posljednjih godina zapažen je porast revaskularizacija u akutnim IM kompliciranim s kardiogenim šokom, vjerojatno zbog češćeg prijema pogodnih bolesnika u bolnice koje obavljaju taj postupak (166). (Preporuka za hitnu PCI u bolesnika s kardiogenim šokom: I C).

### 2.3.5. Rutinska angiografija rano nakon trombolize

U studiji ALKK (167) je 300 bolesnika (prvobitno planiran broj bio je 800) randomizirano za PCI ili medikamentnu terapiju. Prije randomizacije 63% PCI skupine i 57% medikamentne primilo je trombolizu. PCI je učinjena prosječno 24 dana nakon STEMI. Preživljavanje bez

incidenata nakon godine dana govorilo u prilog PCI (90 naspram 82%). Ovo je uglavnom posljedica razlike u potrebi za (re)intervencijom (54 naspram 13,2%,  $P=0,03$ ). Analiza bolesnika u ASSENT-2 pokazala je manju smrtnost u zemljama s najvišim postotkom PCI nakon trombolitičke terapije (168). Meta-analiza 20101 bolesnika u pokusima TIMI 4, 9 i 10B i InTIME-II pokazala je da je PCI tijekom hospitalizacije bila povezana s manjim postotkom reinfarkta u bolnici (4,5 naspram 1,6%,  $P<0,001$ ) (169). Prospektivna studija Švedskog nacionalnog registra o uzrocima smrti podržala je primjenu invazivnog pristupa rano nakon akutnog infarkta miokarda (170). U GUSTO-I, postoji srčane kateterizacije i revaskularizacije tijekom hospitalizacije bolesnika u SAD bili su dva puta veći nego u Kanadi (171). Petogodišnja smrtnost je u SAD bila 19,6%, a u Kanadi 21,4% ( $P=0,02$ ). Prema tome, konzervativnije liječenje je u odnosu na ranu revaskularizaciju imalo štetan učinak na dugoročno preživljavanje (171). Četiri randomizirane studije doprinijele su preporukama za rutinsku koronarografiju i PCI, ako je primjenjiva, rano nakon trombolize: SIAM III (172), GRACIA-1 (173), CAPITAL-AMI (174) i Leipzig Prehospital Lysis Study (LPLS) (175). Tablica 6 prikazuje pojedinosti iz te četiri studije.

Dakle, SIAM III, GRACIA-1 i CAPITAL-AMI zajedno s LPLS, ALKK i ASSENT-2, uz meta-analizu TIMI 4, 9 i 10B te InTIME-II, kao i GUSTO-I, doprinijele su razrješenju jednog starog, ali i dalje bitnog problema: pojavnosti reinfarkta, Ahilove pete trombolize. Prema tome, čak i kad je uspjela, trombolizu ne treba smatrati završnim liječenjem: "liza sada, stent kasnije" (176). (Preporuke za rutinsku koronarografiju i PCI, ako je moguća, u bolesnika nakon uspjele trombolize: I A).

### 2.3.6. PCI zbog ishemije nakon trombolize

Pokus DANAMI-1 (177) bio je prva i jedina prospektivna randomizirana studija koja je uspoređivala invazivnu strategiju s PCI/CABG i konzervativnu strategiju u bolesnika nakon trombolize u prvom STEMI, s inducibilnom ishemijom prije otpusta. Pojava primarnog ishodnog kriterija (smrt, reinfarkt i prijem zbog nestabilne angine) bila je značajno smanjena, 15,4 naspram 29,5% nakon jedne godine, 23,5 naspram 36,6% nakon 2 godine, i 31,7 naspram 44,0% nakon 4 godine. Prema tome, bolesnike koji su primili trombolitike u prvom STEMI, a imaju inducibilnu ishemiju prije otpusta, treba uputiti na koronarografiju i eventualno revaskularizaciju - neovisno o maksimalnoj medikamentnoj terapiji. (Preporuka za PCI zbog ishemije nakon uspjele trombolize: I B).

### 2.3.7. PCI u bolesnika koji nisu dobili reperfuziju unutar prvih 12 sati

Pacijenti često prekasno zatraže medicinsku pomoć, pa ili ne dobiju reperfuzijsku terapiju, ili se njome ne uspije rekanalizirati arterija. Kasna reperfuzijska terapija definirana je kao tromboliza ili PCI započeta >12 sati nakon nastupa simptoma (za kasnu PCI u kardiogenom šoku vidi odjeljak 2.3.4). Trombolitička terapija za kasno

liječenje bolesnika sa STEMI ne smanjuje opseg infarkta niti uspijeva očuvati funkciju lijeve klijetke, vjerojatno jer je neučinkovita u rekanaliziranju koronarne arterije (178).

Pažljivom interpretacijom PCAT (132), PRAGUE-2 (121) i CAPTIM (130) mogli bi se naći korisni učinci kasne PCI. Međutim, ovo nije u skladu s manjim pokusom TOAT (179), gdje je kasna PCI imala nepovoljan učinak na preoblikovanje lijeve klijetke. U studiji DECOPI (180) 212 bolesnika s prvim infarkt s Q-zupcem i okludiranom žilom odgovornom za infarkt randomizirano je za PCI, koja je učinjena 2-15 dana nakon nastupa simptoma, ili za farmakološku terapiju. Primarni ishodni kriterij bio smrt od srca, nefatalni IM ili ventrikulska tahiaritmija. Iako je nakon 6 mjeseci EF lijeve klijetke bila značajno veća (5%) u invazivnoj u usporedbi s medikamentnom skupinom, te je značajno više bolesnika imalo prohodnu arteriju (82,8 naspram 34,2%), u prosječno 34 mjeseca praćenja pojava primarnog ishodnog kriterija bila je slična u medikamentnoj i PCI skupini (8,7 naspram 7,3%). S obzirom da su uključivanje bolesnika i postotak zbivanja bili manji od očekivanog, studija ima premalu snagu. Prema tome, premda "hipoteza kasne rekanalizacije žile" zvuči primamljivo (181), morat ćemo pričekati rezultate pokusa OAT. Za sada nema dogovorenih preporuka za ovu skupinu bolesnika.

### 2.3.8. Minimaliziranje vremenske odgode

Za sve oblike PCI u STEMI (tablica 7) postoji opća suglasnost da treba učiniti sve kako bi se skratilo vrijeme između pojave bolova u prsištu/ostalih simptoma i početka sigurne i učinkovite reperfuzijske strategije u bolesnika sa STEMI (182, 183). Skraćivanje ukupnog vremena ishemije je od osnovne važnosti, ne samo za trombolitičku terapiju već i za primarnu PCI (184) (slika 3). Skraćivanje vremena do dolaska i liječenja značajno poboljšava klinički ishod, dok je dulje vrijeme od simptoma do liječenja povezano s poremećajem perfuzije miokarda neovisno o epikardnom protoku (185). Napori počinju s edukacijom bolesnika, a uključuju poboljšanje organizacije hitne pomoći kao i optimaliziranje postupaka u bolnici ili privatnoj praksi (slika 3). Što se tiče primarne PCI, treba učiniti sve da se smanji prosječno vrijeme od prvog medicinskog kontakta do PCI na 90 minuta, uključujući i vrijeme "od vrata do balona". Preskakanje hitne službe i direktno dovođenje bolesnika sa STEMI u kateterizacijski laboratorij dodatno skraćuje to vrijeme. Međutim, bolesnike u kojih je proteklo dulje vrijeme treba također liječiti primarnom PCI, čak i kad stignu 3 sata nakon nastupa simptoma. Samo kad je vjerojatno znatnije čekanje (npr. >2-3 h) na početak primarne PCI, treba razmisliti o reperfuzijskoj terapiji s fibrinolitikima druge ili treće generacije (186). U sažetku, primarna PCI je terapija izbora bolesnika sa STEMI u bolnici koja ima laboratorij za PCI i iskusan tim. Bolesnike s kontraindikacijama za trombolizu treba odmah premjestiti na primarnu PCI, jer bi im to mogla biti jedina šansa za brzu rekanalizaciju koronarne

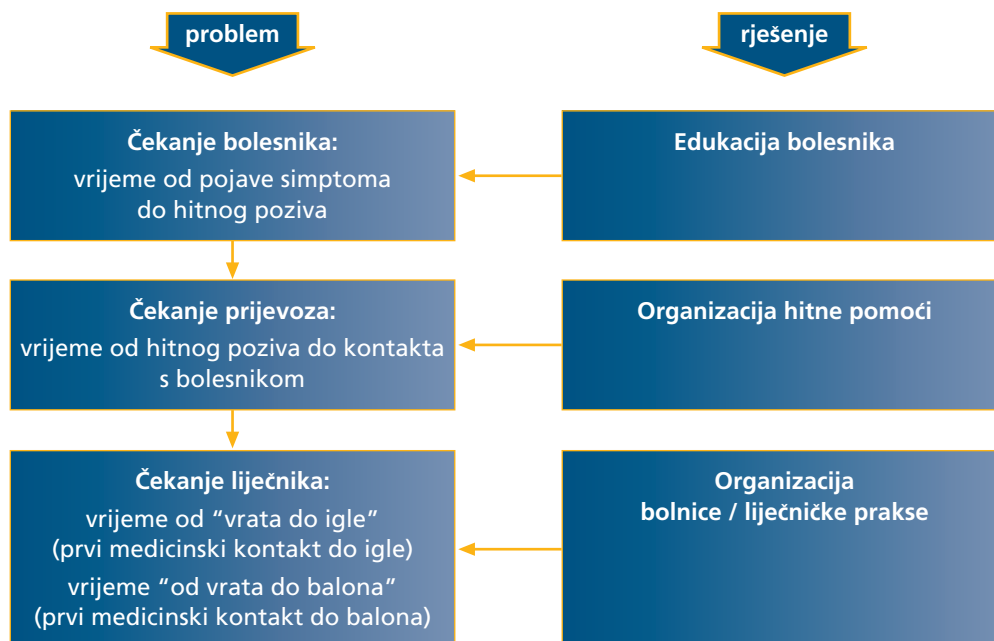
**Tablica 6** Klinički ishod i opseg infarkta u bolesnika koji su nakon trombolize rutinski premješteni na koronarografiju i prema potrebi rutinsku PCI, u usporedbi sa samom trombolizom i invazivnom strategijom ovisno o ishemiji

	SIAM-III	GRACIA-1	CAPITAL-AMI	LPLS
Broj bolesnika	197	500	170	164
Kriteriji za uključenje	STEMI unutar <12 h	STEMI unutar <12 h	STEMI unutar <6 h	STEMI unutar <4 h
Učinjena tromboliza	U bolnici	U bolnici	U bolnici	Prije bolnice
Trombolitik	Puna doza reteplaze	Ubrzana doza alteplaze	Puna doza tenekteplaze abciximab	Polu doze reteplaze uz
Vrijeme od trombolize do rutinske koronarografije u PCI skupini	<6 h	<24 h	Hitni premjestaj	Hitni premjestaj
Primarni ishodni kriterij	Kombinacija smrti, reinfarkta, epizoda ishemije, TLR	Kombinacija smrti, reinfarkta, TLR	Kombinacija smrti, reinfarkta, ponovne ishemije, moždani udar	Opseg infarkta, utvrđen na MRI
U vrijeme	6 mjeseci	12 mjeseci	30 dana	6 mjeseci
Rezultat primarnog ishodnog kriterija (sama tromboliza/ tromboliza uz rutinsku koronarografiju+PCI)	50,6/25,6% a	21/9% a	21,4/9,3% a	11,6/6,7% a
Dosegnut primarni ishodni kriterij	Da	Da	Da	Da

Sva četiri pokusa su dosegla svoj primarni ishodni kriterij

<sup>a</sup> P<0,05

TLR = revaskularizacija ciljne lezije



**Slika 3** Uzroci mogućeg čekanja od pojave simptoma do početka reperfuzijske terapije u bolesnika sa STEMI. Rješenja kojima se zbroj tih čekanja ("ukupno vrijeme ishemije") održava što manjim uključuju poboljšanja u organizaciji hitne pomoći kao i optimalnu organizaciju unutar bolnica i privatnih praksi. I što je najvažnije, pacijente treba educirati da minimaliziraju vrijeme od nastupa simptoma do hitnog poziva.



Tablica 7 Preporuke za PCI u STE-ACS (STEMI)

Postupak	Indikacija	Klasa preporuka i razina dokaza	Randomizirane studije za razinu A ili B
Primarna PCI	Bolesnici stigli <12 h nakon nastupa bola u prsištu/ostalnih simptoma, najbolje do 90 min nakon prvog medicinskog kontakta; PCI treba raditi iskusan tim	I A	PAMI GUSTO-IIb C-PORT PRAGUE 1 i 2 DANAMI-2
Primarno stentiranje	Rutinsko stentiranje za vrijeme primarne PCI	I A	Zwolle Stent-PAMI CADILLAC
Primarna PCI	Ako je tromboliza kontraindicirana	I C	-
Primarna PCI	Poželjnija od trombolize kad bolesnici stignu unutar >3h i <12 h od nastupa bola u prsištu/ostalnih simptoma	I C	-
Spasonosna PCI	Ako tromboliza nije uspjela unutar 45-60 min od početka primjene	I B	REACT
Hitna PCI (u više žila)	Kardiogeni šok u uz IABP, čak >12 do <36 h	I C	-
Nakon trombolize rutinska angiografija i po potrebi PCI	Do 24 h nakon trombolize, neovisno o angini i/ili ishemiji	I A	SIAM III GRACIA-1 CAPITAL-AMI
Nakon uspjele trombolize PCI ovisno o ishemiji	Angina i/ili ishemija prije otpusta nakon (prvog) STEM liječenog trombolizom	I B	DANAMI-1

arterije. U kardiogenom šoku hitna PCI za potpunu revaskularizaciju može biti spasonosna i dolazi u obzir u ranoj fazi. U usporedbi s trombolizom, randomizirani pokusi u kojima su bolesnici premješteni na primarnu PCI u "centar za srčane udare" zabilježili su bolji klinički ishod, unatoč vremenu prijevoza koje značajno produljuje razdoblje od randomizacije do početka liječenja. Superiornost primarne PCI nad trombolizom posebno je klinički relevantna za vrijeme između 3 i 12 sati od nastupa bolova u prsištu ili drugih simptoma, na temelju boljeg očuvanja miokarda. Nadalje, s dužim vremenom do dolaska postotak MACE nakon trombolize raste, ali nakon primarne PCI ostaje relativno stabilan. Unutar prva 3 sata od nastupa bolova u prsištu ili drugih simptoma, obje reperfuzijske strategije su jednako učinkovite u smanjenju opsega infarkta i smrtnosti. Prema tome, tromboliza je i dalje vrijedna alternativa primarnoj PCI ako se može primijeniti unutar 3 sata od nastupa bolova u prsištu ili drugih simptoma. Primarna PCI u usporedbi s trombolizom značajno smanjuje moždani udar. Općenito, primarna PCI je poželjnija od trombolize unutar prva 3 sata od bolova u prsištu za prevenciju moždanog udara, te u bolesnika koji stignu 3-12 sati od nastupa bolova u prsištu za očuvanje miokarda i prevenciju moždanog udara. Za sada nema dokaza za preporuku facilitirane PCI. "Rescue" PCI se preporuča ako tromboliza unutar 45-

60 minuta od početka primjene nije uspjela. Nakon uspjele trombolize preporuča se rutinska koronarografija unutar 24 h i ako je moguće PCI, čak i u asimptomatskih bolesnika bez znakova ishemije, u svrhu poboljšanja ishoda. Ako se unutar 24 sata ne može stići do centra za PCI, bolesnike koji su primili uspjelu trombolizu, a imaju znakove spontane ili inducibilne ishemije, prije otpusta treba uputiti na koronarografiju i eventualno revaskularizaciju - neovisno o maksimalnoj medikamentnoj terapiji.

### 3. Pomoćni lijekovi kod PCI

Preporuča se rutinsko uvodno liječenje s intrakoronarnim bolusom nitroglicerina (NTG) za razotkrivanje vazospazma, za procjenu prave veličine žile i za smanjenje rizika vazospastičkih reakcija tijekom postupka (Preporuka za NTG: I C). Bolusi se mogu ponoviti tijekom i na kraju postupka, ovisno o krvnom tlaku. U rijetkim slučajevima kad je spazam otporan na NTG, verapamil predstavlja dobru alternativu. U uvjetima izostanka ponovnog protoka/sporog protoka ("no/slow reflow")(vidi 4.5) mnogi su pokusi ispitivali intrakoronarnu primjenu verapamila i adenozina u raznim dozama (187). Direktni nitroprusid (NPN) također je učinkovita i sigurna terapija kod smanjenog krvnog protoka ili izostanka ponovnog protoka nakon PCI (188,

189). Uz ovo, IABP može biti od pomoći. Kombinacija adenoзина i nitroprusida više je poboljšala koronarni protok nego sam intrakoronarni adozin (190). (Preporuka za adozin, verapamil i NPN u uvjetima izostanka protoka/sporog ponovnog protoka: II C).

### 3.1. Acetilsalicilna kiselina

Od početka intervencijske kardiologije, antitrombotični lijekovi su temelj pomoćne farmakoterapije, jer trauma koju PCI nanese endotelu i dubljim slojevima žile redovito dovodi do aktivacije trombocita. U dokumentu ESC (191) nedavno je razrađena osnovna farmakologija i opća klinička primjena antritrombotičnih lijekova u bolesnika s aterosklerotskom kardiovaskularnom bolešću. U smjernicama za PCI navedene su indikacije specifičnije za uvjete PCI.

#### 3.1.1. Acetilsalicilna kiselina u stabilnoj CAD

U meta-analizi "Antithrombotic trialists" acetilsalicilna kiselina (ASK) je u usporedbi s placebom smanjila za 22% vaskularnu smrtnost, IM i moždane udare u bolesnika s visokim rizikom vaskularnih zbivanja (192). M-HEART II (193) je bila jedina placebom kontrolirana studija o PCI samo s ASK i pokazala je značajno poboljšanje kliničkog ishoda u usporedbi s placebom (30 naspram 41%). Uz ASK IM su značajno smanjeni sa 5,7 na 1,2%. ASK danas i dalje ima važnu ulogu u smanjenju ishemijskih komplikacija povezanih s PCI. Ukoliko bolesnici nisu prethodno trajno liječeni ili kad se sumnja u suradljivost bolesnika, daje se početna oralna doza od 500 mg 3 sata prije, ili najmanje 300 mg intravenski neposredno prije postupka. Ta se terapija izostavlja jedino u bolesnika s poznatom alergijom na ASK. U kroničnoj primjeni nema potrebe za dozom višom od 100 mg dnevno (191). (Preporuka za ASK u PCI kod stabilne CAD).

#### 3.1.2. ASK u NSTEMI-ACS

Meta-analiza "Antithrombotic trialists" ustanovila je 46%-tno smanjenje vaskularnih smrti, IM i moždanih udara (sa 13,3 na 8,0%) (192). Premda su ove studije provedene prije proširene upotrebe PCI, dovele su do univerzalnih preporuka za ASK kao standardnu terapiju u NSTEMI-ACS sa i bez PCI. (Preporuka za ASK u PCI kod NSTEMI-ACS: I C).

#### 3.1.3. ASK u STEMI-ACS (STEMI)

ASK je dokazala svoju učinkovitost u usporedbi s placebom u pokusu ISIS-2, gdje je bila skoro jednako djelotvorna kao streptokinaza (194). Primjena oba lijeka imala je približavajući učinak. Unatoč ograničenja i nuspojave ASK, treba ju dati svim bolesnicima sa STEMI (ako je klinički opravdano) čim prije nakon potvrđivanja dijagnoze (95). (Preporuka za ASK u PCI kod STEMI: I B).

Nedavno se pojavio problem "aspirinske rezistencije" (195). Međutim, potrebno je više prospektivnih studija da bi se pokazala korelacija s nepoželjnim kliničkim zbivanjima.

## 3.2. Tiklopidin i klopidogrel

### 3.2.1. Tienopiridini (tiklopidin/klopidogrel) u stabilnoj CAD

Tiklopidin i klopidogrel su snažni antitrombotični lijekovi. Postoje uvjerljivi dokazi da je za smanjenje akutne i subakutne tromboze u stentu, nakon PCI s postavljanjem stenta, kombinirana terapija s tienopiridinom uz ASK bolja od samo ASK ili ASK s oralnim antikoagulansom (Milan/Tokio (196), ISAR (197), STARS (198), FANTASTIC (199), i MATTIS (200)). Prema nalazima tri randomizirane kontrolirane studije (CLASSICS (201), TOPPS (202), Bad Krozingen (203)) i nekoliko registara te meta-analiza (204-209), klopidogrel je barem jednako učinkovit kao tiklopidin. U usporedbi s tiklopidinom, klopidogrel ima manje nuspojave i bolje se podnosi. (Preporuka za 3-4 tjedna tiklopidina ili klopidogrela uz ASK nakon postavljanja praznog metalnog stenta u stabilnoj CAD: I A).

Danas, s obzirom da većina PCI postupaka završava s postavljanjem stenta, u svakog bolesnika naručenog za PCI dolazi u obzir uvodno liječenje klopidogrelom, bez obzira planira li se postavljanje stenta ili ne (210). Međutim, predtretman s 300 mg unutar 2,5 h možda nije dostatan (211). Da bi se osigurala potpuna antitrombotična aktivnost, klopidogrel treba započeti barem 6 sati prije postupka s dozom od 300 mg, idealno dan prije planirane PCI (pokusi CREDO (212) i analiza TARGET (213)). Ako to nije moguće, početnu dozu od 600 mg treba dati najmanje 2 h prije PCI, no još nema u cijelosti objavljenih podataka (ARMYDA-2) iz randomiziranih studija (94, 214-216). U slučaju da je dijagnostička angiografija negativna, ili nije postavljen stent, ili ako je indicirana rana operacija srca, terapija klopidogrelom se može prekinuti. Bolesnici koji se ne mogu predtreatirati klopidogrelom trebaju primiti (možda veću) početnu dozu neposredno nakon postupka. (Preporuka za predtretman s 300 mg klopidogrela najmanje 6 h prije PCI: I C).

Nakon postavljanja stenta ne preporuča se dulje (>4 tjedna) liječenje u bolesnika sa stabilnom anginom - osim nakon brahiterapije ili nakon postavljanja stenta koji otpušta lijek (tablica 8, vidi također 5. poglavlje). (Preporuka za primjenu klopidogrela nakon brahiterapije tijekom 12 mjeseci ili stenta koji otpušta lijek tijekom 6-12 mjeseci: I C).

### 3.2.2. Klopidogrel u NSTEMI-ACS

Optimalno vrijeme za uvođenje klopidogrela u bolesnika s NSTEMI-ACS nije sasvim definirano: s jedne strane, u pokusu CURE (217) je učestalost neželjenih zbivanja bila značajno smanjena unutar prvih sati od uključanja u pokus (218). S druge strane, u bolesnika upućenih na kardijalnu kirurgiju dok su bili pod klopidogrelom, zabrinjava perioperativni gubitak krvi. U pokusu CURE nije bilo značajno više epizoda krvarenja nakon CABG (1,3 naspram 1,1%). U bolesnika koji nisu prekinuli uzimanje ispitivanog lijeka do 5 dana prije operacije postotak jačih krvarenja bio je viši u skupini s klopidogrelom (9,6 naspram 6,3%) (217). Općenito,

Tablica 8 Preporuke za klopidogrel kao popratnu terapiju u PCI

Indikacija	Uvođenje i trajanje	Klasa preporuka i razina dokaza	Randomizirane studije za razinu A ili B
Predtretman u planiranoj PCI kod stabilne CAD	Početna doza 300 mg najmanje 6 h prije PCI, idealno dan ranije	I C	-
Predtretman u primarnoj PCI kod STEMI, ili hitnoj PCI u NSTEMI-ACS, ili ad hoc PCI u stabilnoj CAD	Početna doza 600mg, odmah nakon prvog medicinskog kontakta, ako je klinički opravdano	I C	-
Nakon svih postupaka s običnim praznim metalnim stentom	3-4 tjedna	1 A	CLASSICS TOPPS Bad Krozingen
Nakon vaskularne brahiterapije	12 mjeseci	I C	-
Nakon stenta koji otpušta lijek	6-12 mjeseci	I C	-
Nakon NSTEMI-ACS	Produljeno 9-12 mjeseci	I B	CURE

izgleda da korist uvođenja klopidogrela kod prijema nadilazi rizik, čak i u bolesnika upućenih na CABG u prvoj hospitalizaciji (219). U nekoliko slučajeva trebalo je nadomjestiti trombocite. Do jasnog porasta rizika krvarenja došlo je kad je doza ASK povišena sa 100 na 100-200 mg ili >200 mg u bolesnika liječenih ili samo s ASK (1,9, 2,8, 3,7% jačih krvarenja) ili s ASK uz klopidogrel (3,0, 3,4, 4,9%) (220). Dostupni podaci ukazuju da bi u bolesnika liječenih zbog NSTEMI-ACS optimalna dnevna doza ASK mogla biti od 75 do 100 mg (220).

Prema smjernicama ACC/AHA za liječenje bolesnika s NSTEMI-ACS (221), u mnogim bolnicama gdje su pacijenti s UA ili NSTEMI podvrgnuti dijagnostičkoj kateterizaciji unutar 24-36 sati od prijema, ne treba uvoditi klopidogrel dok nije jasno da li će se u slijedećih nekoliko dana planirati CABG. Današnja sklonost ranoj invazivnoj strategiji, u kombinaciji sa stentovima i inhibitorima GP IIb/IIIa, smanjuje vjerojatnost hitne operacije premoštenja u većini ovih visokorizičnih bolesnika. Na temelju vrlo ranih pozitivnih učinaka klopidogrela (218) mi preporučamo uvesti klopidogrel čim prije, ako je to klinički opravdano. (Preporuka za hitnu primjenu klopidogrela u NSTEMI-ACS: I B).

Nakon akutne faze NSTEMI-ACS, koristan je nastavak terapije s ASK uz klopidogrel tijekom 9-12 mjeseci (CURE (217), PCI-CURE (222)). (Preporuka za dužu primjenu klopidogrela tijekom 9-12 mjeseci nakon NSTEMI-ACS: IB).

### 3.2.3. Klopidogrel u STEMI (STEMI)

Iako nisu bile studije o PCI, CLARITY (uvodna doza 300 mg) i COMMIT/CCS-2 (bez uvodne doze) pokazale su da je ASK s klopidogrelom učinkovitija u STEMI nego sama ASK. Uz primarnu PCI i postavljanje stenta u STEMI, klopidogrel će se više koristiti u ovih bolesnika, radije s uvodnom dozom od 600 mg. Što se tiče trajanja uzimanja klopidogrela, rezultati iz NSTEMI-ACS mogu se primijeniti na STEMI-ACS, no to tek treba znanstveno dokazati.

Neki laboratorijski nalazi upozoravaju na kombinaciju

klopidogrela sa statinima koji se metaboliziraju u jetri, posebno atorvastatin (223), no čini se da to ne igra kliničku ulogu (224). Više istraživanja zaslužuje pitanje moguće rezistencije na klopidogrel (225, 226).

U sažetku, "dvostruka" antitrombotična terapija s ASK i klopidogrelom je standardna u početnom liječenju bolesnika sa stabilnom CAD podvrgnutih PCI - sa i bez planiranog postavljanja stenta. Nakon postavljanja praznog metalnog stenta klopidogrel treba nastaviti uzimati 3-4 tjedna, a ASK čitav život. U bolesnika sa NSTEMI-ACS, osnovni standardni antitrombotični režim je ASK te ako je to klinički opravdano hitno davanje klopidogrela. Nakon akutne faze, korisno je nastaviti s ASK 100 mg dnevno uz klopidogrel 75 mg dnevno tijekom 9-12 mjeseci. ASK treba dati intravenski svim bolesnicima sa STEMI čim prije nakon postavljanja dijagnoze, ukoliko je to klinički opravdano. S pristupom primarne PCI i primarnog postavljanja stenta u STEMI klopidogrel će se češće davati tim bolesnicima. Nakon brahiterapije klopidogrel treba uzimati zajedno s ASK tijekom 12 mjeseci, a nakon postavljanja stenta koji otpušta lijek tijekom 6-12 mjeseci da bi se izbjegla kasna tromboza žile.

## 3.3. Nefrakcionirani heparin

### 3.3.1. Nefrakcionirani heparin u PCI kod stabilne CAD

Od početka PCI nefrakcionirani heparin (UFH) koriste se za prevenciju tromboze na instrumentima i za minimaliziranje stvaranja tromba na mjestu jatrogenog oštećenja stijenke žile/rupture plaka. O tome nema placebom kontroliranih pokusa, jer se antikoagulacija ne bi mogla izostaviti u uvjetima bilo koje koronarne intervencije. UFH se daje kao i.v. bolus vođen aktiviranim vremenom zgrušavanja (ACT) (ACT u rasponu 250-350, ili 200-250 ako se daju inhibitori receptora GP IIb/IIIa) ili prema tjelesnoj težini (obično 100 IU/kg, ili 50-60 IU/kg ako se daju inhibitori receptora GP IIb/IIIa). Zbog izrazite varijabilnosti u bioraspodivnosti UFH, preporuča

se doziranje vođeno s ACT, posebno u produljenim postupcima kad bi mogao zatrebati dodatni bolus. Terapijski odgovor na UFH općenito je teško predvidjeti. Ima dokaza da je njegova korisnost povezana s učinkovitom dozom, premda su u rutinskim postupcima korištene niske doze (5000 IU ili niže) (227). Ne preporuča se nastavak heparinizacije nakon završetka postupka, bilo prije ili nakon uklanjanja arterijske uvodnice.

### 3.3.2. UFH u PCI kod NSTEMI-ACS

Dodavanje UFH standardnom režimu preporuča se na temelju meta-analize šest manjih randomiziranih pokusa, u kojima je postotak smrti/IM u bolesnika s nestabilnom anginom liječenih s ASK uz heparin bio 7,9%, u usporedbi sa 10,3% u onih liječenih samo s ASK (228). Prekid terapije s UFH u bolesnika s nestabilnom anginom nosi rizik suprotnog učinka ("rebound") (229).

### 3.3.3. UFH u PCI za STE-ACS (STEMI)

UFH je standardna terapija u bolesnika sa STEMI, posebno onih podvrgnutih primarnoj PCI. UFH je bio kontrolni lijek u mnogim studijama o LMWH (vidi 3.4.3.) i bivalirudinu. (Preporuka za nefrakcionirani heparin u svim PCI postupcima: I C).

## 3.4. Heparini male molekulske težine (LMWH)

UFH i LMWH djeluju tako što se vežu na antitrombin-III (AT-III) i time ubrzavaju inhibiciju trombina. Međutim, UFH ima nekoliko nedostataka: zbog njegovog snažnog vezanja na proteine u plazmi antitrombotski učinci UFH su varijabilni, što vodi do nepredvidivih razina slobodnog heparina. Premda UFH u istoj mjeri inhibira faktor Xa i trombin, LMWH dominantno i jače inhibira faktor Xa. Zbog stabilnije razine u plazmi LMWH se smatraju bolje predvidivim antikoagulantima koji ne zahtijevaju laboratorijsko praćenje.

### 3.4.1. LMWH u PCI kod stabilne CAD

Raspoložemo s ograničenim podacima o LMWH kao jedinom antikoagulantu tijekom PCI kod stabilne CAD. Zbog sigurnosti, savjetuje se dodavanje UFH u bolesnika koji stignu predretiretirani s LMWH, u skladu s vremenom nakon posljednje doze LMWH.

### 3.4.2. LMWH u PCI kod NSTEMI-ACS

Klinički ishod kao primarni kriterij za usporedbu LMWH i UFH istraživan je u četiri velika pokusa u kojima je randomizirano 12048 bolesnika s NSTEMI-ACS. Međutim, važno je naglasiti da se ti pokusi ne odnose na koronarne intervencije, jer ili je PCI bila isključena (deltaparin, FRIC (231)), ili se nije preporučala unutar 24 h (enoksaparin, TIMI-11B (232, 233)), ili je prepušteno liječnicima da o tome odluče (enoksaparin, ESSENCE (233, 234) i nadroparin, FRAXIS (235)).

Deltaparin je bio bolji od UFH u nestabilnih bolesnika (FRISC-II (236)). Međutim, ova je prednost pokazana samo u neinvazivnom kraku; u bolesnika s ranom revaskularizacijom deltaparin nije bio bolji (90). Studije ESSENCE (234) i TIMI 11B (232) pokazale su superiornost

enoksaparina nad UFH u uglavnom konzervativnoj strategiji kod visokorizičnih bolesnika s NSTEMI-ACS, no na račun značajnog porasta manjih krvarenja (64). U pokusu SYNERGY (237) 9978 bolesnika s NSTEMI-ACS randomizirano je za UFH ili za enoksaparin (plus ASK) uz ranu invazivnu strategiju. Kriteriji za uključivanje (visok rizik) bili su simptomi ishemijske u trajanju najmanje 10 minuta unutar 24 sata prije uključivanja, i barem dvoje od slijedećeg: starost od 60 ili više godina, porast troponina ili kreatin kinaze iznad gornje granice normale, ili promjene ST-segmenta na EKG-u.

Kombinirani ishodni kriterij smrti i IM nakon 30 dana bio je 14,5 naspram 14,0%. Međutim, teže krvarenje (po TIMI kriterijima) je uz enoksaparin bilo značajno češće (7,6 naspram 9,1%). Ovi su rezultati u skladu s pokusom A do Z (238), gdje bolesnici s NSTEMI-ACS i ranom invazivnom strategijom koji su primali ASK i tirofiban nisu imali kliničke koristi od enoksaparina u usporedbi s UFH, ali je postotak krvarenja bio značajno viši u skupinama koje su uzimale enoksaparin (4,4 naspram 2,8%).

Općenito, treba izbjegavati prijelaz sa UFH na LMWH i obratno (239). Ako je prije PCI davan LMWH, primjena dodatne antikoagulantne terapije ovisi o vremenu zadnje doze LMWH (240).

Ako kombiniramo rezultate ESSENCE, TIMI 11B, SYNERGY i A do Z, u visokorizičnih bolesnika s NSTEMI-ACS i planiranom invazivnom strategijom poželjniji je UFH (slika 1). Osim toga, premda se enoksaparin može dati prije PCI u NSTEMI-ACS (241), Radna skupina preporuča UFH zbog njegove lakše reverzibilnosti dodavanjem protamina. Nema čvrstog dokaza da se enoksaparin može sigurno koristiti u kateterizacijskom laboratoriju, ali se ova mogućnost trenutno istražuje.

Ako invazivna strategija iz nekog razloga nije primjenjiva u visokorizičnog bolesnika s NSTEMI-ACS, poželjniji bi bio enoksaparin za smanjenje ishemijskih komplikacija (242). (Preporuka za LMWH kao zamjenu za UFH u visokorizičnom NSTEMI-ACS, ako se ne može primijeniti invazivna strategija: I C).

### 3.4.3. LMWH u PCI kod STE-ACS (STEMI)

Nekoliko angiografskih pokusa ispitivalo je LMWH u STEMI. U pokusu HART II (243) uočen je trend bolje učinkovitosti u rekanalizaciji arterije odgovorne za infarkt (protok TIMI-2 i -3) uz hitnu primjenu enoksaparina zajedno s tkivnim aktivatorom plazminogena (t-PA), u usporedbi s UFH 90 minuta nakon početka terapije. Bolesnici u skupini koja je primila enoksaparin imali su u dane 5-7 značajno manji postotak reokluzija, bez porasta jačih krvarenja. U bolesnika s punom dozom tenekteplaze (TNK) i pola doze TNK uz abciximab, enoksaparin je bio povezan sa sličnim protokom TIMI-3 kao i UFH (ENTIRE-TIMI-23 (244)). U studiji PENTALYSE (245) istraživana je učinkovitost i sigurnost fondaparinuxa u bolesnika s razvojem STEMI. U bolesnika podvrgnutih koronarografiji je protok TIMI 3 nakon 90 minuta i na dane 5-7 bio sličan. Ukoliko ne dobijemo više podataka

iz osnovnih studija, nema dokaza da je LMWH bolji od UFH u PCI kod STEMI.

U sažetku, UFH se daje kao i.v. bolus odmjeren, doziran prema vrijednostima ACT. Zbog svojih farmakoloških prednosti smatra se da su LMWH predvidljiviji antikoagulansi, koji ne zahtijevaju laboratorijsko praćenje. Međutim, podaci o LMWH kao jedinom antikoagulanu tijekom PCI kod stabilne CAD su oskudni. UFH je poželjniji u visokorizičnih bolesnika s NSTEMI-ACS i planiranom invazivnom strategijom, i u niskorizičnih bolesnika s planiranom konzervativnom strategijom. Ako u visokorizičnih bolesnika s NSTEMI-ACS invazivna strategija iz nekog razloga nije prihvatljiva, poželjniji je enoksaparin, uzevši u obzir porast broja manjih krvarenja. U bolesnika sa STEMI podvrgnutih primarnoj PCI UFH je standardna terapija.

### 3.5. Inhibitori glikoproteina IIb/IIIa

Inhibitori glikoproteina IIb/IIIa su najsnažniji antitrombotični lijekovi koji blokiraju receptor fibrinogena.

#### 3.5.1. Inhibitori glikoproteina IIb/IIIa u PCI kod stabilne CAD

U studiji ISAR-REACT (215) niskorizični bolesnici s CAD randomizirani su za abciximab ili placebo. Isključeni su oni sa ACS, dijabetesom ovisnim o inzulinu i vidljivim trombotom (tablica 10). Uz abciximab nije postignut primarni ishodni kriterij u ovih niskorizičnih bolesnika s elektivno postavljenim stentom. Premda je retrospektivna analiza dijabetičke podstudije EPISTENT (246) s miješanom populacijom sa stabilnom i nestabilnom CAD (tablica 10) ukazala na korist abciximab za prognozu skupine sa stentom, prospektivni pokus ISAR-SWEET u bolesnika sa stabilnom CAD gdje su isključeni oni s ACS i/ili vidljivim trombotom nije to potvrdio (247). Imajući u vidu općenito nizak rizik PCI u bolesnika sa stabilnom CAD, mogućnost da inhibitori receptora GP IIb/IIIa povećaju rizik komplikacija krvarenja, te njihovu znatnu cijenu, oni nisu dio standardne terapije u ovom postupku. Unatoč velike kumulativne meta-analize 20186 bolesnika koja govori u prilog rutinske primjene inhibitora GP IIb/IIIa u PCI (248), te novije meta-analize 8004 bolesnika koja ukazuje na smanjenje smrtnosti uz inhibitore GP IIb/IIIa kod postavljanja stenta u bolesnika s ne-akutnom koronarnom bolešću (47), o primjeni inhibitora GP IIb/IIIa u PCI kod stabilne angine treba odlučivati od slučaja do slučaja. Kad god je rizik komplikacija u stabilnoj CAD veći od prosječnog, inhibitori GP IIb/IIIa pomažu u nestabilnim lezijama, u slučaju prijetjećeg začepljenja žile, vidljivog tromba ili fenomena izostanka protoka/sporog protoka. Inhibitori GP IIb/IIIa također su korisni u kompleksnim intervencijama (249). (Preporuka za inhibitore GP IIb/IIIa u PCI kod stabilne CAD u slučaju kompleksnih lezija, prijetjećeg začepljenja žile, vidljivog tromba, izostanka protoka/sporog protoka: IIa C).

#### 3.5.2. Inhibitori GP IIb/IIIa u PCI kod NSTEMI-ACS.

U smjernicama ESC o NSTEMI-ACS detaljno su raspravljene studije o inhibitorima GP IIb/IIIa u bolesnika s NSTEMI-ACS (60).

U odnosu na PCI, studije koje su ispitivale korisnost inhibitora GP IIb/IIIa u NSTEMI-ACS mogu se podijeliti u one gdje je PCI planirana protokolom i one s namjeravanom neinvazivnom strategijom. PCI nije planirana, čak je i odvrćana, u GUSTO-IV-ACS s abciximabom (250), PRISM (251) i PRISM-PLUS (252) s tirofibanom i PARAGON-A s lamifibanom. PCI je prepuštena odluci liječnika u PURSUIT (254) s eptifibatidom i PARAGON-B (255) s lamifibanom. Stoga je postotak PCI u tim studijama nizak, između 1,6 i 30,5% (tablica 9).

U tablici 10 navedene su studije o inhibitorima GP IIa/IIIb i planiranom PCI. Općenito se primjena nekog od tri inhibitora GP IIb/IIIa preporuča u bolesnika s NSTEMI-ACS podvrgnutih PCI s visokim rizikom akutnih trombotičkih komplikacija (60) (slika 1). Abciximab primijenjen ubrzo nakon intervencije bolji je od placeba za smanjenje akutnog rizika ishemijskih komplikacija (CAPTURE (256), EPIC (257), EPILOG (258), EPISTENT (259)). Premda su to bile "PCI studije", treba imati na umu da je planirano stentiranje bilo kriterij za isključenje u pokusu EPILOG, a postotak stentiranja je bio tek 7,6% u CAPTURE i ispod 2% u EPIC, gdje se od stentiranja odvrćalo (tablica 10). U EPISTENT je 43% bolesnika imalo stabilnu anginu, a u ERASER (260) s planiranim stentiranjem su bolesnici s vidljivim intrakoronarnim trombotom isključeni (tablica 10).

Slične rezultate daje i retrospektivna analiza podskupina u studijama s eptifibatidom (ESPRIT (261), IMPACT-II (262)) dok su činjenice o tirofibanu manje čvrste (RESTORE (263)). Eptifibatid ima bolje antitrombotično djelovanje od ASK i klopidogrela u bolesnika s NSTEMI (PEACE (264)). Međutim, rutinska rana primjena eptifibatida u hitnoj službi s malim postotkom PCI nije utjecala na serološki izmjeren opseg infarkta u bolesnika s NSTEMI-ACS (EARLY (265)).

U pokusu TARGET (266, 267) je izravnom usporedbom abciximaba s tirofibanom u bolesnika s PCI nađena manja učinkovitost tirofibana u visokorizičnoj podskupini. Primarni ishodni kriterij - smrt, nefatalni IM ili hitna revaskularizacija odgovorne žile - je unutar 30 dana bio značajno češći u skupini s tirofibanom nego abciximabom (7,6 naspram 6,0%). Međutim, nakon 6 mjeseci nije više bilo statističke razlike između skupina s abciximabom i tirofibanom. Možda je to u vezi s nedostatnom dozom bolusa tirofibana, što bi se moglo popraviti povećanjem doze 2 do 2,5 puta (268-270). U pokusu TENACITY ispitivat će se viša bolus doza tirofibana nego u TARGET i izravno usporediti s abciximabom.

U suvremenoj PCI, pokus o korisnosti uvođenja inhibitora GP IIb/IIIa prije dijagnostičke angiografije, ili u laboratoriju prije same PCI, trebao bi uključiti samo visokorizične bolesnike s NSTEMI-ACS, s planiranjem PCI i stenta u svih bolesnika. S obzirom da takvog pokusa

Tablica 9 Prospektivni randomizirani pokusi o korisnosti inhibitora GP IIb/IIIa u bolesnika s NSTEMI-ACS, kad PCI nije planirana u svakoga

	GUSTO-IV ACS	PRISM	PRISM-PLUS	PURSUIT	PARAGON-A	PARAGON-B
Lijek	Abciximab	Tirofiban	Tirofiban	Eptifibatid	Lamifiban	Lamifiban
Razdoblje uključivanja	1998-2000.	1994-1996.	1994-1996.	1995-1997.	195-1996.	1998-1999.
Broj bolesnika	7800	3232	1915	10948	2282	5225
Karakteristike bolesnika	ACS bez duže ST-elevacije	Nestabilna angina	Nestabilna angina i IM bez Q-zupca	ACS bez duže ST-elevacije	Nestabilna angina i IM bez Q-zupca	ACS bez duže ST-elevacije (<30 min)
Primjena lijeka vezano uz PCI	Nije planirano	N/A	Najmanje 48 h prije PCI	<72 h prije PCI	Najmanje 3-5 dana u stabilnijih bolesnika	Prosječno 3 dana prije PCI
Heparin uz lijek	Da (UFH ili LMWH)	Ne	Ne/Da	Da	Ne/Da (u niskoj i visokoj dozi)	Da (UFH ili LMWH)
PCI	Održavana, učinjena u 1,6% unutar 48 h, u 19% unutar 30 dana	Nije planirana (učinjena samo u 1,9% bolesnika)	Kad je bila nužna zbog uporne ishemije ili novog IM, tendencija odgode nakon 48 h, učinjena u 30,5%	Prepuštena odluci nadležnog liječnika, učinjena u 11,2% unutar 72 h	Nije rađena u prvih 48 h, osim u kliničkoj nužnosti, učinjena elektivno u 10-15% i hitno u 1,5-2,4%	Učinjena u 28%
Stent (uključujući ne-hitno)	N/A	N/A	N/A	oko 50%	N/A	76%
Primarni ishodni kriterij	Smrt/IM	Smrt/IM/ponovna intervencija	Smrt/IM/ponovna intervencija	Smrt/IM	Smrt (svi uzroci)/IM	Smrt/IM/teška ponovna ishemija
U vrijeme	30 dana	48 h	7 dana	30 dana	30 dana	30 dana
Rezultat primarnog ishodnog kriterija (placebo/lijek, %)	(Placebo/lijek 24 h/lijek 48 h) 8,0/8,2/9,1	5,6/3,8% a	Hep/tirof/hep+tiro	15,7/14,2 a 16,9 (17,9)/ 17,1/ 11,6(12,9) a	Placebo/niska doza +heparin/ visoka doza+heparin: 11,7/10,3/10,8/12,3/11,6	12,8/11,8
Dosegnut primarni ishodni kriterij	Ne	Da (sam tirofiban)	Da (tirofiban+heparin)	Da	Ne	Ne

PCI je prepuštena odluci liječnika, od nje se odvracalo, ili nije bila planirana

a P<0,05

**Tablica 10** Prospektivni randomizirani pokusi s PCI koji su istraživali korisnost inhibitora GP IIb/IIIa u bolesnika sa stabilnom anginom i/ili NSTE/ACS

Lijek	CAPTURE	EPIC	EPLOG	EPISTENT	ERASER	ISAR-REACT	ESPRIT	IMPACT-II	RESTORE
Rezdoblje uključivanja	Abciximab 1993-1995.	Abciximab Prije 1994.	Abciximab 1995.	Abciximab 1996-1997.	Abciximab 1996-1997.	Abciximab 2002-2003.	Eptifibatid 1999-2000.	Eptifibatid 1993-1994.	Tirofiban 1995.
Broj bolesnika	1265	2099	2792	2399	225	2159	2064	4010	2212
Karakteristike bolesnika	Uporna nestabilna angina, uključujući unutar 24 h od angiografije	Teska nestabilna angina, razvoj akutnog IM ili visokorizična koronarna morfologija	Hitna ili elektivna PCI, STEMI i NSTEMI isključeni	43% stabilna angina, 57% UA ili nedavni IM	Niskorizična populacija; IM i vidljiv koronarni tromb isključeni	Nizak rizik (isključeni ACS, IM <14 dana, inzulin-ovisan dijabetes, vidljiv tromb)	Stabilna CAD-49% UA/MI: 46%; STEMI: 5%	Elektivna ili hitna PCI	UA ili akutni IM (68% UA, primarna PCI kod AIM u 6%)
Primjena lijeka vezana uz PCI	18-24 h prije PCI	Najmanje 10 min. prije PCI	10-60 min prije PCI	Do 60 min prije PCI	Neposredno prije PCI	Neposredno prije PCI	Neposredno prije PCI	10-60 min prije PCI	Na početku PCI
Uпотреba stenta (placebo/lijek, %)	7,4/7,8	0,6-1,7 (odvracano od stentiranja)	N/A (planirani stent bio je kriterij za isključenje)	Stent u 67% (stentiranje je bilo randomizirano za placebo ili lijek). Za sve balonske (33%) davan je lijek	Planiran u svih bolesnika	91%	Planiran u svih bolesnika	3-6/4,5 (stentiranje je bilo dozvoljeno samo ako je trebalo liječiti naglu okluziju)	N/A (od stentiranja je odvracano)
Primarni ishodni kriterij	Smrt (svi uzroci)/IM/ponovna intervencija/ neplanirani stent/ IABP	Smrt (svi uzroci)/IM/ponovna intervencija/ neplanirani stent/ IABP	Smrt (svi uzroci)/IM/hitna neplanirana revaskularizacija	Smrt/IM/hitna neplanirana revaskularizacija	Postotak opstrukcije lumena u stentu (IVUS)	Smrt/IM/hitna TVR	Smrt/IM/hitna TVR/ GP IIb/IIIa kao pomoć	Smrt/IM/hitna neplanirana revaskularizacija /stent kao pomoć	Smrt (svi uzroci)/IM/ponovna intervencija/ stent kao pomoć
U vrijeme	30 dana	30 dana	30 dana	30 dana	6 mjeseci	30 dana	48 h	30 dana	30 dana
Rezultat primarnog ishodnog kriterija (placebo/lijek %)	15,9/11,3 <sup>a</sup>	Placebo/bolus/ bolus+infuzija: 12,8/11,4/8,3 <sup>a</sup>	Placebo/lijek+mala doza hep/lijek+ standardna doza hep 11,7/5,2 /5,4 <sup>a</sup>	Stent+placebo/stent +lije/balon+lije; 10,8/5,3 a /6,9 <sup>a</sup> balonska angioplastika s abciximab je sigurnija od stentiranja bez abciximab	Placebo / 12 h infuzija/ 24 h infuzija 25, 1/27,04/29,15	4,0/4,2	10,5/6,6 <sup>a</sup>	Placebo/bolus+manja doza infuzije/bolus + viša doza infuzije 11,4/9,2/9,9	12,2/10,3
Dosegnut primarni ishodni kriterij	Da	Da	Da	Da	Ne	Ne	Da	Ne	Ne

Iako je PCI planirana u svih bolesnika, ovi pokusi ne odražavaju suvremenu PCI  
<sup>a</sup> P<0,05

nema (tablice 9 i 10) na temelju dosadašnjih studija donesene su slijedeće preporuke: kod uvođenja terapije po dolasku bolesnika u bolnicu, prije dijagnostičke kateterizacije, tirofiban i eptifibatid pokazuju jasnu korist (271, 272). Abciximab je bio učinkovit pretežno u populaciji bez stenta, kad je primijenjen unutar 24 h između dijagnostičke kateterizacije i planirane PCI (256). Kad PCI nije planirana, u neselektiranih bolesnika s UA/NSTEMI abciximab nije pokazao koristi (250). Abciximab je zapravo nepotreban u bolesnika liječenih neinvazivnom strategijom (221, 273). Ako srčana kateterizacija vjerojatno neće biti učinjena unutar 2,5 h, u visokorizičnih bolesnika s NSTEMI-ACS treba uvesti tirofiban ili eptifibatid (274-276) (slika 1). Ako je srčana kateterizacija vjerojatna unutar 2,5 h, primjena inhibitora GP IIb/IIIa se može odgoditi, te uvesti abciximab ili eptifibatid u kateterizacijskom laboratoriju (274, 275, 277) (slika 1). Općenito se abciximab daje 12 sati, a eptifibatid tijekom 16 sati od PCI (278). (Preporuka za inhibitore GP IIb/IIIa u visokorizičnih bolesnika s NSTEMI-ACS i planiranom ili učinjenom PCI: I C).

### 3.5.2. Inhibitori GP IIb/IIIa u PCI kod STE-ACS (STEMI)

Za razliku od NSTEMI-ACS, tirofiban i eptifibatid su slabije istraženi u bolesnika sa STEMI. Abciximab je ispitan u pet randomiziranih kontroliranih pokusa s primarnom PCI (RAPPORT (279), ISAR-2 (280), CADILLAC (141), ADMIRAL (147) i ACE (281)) (tablica 11). Zaključak je jedne novije meta-analize (282), koja je obuhvatila i manju studiju sa "rescue" PCI (283), da abciximab kao dodatna terapija u PCI smanjuje smrtnost, TVR (revaskularizaciju ciljne žile) i MACE 6 mjeseci nakon STEMI. Dugoročna korist abciximaba primijenjenog tijekom stentiranja u bolesnika sa STEMI zahtijeva dodatna ispitivanja (284). (Preporuka za abciximab u primarnoj PCI: IIa A).

## 3.6. Direktni inhibitori trombina

### 3.6.1. Direktni inhibitori trombina u PCI kod stabilne CAD

Za razliku od analoga hirudina (desirudin i lepirudin) inhibicija trombina s polipeptidom bivalirudinom je reverzibilna, a djelovanje je oko 25 minuta. Pokusi s hirudinom su opetovano pokazali povećan rizik krvarenja, no rezultati s bivalirudinom u PCI su ohrabrujući (287). CACHET (288) je bio prvi randomizirani pokus koji je ukazao da bi u stabilnih bolesnika provizorna strategija s abciximab uz bivalirudin kao osnovni antitrombinski lijek mogla biti barem jednako učinkovita kao primjena abciximaba i heparina, u svih bolesnika podvrgnutih PCI. Danas se bivalirudin predlaže umjesto UFH (289) zbog značajno manjeg krvarenja u usporedbi sa samim UFH (pokus BAT (290)). Nadalje, krak pokusa REPLACE-2 s bivalirudinom je neizravno, ali prospektivno uspoređen s imputiranim heparinskom kontrolom (291): u odnosu na sam heparin, imputirani omjer vjerojatnosti bio je 0,62, što zadovoljava statističke kriterije za superiornost bivalirudina nad samim heparinom (291). Bolesnicima koji su primili bivalirudin

ACT se normalizirao značajno ranije, unatoč značajno višem prosječnom ACT i značajno manje subterapijskih ACT (292). (Preporuka za bivalirudin kao zamjenu za UFH ili LMWH za smanjenje komplikacija krvarenja: IIa C).

Danas se bivalirudin jednodušno preporuča kao zamjena za UFH (i LMWH) u bolesnika s trombocitopenijom induciranom heparinom (HIT). U studiji ATBAT u kojoj je 52 bolesnika s HIT podvrgnuto PCI s bivalirudinom, niti jedan nije imao značajnu trombocitopeniju (broj trombocita <150 000/100 mL). U ovoj posebnoj podskupini bolesnika bivalirudin je bio siguran i učinkovit antikoagulans tijekom PCI (293). (Preporuka za bivalirudin kao zamjena za UFH ili LMWH u bolesnika s HIT: I C).

### 3.6.2. Direktni inhibitori trombina u PCI kod NSTEMI-ACS

Dvije randomizirane studije koje su uspoređivale direktan inhibitor trombina sa UFH bile su "čiste PCI studije" (tablica 12). U studiji HELVETICA, primarni ishodni kriterij (smanjenje preživljavanja bez novih zbivanja nakon 7 mjeseci) nije dosegnut uz hirudin u usporedbi s UFH (294). Rezultati pokusa s bivalirudinom u angioplastici (BAT (290)) prvo su objavljeni za analizu prema protokolu. Prema ovoj analizi, primarni ishodni kriteriji (smrt u bolnici, IM, naglo začepljenje žile, ili brzo kliničko pogoršanje kardijalnog uzroka) nisu dosegnuti. Bivalirudin je značajno smanjio komplikacije krvarenja sa 9,8 na 3,8%. Konačni izvještaj je objavljen na temelju analize namjere liječenja (295). Kombinirani ishodni kriteriji smrti, IM ili ponovne revaskularizacije (nakon 7, 90 i 180 dana) dosegnut je za dane 7 i 90. Prema tome, završni izvještaj podržava hipotezu da bivalirudin smanjuje ishemijske komplikacije i krvarenje nakon PCI u usporedbi s visokom dozom UFH (tablica 13). U REPLACE-1 (296) uspoređivana je učinkovitost bivalirudina i heparina, uz randomizaciju bolesnika za elektivnu i hitnu revaskularizaciju. Ishodni kriterij smrti, IM ili ponovne revaskularizacije prije otpusta iz bolnice ili unutar 48 h zabilježen je u 6,9% bolesnika liječenih heparinom i u 5,6% bivalirudinom (nije značajno). REPLACE-2 (291) je ispitala učinkovitost i sigurnost monoterapije s bivalirudinom u usporedbi s heparinom uz blokadu GP IIb/IIIa, u odnosu na zaštitu bolesnika podvrgnutih PCI od ishemijskih i hemoragijskih komplikacija u. U 30 dana primarni ishodni kriterij (smrt, IM, hitna ponovna revaskularizacija ili jače krvarenje u bolnici) zabilježen je u 9,2% bolesnika na bivalirudin naspram 10,0% onih na heparinu uz GP IIb/IIIa (bez značajnosti). Unatoč početnom trendu veće učestalosti IM (utvrđenog enzimatski) u skupini s bivalirudinom, nakon godinu dana je smrtnost u skupini s bivalirudinom imala trend smanjenja (1,89%) u usporedbi s heparinom uz GP IIb/IIIa (2,46%, P=0,16) (297). Prema tome, dugoročni klinički ishod uz bivalirudin i provizornu blokadu GP IIb/IIIa usporediv je s onim uz heparin i planiranu inhibiciju GP IIb/IIIa tijekom PCI (297). Pokus ACUITY koji je u tijeku pružit će informacije za donošenje konačnih preporuka o bivalirudin u NSTEMI-ACS.



**Tablica 11** Prospektivni randomizirani pokusi o korisnosti abciximab u bolesnika s planiranom PCI u STEMI

	RAPPORT	ISAR-2	CADILLAC	ADMIRAL	ACE	Objedinjeno
Razdoblje uključivanja	1995-1997.	1997-1998.	1997-1999.	1997-1998.	2001-2002.	
Broj bolesnika	483	401	2082	300	400	
Karakteristike bolesnika	STEMI <12 h	STEMI <48 h (uključujući kardiogeni šok)	STEMI <12 h	STEMI <12 h (uključujući kardiogeni šok)	Prijem ili <6 h od nastupa simptoma, ili >6<24 h, kod daljnjih znakova ishemije (uključujući kardiogeni šok)	
Primjena stenta	Odvraćana, učinjena u 14,5%	Planirana u svih bolesnika	Planirana u 50% 18,1/14,0 u skupinama s balonom, 98,0/97,7 u skupinama sa stentom	Planirana u svih bolesnika	Planirana u svih bolesnika	
Primarni ishodni kriterij	Smrt (svi uzroci)/reinfarkt/ svaka TVR	Kasni gubitak lumena	Smrt (svi uzroci)/ reinfarkt/ TVR zbog ishemije moždani udar	Smrt/MI/hitna TVR	Smrt (svi uzroci)/reinfarkt/ TVR/ moždani udar	
U vrijeme	6 mjeseci	6 mjeseci	6 mjeseci	30 dana	30 dana	
Rezultat primarnog ishodnog kriterija (placebo/lijek, %)	28,1/28,2	1,21 mm/1,26 mm	Balon/balon+lijek/stent/ stent+ lijek 20,0/16,5a /11,5 a /10,2	14,6/6,0 a	10,5/4,5 a	
Dosegnut primarni ishodni kriterij	Ne	Ne	Da (samo balon)	Da	Da	
Smrt, reinfarkt, TVR (%) (kontrola/abciximab)	11,3/5,8 <sup>a</sup>	10,5/5,0 <sup>a</sup>	6,8/4,5 <sup>a</sup>	14,6/6,0 <sup>a</sup>	10,5/4,5 <sup>a</sup>	8,8/4,8 <sup>a</sup>
Smrt, reinfarkt (%) (kontrola/abciximab)	5,8/4,6	6,0/2,6	3,2/2,7	7,9/4,7	8,55/4,0	4,8/3,2 <sup>a</sup>
Smrt (%) (kontrola/abciximab)	2,1/2,5	4,5/2,0	2,35/1,9	6,6/3,4	4,0/3,5	3,1/2,3

Objedinjena analiza za klinički ishod odnosi se na 30 dana (285;286).

<sup>a</sup> P<0,05.

TVR = revaskularizacija ciljne žile.

**Tablica 12** Randomizirane studije o PCI s direktnim inhibitorima trombina, pretežno u bolesnika s NSTEMI-ACS

	HELVETICA	BAT prema protokolu	BAT prema namjeri liječenja
Lijek	Hirudin (iv/iv+sc)	Bivalirudin	Bivalirudin
Primjena u odnosu na PCI	Prije PCI	Neposredno prije PCI	Neposredno prije PCI
Randomizirano za kontrolu	Heparin (UFH) u bolusu: 10 000 U 24 h inf. 15 U/kg/h	Heparin (UFH) u bolusu: 175 U/kg 18-24 h inf. 15 U/kg/h	Heparin (UFH) u bolusu: 175 U/kg 18-24 h inf. 15 U/kg/h
Karakteristike bolesnika	UA	UA/postinfarktna angina	UA/postinfarktna angina
Razdoblje uključivanja	1992-1993.	1993-1994.	1993-1994.
Broj bolesnika	1141	4098	4312
PCI	Planirana u svih bolesnika	Planirana u svih bolesnika	Planirana u svih bolesnika
Primjena stenta	Planirani stent je bio kriterij za isključenje	Od planiranja stenta se odvrćalo	Od planiranja stenta se odvrćalo
Veće krvarenje (kontrola/lijek, %)	6,2/5,5/5,7	9,8/3,8a	7 dana: 9,3/3,5a, 90 dana: 9,3/3,7a, 180 dana: 9,3/3,7a
Primarni ishodni kriterij	Preživljavanje bez incidenata	Smrt/IM/nagla okluzija žile/brzo kliničko pogoršanje kardijalnog uzroka	Smrt/IM/revaskularizacija
U vrijeme	7 mjeseci	U bolnici	7, 90, 180 dana
Rezultat primarnog ishodnog kriterija (kontrola/lijek, %)	67,3/63,5/68,0	12,2/11,4	7 dana: 7,9/6,2a, 90 dana: 18,5/15,7a, 180 dana: 24,7/23,0
Dosegnut primarni ishodni kriterij	Ne	Ne	Da (7 i 90 dana)

P<0,05.

**Tablica 13** Preporuke za inhibitore GP IIb/IIIa i bivalirudin kao pomoćnu terapiju u PCI

Lijek	Indikacija	Klasa preporuka i razina dokaza	Randomizirane studije za razinu A ili B
Abciximab, eptifibatid, tirofiban, u stabilnoj CAD	Kompleksne lezije, prijeteca/ aktualna okluzija žile, vidljiv tromb, izostanak protoka/spor protok	Ia C	-
Abciximab, eptifibatid u NSTEMI-ACS	Neposredno prije PCI u visokorizičnih bolesnika	I C	-
Tirofiban, eptifibatid u NSTEMI-ACS	Predterapija prije dijagnostičke angiografije i moguće PCI unutar 48 h u visokorizičnih bolesnika	I C	-
Abciximab u NSTEMI-ACS	U visokorizičnih bolesnika s poznatom koronarnom anatomijom u 24 h prije planirane PCI	I C	-
Abciximab u STEMI	Sve primarne PCI (poželjno u visokorizičnih bolesnika)	Ia A	ADMIRAL, ACE
Bivalirudin	Zamjena za UFH ili LMWH (+ inhibitori GP IIb/IIIa) za smanjenje krvarenja	Ia C	-
Bivalirudin	Zamjena za UFH u HIT	I C	-

### 3.6.3. Direktni inhibitori trombina kod STE-ACS (STEMI)

Zasad, čak i kad se analiziraju podskupine PCI, nema činjenično utemeljenih preporuka o primjeni direktnih inhibitora trombina u PCI kod STEMI (298, 299).

U sažetku, imajući u vidu općenito mali rizik PCI u bolesnika sa stabilnom CAD, mogućnost da inhibitori GP IIb/IIIa povećaju rizik komplikacija krvarenja, i njihovu znatnu cijenu, oni ne predstavljaju dio standardne terapije u PCI. Primjenu inhibitora GP IIb/IIIa u PCI kod stabilne angine treba razmotriti na elektivnoj bazi: ako kod stabilne CAD postoji rizik akutne trombotske komplikacije veći do prosječnog (složene intervencije, nestabilne lezije, prijeteće začepljenje žile, vidljiv tromb, ili fenomen izostanka protoka/sporog protoka) inhibitori GP IIb/IIIa su korisni.

U skupini s NSTEMI-ACS, inhibitore GP IIb/IIIa treba dati samo visokorizičnim bolesnicima u kojih se planira invazivna strategija. Kad se terapija uvede čim bolesnik stigne u bolnicu, a kateterizacija je planirana ili moguća unutar 2,5 h, tirofiban i eptifibatid su se pokazali korisnima. Ako je srčana kateterizacija vjerojatna unutar 2,5 h, inhibitori GP IIb/IIIa se mogu odgoditi, a abciximab ili eptifibatid primijeniti u kateterizacijskom laboratoriju. Ako je iz nekog razloga vrijeme između dijagnostičke kateterizacije i planirane PCI do 24 h, također se može dati abciximab.

U bolesnika sa STEMI su inhibitori GP IIb/IIIa tirofiban i eptifibatid slabije ispitani. U STEMI je stentiranje uz abciximab bolje utemeljena reperfuzijska strategija. Danas se bivalirudin predlaže umjesto UFH (ili LMWH) zbog značajno manjeg krvarenja u usporedbi sa samim UFH ili UFH s inhibitorom GP IIb/IIIa. Bivalirudin se jednostavno preporuča u PCI u bolesnika sa HIT kao zamjena za UFH (ili LMWH).

## 4. Pomoćni uređaji kod PCI

### 4.1. Intrakoronarna brahiterapija za restenozu u stentu

Restenoza u stentu rezultat je hiperplazije intime unutar stenta koja često zahvaća i rubove. Premda je balonska angioplastika sigurna u liječenju restenoze u stentu, povezana je s velikim postotkom recidiva, do 80% (300, 301). Čimbenici rizika za restenozu u stentu su jasno definirani: uglavnom su to duže lezije (>30 mm), duži stent, manji promjer žile (<2,5 mm), manji promjer lumena nakon liječenja, rekanalizirana kronična potpuna okluzija, lokacija na ušću ili bifurkaciji, te dijabetes melitus (302-304).

U nekoliko randomiziranih placebo kontroliranih pokusa intrakoronarna brahiterapija značajno je poboljšala angiografski i klinički ishod u nativnim koronarnim arterijama (GAMMA-I (305), WRIST (306), LOGG-WRIST (307), START (308), INHIBIT (309)) i u prenosnicama od vene safene (SVG-WRIST (310)). Ovi rezultati odražavaju stvarnu situaciju, što je potvrđeno u europskom registru RENO (311). U početku primjene

**Tablica 14** MACE nakon 2 godine u randomiziranim kontroliranim studijama s intrakoronarnom brahiterapijom za stenozu u stentu

Studija	Vrsta zračenja	MACE (%) kontrola	MACE (%) brahiterapija
SCRIPPS-I	gama	72,4	38,5 <sup>a</sup>
GAMMA-1	gama	72,0	4,8,0 <sup>a</sup>
WRIST	gama	52,0	41,0 <sup>a</sup>
START	beta	40,1	31,3 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> P < 0,05.

brahiterapije je restenoza na rubovima stenta bila glavni razlog za zabrinutost. Rizik tog fenomena minimalizira se primjenom dugačkih izvora koji učinkovito zrače čitav kritični segment žile. Dugoročni klinički rezultati, uz daljnje značajno smanjenje MACE s beta zračenjem u pokusu START (312), usporedivi su onima dobivenim gama zračenjem u SCRIPPS-I (313), GAMMA-1 (314) i WRIST (315) (tablica 14).

Za gama zračenje su objavljeni dobri dugoročni rezultati nakon 3 i 5 godina (316, 317). U cilju sprečavanja kasne okluzije žile široko je prihvaćeno uzimanje klopidozola u duljem razdoblju od godinu dana nakon terapije zračenjem (318, 319). (Preporuka za brahiterapiju u liječenju restenoze u stentu u nativnim koronarnim arterijama: I A; Preporuka za brahiterapiju u liječenju restenoze u stentu u prenosnicama od vene safene: I B).

### 4.2. Balon s oštricama

Ovaj balon (cutting balloon - CB) ima po dužini tri ili četiri metalne oštrice koje pri dilataciji rade uzdužne rezove. Teoretski, rezovi omogućuju bolju redistribuciju plaka pri manjim tlakovima napuhavanja u usporedbi s balonskom angioplastikom.

U jednom globalnom randomiziranom pokusu s takvim balonom je u 1238 bolesnika s novonastalom stenozom testiran pristup "kontrolirane dilatacije" (320). Primarni ishodni kriterij, postotak restenoze na angiografiji nakon 6 mjeseci, bio je 31,4% uz CB i 30,4% uz balonsku angioplastiku. Dakle, predloženi mehanizam kontrolirane dilatacije nije smanjio postotak restenoze uz CB u usporedbi sa standardnom balonskom angioplastikom. Na temelju nekoliko retrospektivnih studija i malih randomiziranih pokusa, CB se predlagao i za liječenje restenoze u stentu. Međutim, podaci iz randomiziranog pokusa RESCUT (321) ne opravdavaju primjenu CB za restenozu u stentu. CB bi ipak mogao biti koristan u njenom liječenju, jer izbjegavanjem klizanja balona smanjuje se trauma žile. U kombinaciji s brahiterapijom CB je logičan izbor za smanjenje vjerojatnosti "zemljopisnog promašaja" na temelju manjeg klizanja balona. (Preporuka za balon s oštricama za izbjegavanje traume žile izazvane klizanjem balona u PCI kod restenoze u stentu: IIa C).

### 4.3. Rotablacija

Rotablacija s dijamantnim brusom velikom brzinom (140000-180000 okretaja u minuti) "pulverizira" aterom (ROTA, PTCR ili PRCA). Zbog češće pojave spazma i fenomena izostanka protoka/sporog protoka, treba znati kako sanirati te komplikacije (studija CARAFE (322)), posebno one povezane s tehnologijom. Pokus COBRA (323) osmišljen je da dokaže učinkovitost rotablacije u kompleksnim novonastalim lezijama u usporedbi s balonskom angioplastikom. Međutim, rezultati nisu pokazali dugoročnu korist. U pokusu STRATAS (324) nisu nađene prednosti agresivnije rotablacije, a CARAT (325) je pokazao da agresivniji postupak s većim brusom ima viši postotak komplikacija i lošiji klinički ishod. Rotablacija se predlagala za liječenje restenoze u stentu, jer ablacija tkiva s ROTA može biti učinkovitija od kompresije ili ekstruzije tkiva običnom balonskom angioplastikom. Međutim, ova je strategija još upitna. U pokusu ARTIST (326) nađen je značajno lošiji ishod uz ROTA nego uz balonsku angioplastiku. S druge strane, u ROSTER (327) je MACE nakon jedne godine bio značajno povoljniji u ROTA skupini. U pokusu ROSTER je IVUS bio obvezatan za isključenje bolesnika s nedovoljno proširenim stentom. Općenito ne podupiremo rotablaciju za restenozu u stentu. Uz sve širu primjenu stentova koji otpuštaju lijek, te potrebe njegovog homogenog otpuštanja na bazi optimalnog postavljanja stenta u kalcificirane lezije, rotablacija bi se mogla češće koristiti. U praktičnoj kliničkoj primjeni poznato je da se lezije u koje je uvedena žica, a ne mogu se prijeći balonom ili se ne mogu zadovoljavajuće dilatirati, ponekad mogu bolje riješiti rotablacijom (328). (Preporuka za rotablaciju u fibroznoj ili jako kalcificiranoj leziji koju se ne može prijeći balonom ili zadovoljavajuće dilatirati prije planiranog stentiranja: I C).

### 4.4. Direkcijska koronarna arterektomija

Uklanjanje opstruktivnog koronarnog plaka direkcijskom koronarnom arterektomijom (DCA) za povećanje lumena žile (umjesto komprimiranja plaka balonom/stentom) zvuči primamljivo; međutim, u studiji CAVEAT-I (329) zabilježeno je više ranih komplikacija uz veće troškove i bez kliničke koristi. U CAVEAT-II (330) uspoređena je DCA s balonskom angioplastikom venskih prenosnica, no u 6 mjeseci nije bilo razlike u postotku restenoze. Studije BOAT (331), CCAT (332) i OARS (333) nisu našle utjecaje na klinički ishod u razdoblju od 18 mjeseci nakon DCA. U pokusu AMIGO (334) su postojale znatne razlike među ustanovama, čime bi se mogli objasniti neki negativni rezultati. U istraživanjima je arterektomija jedina perkutana metoda kojom se tkivo može sigurno izvući iz opstruktivnih ateromatskih plakova ili restenoziranih lezija za histološku analizu. (Preporuka za DCA novonastalih lezija u ušću ili bifurkaciji u iskusnim rukama: IIb C).

### 4.5. Uređaji za zaštitu od embolije

Većina bolesnika podvrgnutih PCI potencijalno je izložena distalnoj koronarnoj emboliji (335) posebno kod intervencija u prenosnici od vene safene (SVG) (336). PCI novonastale stenoze u SVG je visokorizična intervencija (337, 338). Analizom pet randomiziranih kliničkih pokusa nađeno je da inhibitori GP IIb/IIIa ne poboljšavaju ishod nakon PCI u prenosnici (339). Primjenom stentova pokrivenih membranom (PTFE) ne smanjuje se postotak kliničkih zbivanja nastalih zbog distalne embolizacije (STING (340), RECOVERS (341) i SYMBIOT-III).

Fenomen "izostanka ponovnog protoka" karakterizira nezadovoljavajući protok na tkivnoj razini unatoč potpuno dilatiranoj/prohodnoj epikardnoj koronarnoj arteriji. Uzrok tih zona miokarda bez protoka može biti mikrovaskularni prekid, disfunkcija endotela, edem miokarda, ili embolizacija ostataka tromba ili ateroma. Ovo može dovesti do kritičnog hemodinamskog pogoršanja (342), stoga se ispituju različiti pristupi za prevenciju distalne embolizacije. Trenutno se u randomiziranim kontroliranim pokusima ispituje nekoliko uređaja namijenjenih filtriranju (343) ili aspiraciji (344) embolijskih čestica u ciljnoj žili.

#### 4.5.1. Distalni zaštitni uređaji (blok, filter)

Zaštitni sustav koji koristi opstruktivni balon postavljen distalno od lezije i aspiracijski kateter (GuardWire) značajno poboljšava stupanj perfuzije miokarda kod PCI u SVG (345). Ispitan je u pokusu SAFER u bolesnika podvrgnutih PCI u SVG (346). Primarni ishodni kriterij (smrt, IM, hitno premoštenje, ili revaskularizacija ciljne lezije (TLR) u 30 dana) značajno je smanjen sa 16,5 na 9,6%. Ovo 42%-tno relativno smanjenje MACE uglavnom se odnosi na IM (14,7 naspram 8,6%) i fenomen izostanka ponovnog protoka (9 naspram 3%). Za razliku od ovog okluzivnog uređaja, distalna zaštita s kateterskim filterima ima prednost održavanja anterogradne perfuzije. Pokus FIRE bio je randomizirana, kontrolirana studija u kojoj su uspoređene dvije različite koncepcije perifernih zaštitnih uređaja u SVG lezijama (347). Pojavnost smrti, IM ili TVR u 30 dana bila je 9,9% u bolesnika s FilterWire Ex i u 11,6% u bolesnika s GuardWire. U studiji CAPTIVE, CardioShield nije pokazao koristi u odnosu na GuardWire u smanjenju embolije tijekom PCI u SVG. Sistem TriActiv drugi je distalni zaštitni uređaj kombiniran sa sukcijskim mehanizmom. U pokusu PRIDE on nije bio lošiji od GuardWire i FilterWire. Međutim, priličan broj bolesnika sa lezijom SVG i planiranom PCI ima anatomske isključivosti za postojeću distalnu zaštitnu tehnologiju (348), što ostavlja prostor za daljnje poboljšanje. (Preporuka za uređaje za distalnu zaštitu od embolije kod PCI u SVG: I A). Međutim, pozitivni rezultati u SVG nisu potvrđeni u uvjetima primarne PCI nativnih žila u STEMI. U pokusu EMERALD opseg infarkta reduciran je u 17% skupine s distalnom zaštitom i u 16% kontrolne PCI skupine (349).

#### 4.5.2. Proksimalni zaštitni uređaji (sukcija, trombektomija)

Jedno od ograničenja distalne primjene okluzivnih balona ili filtera je potreba prelazanja lezije bez da ju se zagrebe te nalaženje prikladne zone za postavljanje balona ili filtera. Alternativni uređaji za instantnu sukciju i/ili proksimalni okluzivni baloni možda su korisniji u ovim uvjetima. Najjednostavnija tehnika bila bi da se sam vodeći kateter koristi kao sukcijski uređaj. Sukcijski uređaj AngioJet je u randomiziranoj studiji uspoređen s infuzijom Urokinaze u bolesnika s angiografski vidljivim trombom u SVG (VeGAS-2 (350)), no nije bilo razlike u pojavnosti primarnog ishodnog kriterija MACE. AngioJet nije smanjio opseg infarkta u bolesnika sa STEMI (AiMI). X-SIZER je još jedan sukcijski uređaj koji bi mogao biti koristan u bolesnika s akutnim IM (351, 352). U randomiziranoj studiji X-TRACT bolesnici sa SVG ili nativnom koronarnom arterijom s trombom prospektivno su podvrgnuti stentiranju uz prethodnu trombektomiju uređajem X-SIZER, ili bez nje (353). Unutar 30 dana 15,8% bolesnika s X-SIZER pretrpjelo je IM u usporedbi sa 16,6% kontrolnih bolesnika (bez značajnosti). Analiza podskupina pokazala je da trombektomija sa X-SIZER može smanjiti opseg, ali ne i pojavnost mionekroze. Međutim, rutinska trombektomija s ovim uređajem nije poboljšala rano i kasno preživljavanje bez incidenata. Distalna zaštita s filterskim uređajem mogla bi biti korisna u lezijama s većim potencijalom embolije (354). (Preporuka za uređaje za distalnu i proksimalnu zaštitu od embolije u PCI u lezijama s velikim bremenom tromba: IIb C). U hitnom zbrinjavanju koronarnih perforacija preporučuju se stentovi obloženi s PTFE ("graft stentovi") na temelju stručnog konsenzusa na razini I C (tablica 15) (355).

U sa etku, intrakoronarna brahiterapija je jedina dokazno utemeljena nekirurgička metoda za restenozu u stentu. Za izbjegavanje kasne tromboze u ili nu no je du e uzimanje klopidozola, u razdoblju od jedne godine nakon terapije zračenjem.

Rotablacija se preporučuje za fibrozne ili jako kalcificirane lezije u koje se može ući i kom, ali ne i prije i balonom ili zadovoljavaju edilatirati prije planiranog postavljanja stenta. Treba znati zbrinuti komplikacije svojstvene rotablaciji. PCI u SVG, ili primarna PCI u ACS s velikim bremenom tromboze nosi povećan rizik koronarne embolije. Dva ure a za distalnu zaštitu (GuardWire i FilterWire EX) su sigurni i učinkoviti u PCI za lezije SVG.

Za odluku da li e se u drugim kliničkim uvjetima, kao „to je primarna PCI u STEMI, radi je koristiti balonska okluzija i aspiracijski sistemi ili filterski kateteri treba e provesti vi e randomiziranih pokusa. Za sada nema definitivnih preporuka o primjeni ure a za zaštitu od embolije u STEMI.

## 4.6. Pomoćna dijagnostička tehnologija

### 4.6.1. Intravaskularni ultrazvuk

Dok angiografija prikazuje samo dvodimenzionalni

obris lumena, intravaskularni ultrazvuk (IVUS) omogućuje tomografsku procjenu lumena, veličine plaka, njegovu distribuciju i sastav. IVUS je vrijedan dodatak angiografiji jer daje bolji uvid u dijagnozu i terapiju, uključujući postavljanje stenta kod CAD (356-359). Iako je intervencijska kardiologija mnogo naučila od IVUS-a, ovaj je učinak teško prevesti u smanjenje glavnih neželjenih kliničkih ishodnih kriterija u praćenju. Rutinsko provođenje IVUS-a tijekom postavljanja stenta nije poboljšalo klinički ishod u 9 mjeseci (360).

### 4.6.2. Frakcijska rezerva protoka

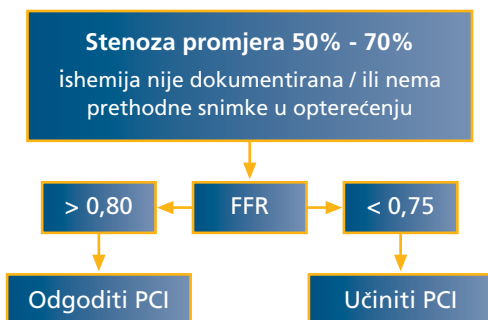
Premda neinvazivno snimanje u opterećenju uz osjetljivost od 76-88% i specifičnost od 80-88% treba biti zlatni standard prije srčane kateterizacije, mnogi bolesnici dolaze u kateterizacijski laboratorij bez prethodno učinjenih funkcijskih testova. Kad god je to moguće, odgovarajući funkcijski testovi trebaju se obaviti prije postupka. Ukoliko postoje kontraindikacije za neinvazivno snimanje u opterećenju, ili kad se u perfuzijskoj mreži koronarne arterije sa "srednjom" stenozom ne može isključiti opterećenjem izazvana ishemija, od pomoći je frakcijska rezerva protoka (FFR). Osim toga, interventni kardiolozi obično ne liječe stenozu koje ne izgledaju hemodinamski značajno. Međutim, patološke studije i IVUS pokazuju da su difuzne koronarne lezije, posebno nakon rupture plaka, složene i iskrivljenog oblika lumena pa ih je teško procijeniti iz obrisa na angiografiji. Čak ni iskusni interventni kardiolozi ne mogu na temelju vizualne procjene ili QCA točno predvidjeti značajnost većine srednjih suženja (361).

FFR <0,75 je vrlo specifična i uvijek predstavlja inducibilnu ishemiju (slika 4). FFR >0,80 isključuje ishemiju u 90% slučajeva (362). Unutar tog prozora treba prihvatiti lažno pozitivne i lažno negativne nalaze (slika 4). Time se FFR čini idealnom metodom za ispitivanje srednjih koronarnih lezija ako nema ranijih dokumentiranih testova ili znakova ishemije miokarda. Retrospektivne analize pokazuju da je odgađanje angioplastike u bolesnika s FFR >0,75 sigurno i da rezultira odličnim ishodom (363, 364). U pokusu DEFER (365) istaknuta je važnost dokazivanja da neka stenozu koju bi trebalo dilatirati doista opstruira maksimalni protok u miokard: kod FFR <0,75 PCI je učinjena prema planu (referentna skupina); kod FFR >0,75 PCI je ili odgođena ili učinjena. Preživljavanje bez incidenata bio je slično u skupinama s odgođenom i učinjenom PCI (92 naspram 89% nakon 12 mjeseci i 89 naspram 83% nakon 24 mjeseca). Stoga je mjerenje FFR vrijedno za otkrivanje bolesnika s graničnim lezijama u kojih je PCI odgovarajuća strategija, uključujući one sa restenozom u stentu od 40-70% na angiografiji (366).

Koncepcija "pečaćenja plaka" (367, 368), tj. stentiranje blagih, tzv. "neznačajnih" lezija, ne može se preporučiti jer kratkoročni postotak MACE ima prevagu nad hipotetskom dugoročnom koristi, barem uz primjenu praznih metalnih stentova (369-371). Prvi rezultati u bolesnika liječenih sirolimus stentovima u blagim

Tablica 15 Preporuke za pomoćne uređaje u PCI

Uređaj	Indikacija	Klasa preporuke i razina dokaza	Randomizirane studije za razinu A ili B
Brahiterapija	Restenoza u stentu u nativnoj koronarnoj arteriji	I A	SCRIPPS-I, GAMMA-I, LONG-WRIST, START, INHIBIT
Brahiterapija	Restenoza u stentu u premosnici od vene safene	I B	SVG-WRIST
Balon s oštricama	Restenoza u stentu uz brahiterapiju za izbjegavanje "zemljopisnog promašaja", klizanja balona s rizikom ugrožavanja susjednih segmenata	Ila C	-
Rotablacija	Fibrozna ili jako kalcificirana lezija koju se ne može prijeći balonom ili adekvatno dilatirati prije planiranog stentiranja	I C	-
DCA	Novonastale lezije ušća ili bifurkacija, u iskusnim rukama	IIb C	-
Distalna embolijska zaštita	Premosnice od vene safene	I A	SAFER, FIRE
Distalna i proksimalna zaštita	ACS s velikim bremenom tromba u nativnim koronarnim arterijama	IIb C	-
Stentovi obloženi s PTFE	Hitni alat kod koronarne perforacije	I C	-



**Slika 4** Odluka o liječenju koronarne stenozne srednjeg angiografskog stupnja kad ishemijska miokarda nije dokumentirana (bez podataka o lokalizaciji, poput promjena EKG-a u mirovanju, novih poremećaja gibanja stijenki, ili ranije snimke u opterećenju). Za vrijednosti FFR između 0,75 i 0,80 postoji "siva zona".

novonastalim lezijama (definiranim kao stenozna promjera <50%) pokazali su da niti jedan nije trebao revaskularizaciju ciljane lezije tijekom srednjeg praćenja od 400 dana (372).

## 5. Stentovi koji otpuštaju lijek

Stentovi koji otpuštaju lijek (DES) su u središtu pozornosti otkad je studija RAVEL prvi puta predstavljena na kongresu ESC u rujnu 2001.g. (373). Istraživani su različiti lijekovi koji se otpuštaju iz stentova, sa i bez polimerskog nosača. Brojne su studije ispitivale učinke raznih antiproliferativnih i protuupalnih supstanci, poput sirolimusa, paklitaksela i takrolimusa, everolimusa, ABT-578, biolimusa te QP2 i ostalih lijekova, kao što su deksametazon, 17-beta-estradiol, batimastat,

aktinomycin-D, metotreksat, angiopeptin, inhibitori tirozinkinaze, vinkristin, mitomicin, ciklosporin i "C-mycantisense" tehnologija (Resten-NG, AVI-4126). Statini, karvedilol, abciximab i trapidil također su predloženi kao lijekovi koji bi se mogli otpuštati iz stentova. Intrakoronarna primjena mnogih antiproliferativnih i protuupalnih lijekova putem DES je napuštena unatoč isprva ohrabrujućim eksperimentalnim i kliničkim rezultatima, jer ili su klinički rezultati bili štetni (npr. QP2 u studiji SCORE (374, 375), aktinomycin-D u studiji ACTION (376)) ili preslabi (npr. deksametazon u stentovima nije značajno smanjio neoptimalnu proliferaciju (378)). Rezultati ovih pokusa pokazuju da nemaju svi antiproliferativni lijekovi isti učinak u prevenciji restenozne.

Primarni ishodni kriteriji randomiziranih studija s DES bili su ili angiografski (npr. kasni gubitak lumena - LLL) ili klinički (npr. revaskularizacija ciljane žile - TVR). Za bolesnike je klinički tijek važniji od angiografskih parametara. S obzirom da snaga randomiziranog pokusa vrijedi jedino za njegov primarni ishodni kriterij, usredotočit ćemo se na randomizirane pokuse s DES s kliničkim primarnim ishodnim kriterijem (379). Dosad su objavljene samo četiri kontrolirane randomizirane studije s kliničkim primarnim ishodnim kriterijem za odgovarajuće vremensko razdoblje (tablica 16). Paklitaksel bez polimerskog nosača nije dosegao primarni ishodni kriterij unatoč pozitivnom angiografskom rezultatu u studiji DELIVER-I (380). Nasuprot tome, kad se otpuštao iz polimerskog nosača paklitaksel je značajno poboljšao klinički ishod u TAXUS-IV (381) i TAXUS-V (382) (tablica 16). Prema tome, nisu

svi stentovi koji otpuštaju paklitaksel jednaki (383, 384). Sirolimus je klinički testiran samo otpuštan iz polimerskog nosača, kao u pokusu SIRIUS (385). Iako je san o nepostojanju restenoze neostvariv, DES daju zadovoljavajuće jednoznačene postotke za angiografsku i kliničku restenozu nakon 9 mjeseci. U stvarnom životu (registar RESEARCH) je jednogodišnji rizik TVR sa sirolimus stentom 3,7%. Prema jednom švicarskom registru, preživljavanje nakon 6-9 mjeseci bez MACE bilo je 95,6% (388). Prvi rezultati prospektivne randomizirane usporedbe stentova Cypher i Taxus (TAXI (390)) potvrdili su da je visok postotak uspješnosti uz oba stenta u osnovnim randomiziranim pokusima moguće ponoviti u rutinskoj kliničkoj praksi. Ovaj mali pokus sa 202 bolesnika nije pokazao prednost jednog stenta nad drugim.

### 5.1. Veličina žile, dugačke lezije, dijabetes

Na tablici 17 prikazani su učinci Cypher stenta u pokusu SIRIUS i Taxus stenta u pokusu TAXUS-IV nakon analize podskupina prema veličini žile u tri stupnja (tercila). U TAXUS-VI, TLR su značajno smanjene u malim žilama (<2,5 mm), sa 29,7 na 5,0% (382). Analizom podskupina registra RESEARCH za 112 lezija u 91 bolesnika liječenih Cypher stentovima (referentni promjer žile =  $1,88 \pm 0,34$  mm) nađen je kasni gubitak lumena  $0,07 \pm 0,48$  mm i

postotak restenoza 10,7% (391).

Dijabetes melitus je još jedan poznati čimbenik rizika restenoze nakon postavljanja stenta (392). Prema jednoj analizi svih bolesnika s dijabetesom, postoci restenoze i TLR bi mogli biti značajno smanjeni u SIRIUS kao i u TAXUS-IV (tablica 18).

Iako rezultati analiza podskupina u SIRIUS dosta obećavaju, nadalje ostaje trend češćih ponovnih intervencija u dijabetičara, posebno ovisnih o inzulinu (393). U dijabetičara s dugačkim lezijama u TAXUS-IV, TLR su bili značajno smanjene, sa 22,0 na 2,6% (382).

### 5.2 Tromboza u DES

Tromboza u stentu nije predstavljala relevantan problem u randomiziranim pokusima u kojima je davan klopogrel uz ASK u različitim vremenskim razdobljima, od 2 mjeseca (E-SIRIUS (394)), 3 mjeseca (SIRIUS), do 6 mjeseci (TAXUS). Postotak tromboze u stentu u DELIVER-1 nakon godinu dana bio je 0,4% u obje skupine; u SIRIUS je nakon 9 mjeseci bio 0,4% u skupini s DES i 0,8% u kontrolnoj skupini. U E-SIRIUS u skupini sa Sirolimusom bila su dva slučaja subakutne tromboze u stentu (1,1%) s posljedičnim IM, dok u kontrolnoj skupini nije bilo subakutne ili kasne tromboze u stentu. U TAXUS-IV tromboza u stentu pojavila se unutar 9 mjeseci u 0,6% skupine s DES i 0,8% kontrolne skupine. U dužem

**Tablica 16** Prospektivne randomizirane kontrolirane studije o stentovima koji otpuštaju lijek, s kliničkim parametrom kao primarnim ishodnim kriterijem, u odgovarajućem vremenskom razdoblju (9 mjeseci)

	DELIVER-I		TAXUS-IV		SIRIUS		TAXUS	
Lijek	Paclitaxel		Paclitaxel		Sirolimus		Paclitaxel	
Polimerski nosač	Ne		Da		Da		Da	
Kriterij za uključnje - referentni promjer (mm)	2,5-4,0		2,5-3,75		2,5-3,5		2,5-3,75	
Kriterij za uključnje - duljina lezije (mm)	<25		10-28		15-30		18-40	
Randomizirana skupina	Kontrola	DES	Kontrola	DES	Kontrola	DES	Kontrola	DES
Bolesnici	519	522	652	662	525	533	227	219
Referentni promjer (mm)	2,77	2,85	2,75	2,75	2,81	2,78	2,77	2,81
Duljina lezije (mm)	11,1	11,7	13,4	13,4	14,4	14,4	20,3	20,9
RR (%) u segmentu	22,4	16,7	26,6	7,9	36,3	8,9 <sup>a</sup>	35,7	12,4
LLL (mm) u stentu	0,98	0,81 <sup>a</sup>	0,92	0,39 <sup>a</sup>	1,0	0,17 <sup>a</sup>	0,99	0,39 <sup>a</sup>
TLR (%)	11,3	8,1	11,3	3,0 <sup>a</sup>	16,6	4,1 <sup>a</sup>	18,9	6,8 <sup>a</sup>
TVR (%)	-	-	12,0	4,7 <sup>a</sup>	19,2	6,4 <sup>a</sup>	19,4	9,1 <sup>a</sup>
TVF (%)	14,5	11,9	14,4	7,6 <sup>a</sup>	21,0	8,6 <sup>a</sup>	22,0	16,0
Smrt (%)	1,0	1,0	1,1	1,4	0,6	0,9	0,9	0,0
Infarkt (%)	1,0	1,2	3,7	3,5	3,2	2,8	1,3	1,4
MACE 9 mjeseci	13,3	10,3	15,0	8,5 <sup>a</sup>	18,9	7,1 <sup>a</sup>	22,5	16,4
Dosegnut primarni ishodni kriterij?	Ne (TVF)		Da (TVR)		Da (TVF)		Da (TVR)	

<sup>a</sup> P<0,05 u usporedbi s praznim stentom

RR = postotak restenoze, LLL=kasni gubitak lumena, TLR=revaskularizacija ciljane lezije, TVR= revaskularizacija ciljane žile, TVF=neuspjeh u ciljnoj žili

Tablica 17 Učinak DES ovisno o prosječnoj veličini referentne žile

	SIRIUS			TAXUS-IV		
	mala ~2,3 mm	srednja ~2,8 mm	velika ~3,3 mm	mala ~2,2 mm	srednja ~2,7 mm	velika ~3,3 mm
Postotak restenoze						
Kontrola (%)	42,9	36,5	30,2	38,5	26,5	15,7
DES (%)	18,6 <sup>a</sup>	6,3 <sup>a</sup>	1,9 <sup>a</sup>	10,2 <sup>a</sup>	6,5 <sup>a</sup>	7,1
Revaskularizacija ciljne lezije						
Kontrola (%)	20,6	18,3	12,0	15,6	10,3	7,5
DES (%)	7,3 <sup>a</sup>	3,2 <sup>a</sup>	1,8 <sup>a</sup>	3,3 <sup>a</sup>	3,1 <sup>a</sup>	2,7 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> P<0,05 u usporedbi s praznim stentom

Tablica 18 Postotak bolesnika s dijabetesom melitusom i učinak DES ovisno o vrsti antidijabetičke terapije

	SIRIUS		TAXUS-IV	
	Kontrola	DES	Kontrola	DES
Dijabetičari (%)	28,2	24,6	25,0	23,4
Oralni antidijabetici	19,6	17,9	16,7	15,7
Inzulin-ovisni (%)	8,4	7,1	8,3	7,7
Postotak restenoze (%)				
Svi dijabetičari	50,5	17,6 <sup>a</sup>	34,5	6,4 <sup>a</sup>
Oralni antidijabetici	50,7	12,3 <sup>a</sup>	29,7	5,8 <sup>a</sup>
Inzulin-ovisni	50,0	35,0	42,9	7,7 <sup>a</sup>
Revaskularizacija ciljne lezije (%)				
Svi dijabetičari	22,9	7,2 <sup>a</sup>	16,0	5,2 <sup>a</sup>
Oralni antidijabetici	23,8	4,4 <sup>a</sup>	17,4	4,8 <sup>a</sup>
Inzulin-ovisni	20,8	13,9	13,0	5,9

<sup>a</sup> P<0,05 u usporedbi s praznim stentom

razdoblju (i više od 50% kompleksnih lezija) u TAXUS-VI nakon 300 dana stenoza stenta pojavila se u 1,3% kontrolne skupine i 0,5% DES skupine (382).

S druge strane, potpuno zacjeljenje DES teoretski bi moglo iziskivati dvije godine. Registri su važni da bi se vidjelo mogu li se rezultati kontroliranih studija primijeniti na svakodnevnu praksu. Prijevremeni prekid terapije tienopiridinima bio je čvrsto povezan s razvojem tromboze u stentu (395). (Preporuka za primjenu klopidozola 6-12 mjeseci nakon DES: I C).

U bolesnika za koje se zna da vjerojatno neće uzimati klopidozola u dužem razdoblju (tj. uskoro se planira veća nekardijalna operacija (396)) DES treba upotrijebiti s oprezom. U tih su pacijenata prazni stentovi vjerojatno bolji izbor.

### 5.3. Indikacije za DES

Strah od medicinsko-pravnih reperkusija ukoliko se primijeni ili ne primijeni DES je neopravdan i teško da će se materijalizirati (397). DES se nikada ne bi smio postaviti samo da se izbjegne potencijalni sudski spor (397).

Dva su alternativna pristupa za preporuku DES: jedan

se temelji na izračunu isplativosti (398), a drugi je preporuka u skladu s kriterijima uključenja i isključenja u osnovnim randomiziranim pokusima.

Na temelju razine dokaza, samo Cypher i Taxus stentovi se mogu preporučiti na razini I, prema kriterijima uključenja i isključenja u studijama SIRIUS, TAXUS-IV i TAXUS-VI (tablica 19).

Institut UK NHS NICE preporuča upotrebu DES kako slijedi (399): Cypher (sirolimus) ili Taxus (paklitaksel) stentovi preporučaju se u bolesnika sa simptomatskom CAD, u kojih je unutarnji promjer ciljne arterije <3 mm ili je lezija >15 mm. Ove upute za primjenu DES ne odnose se na osobe koje su pretrpjele IM u prethodna 24 sata, ili u kojih postoji angiografski dokazan tromb u ciljnoj arteriji (399). Ipak, DES su korišteni i u nestabilnoj angini i akutnom IM (400).

Sve u nastavku nabrojene primjene, posebno u situacijama povećanog rizika restenoze (401-403), zahtijevaju daljnju činjeničnu provjeru (sadašnja preporuka IIa C):

- male žile
- kronične potpune okluzije
- lezije bifurkacija/ušća
- stenoze premosnica
- inzulin-ovisni dijabetes melitus
- višezilna bolest
- nezaštićene stenoze glavnog stabla
- restenoze u stentu

Iako tek treba provesti randomizirane pokuse, direktno stentiranje (tj. prije dilatacije) sa stentovima Cypher i Taxus (404) smatra se sigurnim i učinkovitim.

Troškovi medicinske skrbi uvjerljivo će se sniziti ako DES znatno smanji broj bolesnika za CABG, posebno onih s višezilnom bolešću i/ili dijabetesom.

*U sažetku, samo su dva DES pokazala značajne pozitivne učinke u prospektivnim, randomiziranim studijama s kliničkim primarnim ishodnim kriterijima u odgovarajućem razdoblju: Cypher (sirolimus) i Taxus (paklitaksel). Preporuke za primjenu DES utemeljene na činjenicama trebaju se usredotočiti na kriterije uključenja u studijama SIRIUS, TAXUS-IV i TAXUS-VI. U tih su bolesnika postoci revaskularizacije ciljne žile (TVR) bili jednoznačniji. Analize podskupina za manje žile i dijabetičare su ohrabrujuće. Iako podaci iz registara*



Tablica 19 Preporuke za upotrebu DES kod novonastalih lezija u nativnim koronarnim arterijama

DES	Indikacija	Klasa preporuka i razina dokaza	Randomizirane studije za razinu A i B
Cypher stent	Novonastale lezije u nativnim žilama prema kriterijima za uključenje	I B	SIRIUS
Taxus stent	Novonastale lezije u nativnim žilama prema kriterijima za uključenje	I B	TAXUS-IV
Taxus stent	Novonastale duge lezije u nativnim žilama prema kriterijima za uključenje	I B	TAXUS-IV

*rizikom restenoze u stentu (lezije na bifurkacijama ili ušćima, kronične potpune okluzije, višežilna bolest, stenoza prenosnice ili nezaštićena stenoza glavnog stabla) obećavaju, treba provesti randomizirane pokuse za dobivanje više razine dokaza u tim posebnim podskupinama. Zasad je naš stav da je duža (najmanje 6 mjeseci) primjena klopிடogrela (uz ASK) obavezna kako bi se izbjegla kasna tromboza u stentu. Prema*

*tome, u bolesnika koji će uskoro biti podvrgnuti većoj nekardijalnoj operaciji, prazan stent je vjerojatno sigurniji izbor. Liječnike i bolesnike treba upozoriti da se terapija klopிடogrelom ne smije prerano prekinuti, čak i kod planiranja manjih zahvata kao što su stomatološki.*

## Literatura

- Priori SG, Klein W, Bassand JP. Medical Practice Guidelines. Separating science from economics. *Eur Heart J* 2003;24: 1962-1964.
- Bassand JP. Improving the quality and dissemination of guidelines: the quest for the Holy Grail. *Eur Heart J* 2000;21:1289-1290.
- Togni M, Balmer F, Pfiffner D, Maier W, Zeiher AM, Meier B. Percutaneous coronary interventions in Europe 1992-2001. *Eur Heart J* 2004;25:1208-1213.
- Committee for Practice Guidelines (CPG). European Society of Cardiology: Recommendations for Task Force Creation and Report Production. A document for Task Force members and expert panels responsible for the creation and production of Guidelines and Expert Consensus Documents. <http://www.escardio.org> (2003).
- Smith SC Jr, Dove JT, Jacobs AK, Kennedy JW, Kereiakes D, Kern MJ, Kuntz RE, Popma JJ, Schaff HV, Williams DO, Gibbons RJ, Alpert JP, Eagle KA, Faxon DP, Fuster V, Gardner TJ, Gregoratos G, Russell RO. ACC/AHA guidelines of percutaneous coronary interventions (revision of the 1993 PTCA guidelines)—executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty). *J Am Coll Cardiol* 2001;37:2215-2239.
- Parisi AF, Folland ED, Hartigan P. A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single-vessel coronary artery disease. Veterans Affairs ACME Investigators. *N Engl J Med* 1992;326:10-16.
- Hartigan PM, Giacomini JC, Folland ED, Parisi AF. Two- to three-year follow-up of patients with single-vessel coronary artery disease randomized to PTCA or medical therapy (results of a VA cooperative study). Veterans Affairs Cooperative Studies Program ACME Investigators. Angioplasty Compared to Medicine. *Am J Cardiol* 1998;82:1445-1450.
- Pepine CJ, Geller NL, Knatterud GL, Bourassa MG, Chaitman BR, Davies RF, Day P, Deanfield JE, Goldberg AD, McMahon RP. The Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study: design of a randomized clinical trial, baseline data and implications for a long-term outcome trial. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1-10.
- Davies RF, Goldberg AD, Forman S, Pepine CJ, Knatterud GL, Geller N, Sopko G, Pratt C, Deanfield J, Conti CR. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study two-year follow-up: outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization. *Circulation* 1997;95:2037-2043.
- Pitt B, Waters D, Brown WV, van Boven AJ, Schwartz L, Title LM, Eisenberg D, Shurzinske L, McCormick LS. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:70-76.
- Amoroso G, Van Boven AJ, Crijns HJ. Drug therapy or coronary angioplasty for the treatment of coronary artery disease: new insights. *Am Heart J* 2001;141:S22-S25.
- The RITA-2 trial participants. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. RITA-2 trial participants. *Lancet* 1997;350:461-468.
- Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Guyatt GH. Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical treatment for non-acute coronary heart disease: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2000;321:73-77.
- Pfisterer M. Long-term outcome in elderly patients with chronic angina managed invasively versus by optimized medical therapy: four-year follow-up of the randomized Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients (TIME). *Circulation* 2004; 110:1213-1218.
- Claude J, Schindler C, Kuster GM, Schwenkglens M, Szucs T, Buser P, Osswald S, Kaiser C, Grädel C, Estlinbaum W, Rickenbacher P, Pfisterer M. Cost-effectiveness of invasive versus medical management of elderly patients with chronic symptomatic coronary artery disease. Findings of the randomized trial of invasive versus medical therapy in elderly patients with chronic angina (TIME). *Eur Heart J* 2004;25:2195-2203.
- Hoffman SN, TenBrook JA, Wolf MP, Pauker SG, Salem DN, Wong JB. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing coronary artery bypass graft with percutaneous transluminal coronary angioplasty: one- to eight-year outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1293-1304.
- Rubartelli P, Verna E, Niccoli L, Giachero C, Zimarino M, Bernardi G, Vassanelli C, Campolo L, Martuscelli E. Coronary stent implantation is superior to balloon angioplasty for chronic coronary occlusions: six-year clinical follow-up of the GISSOC trial. *J Am Coll Cardiol*

- 2003;41:1488-1492.
18. Rahel BM, Suttorp MJ, Laarman GJ, Kiemeneij F, Bal ET, Rensing BJ, Ernst SM, ten Berg JM, Kelder JC, Plokker HW. Primary stenting of occluded native coronary arteries: final results of the Primary Stenting of Occluded Native Coronary Arteries (PRISON) study. *Am Heart J* 2004;147:e22.
  19. Sievert H, Rohde S, Utech A, Schulze R, Scherer D, Merle H, Ensslen R, Schröder R, Spies H, Fach A. Stent or angioplasty after recanalization of chronic coronary occlusions? (The SARECCO Trial). *Am J Cardiol* 1999;84:386-390.
  20. Sirnes PA, Golf S, Myreng Y, Molstad P, Emanuelsson H, Albertsson P, Brekke M, Mangschau A, Endresen K, Kjekshus J. Stenting in Chronic Coronary Occlusion (SICCO): a randomized, controlled trial of adding stent implantation after successful angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1444-1451.
  21. Höher M, Wohrle J, Grebe OC, Kochs M, Osterhues HH, Hombach V, Buchwald AB. A randomized trial of elective stenting after balloon recanalization of chronic total occlusions. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:722-729.
  22. Lotan C, Rozenman Y, Hendler A, Turgeman Y, Ayzenberg O, Beyar R, Krakover R, Rosenfeld T, Gotsman MS. Stents in total occlusion for restenosis prevention. The multicentre randomized STOP study. The Israeli Working Group for Interventional Cardiology. *Eur Heart J* 2000;21:1960-1966.
  23. Buller CE, Dzavik V, Carere RG, Mancini GB, Barbeau G, Lazzam C, Anderson TJ, Knudtson ML, Marquis JF, Suzuki T, Cohen EA, Fox RS, Teo KK. Primary stenting versus balloon angioplasty in occluded coronary arteries: the Total Occlusion Study of Canada (TOSCA). *Circulation* 1999;100:236-242.
  24. Werner GS, Krack A, Schwarz G, Prochnau D, Betge S, Figulla HR. Prevention of lesion recurrence in chronic total coronary occlusions by Paclitaxel-Eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2301-2306.
  25. Hoye A, Tanabe K, Lemos P, Aoki J, Saia F, Arampatzis CA, Degertekin M, Hofma S, Sianos G, Mc Fadden EP, van der Giessen W, Smits PC, de Feyter P, van Domburg R, Serruys P. Significant reduction in restenosis after the use of Sirolimus-Eluting stents in the treatment of chronic total occlusions. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1954-1958.
  26. Morrison DA, Sethi G, Sacks J, Grover F, Sedlis S, Esposito R, Ramanathan KB, Weiman D, Krucoff M, Duhaylongsod F, Raya T, Pett S, Vernon S, Birjiniuk V, Booth D, Robinson C, Talley JD, Antkly T, Murphy E, Floten H, Curcovic V, Lucke JC, Lewis D, 834 ESC Guidelines Barbiere C, Henderson W. A multicentre, randomized trial of percutaneous coronary intervention versus bypass surgery in high-risk unstable angina patients. The AWESOME (Veterans Affairs Cooperative Study #385, angina with extremely serious operative mortality evaluation) investigators from the Cooperative Studies Program of the Department of Veterans Affairs. *Control Clin Trials* 1999;20:601-619.
  27. Morrison DA, Sethi G, Sacks J, Henderson WG, Grover F, Sedlis S, Esposito R. Percutaneous coronary intervention versus repeat bypass surgery for patients with medically refractory myocardial ischemia: AWESOME randomized trial and registry experience with post-CABG patients. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1951-1954.
  28. Sedlis SP, Ramanathan KB, Morrison DA, Sethi G, Sacks J, Henderson W. Outcome of percutaneous coronary intervention versus coronary bypass grafting for patients with low left ventricular ejection fractions, unstable angina pectoris, and risk factors for adverse outcomes with bypass (the AWESOME Randomized Trial and Registry). *Am J Cardiol* 2004;94:118-120.
  29. Brener SJ, Lytle BW, Casserly IP, Schneider JP, Topol EJ, Lauer MS. Propensity analysis of long-term survival after surgical or percutaneous revascularization in patients with multi-vessel coronary artery disease and high-risk features. *Circulation* 2004;109:2290-2295.
  30. Hlatky MA, Boothroyd DB, Melsop KA, Brooks MM, Mark DB, Pitt B, Reeder GS, Rogers WJ, Ryan TJ, Whitlow PL, Wiens RD. Medical costs and quality of life 10 to 12 years after randomization to angioplasty or bypass surgery for multi-vessel coronary artery disease. *Circulation* 2004;110:1960-1966.
  31. Ijsselmuiden AJ, Ezechiels J, Westendorp IC, Tijssen JG, Kiemeneij F, Slagboom T, van der Wieken R, Tangelder G, Serruys PW, Laarman G. Complete versus culprit vessel percutaneous coronary intervention in multi-vessel disease: a randomized comparison. *Am Heart J* 2004;148:467-474.
  32. Serruys PW, Unger F, Sousa JE, Jatene A, Bonnier HJ, Schonberger JP, Buller N, Bonser R, van den Brand MJ, van Herwerden LA, Morel MA, van Hout BA. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multi-vessel disease. *N Engl J Med* 2001;344:1117-1124.
  33. Legrand VM, Serruys PW, Unger F, van Hout BA, Vrolix MC, Franssen GM, Nielsen TT, Paulsen PK, Gomes RS, de Queiroz e Melo JM, Neves JP, Lindeboom W, Backx B. Three-year outcome after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multi-vessel disease. *Circulation* 2004;109:1114-1120.
  34. Botman KJ, Pijls NH, Bech JW, Aarnoudse W, Peels K, van Straten B, Penn O, Michels HR, Bonnier H, Koolen JJ. Percutaneous coronary intervention or bypass surgery in multi-vessel disease? A tailored approach based on coronary pressure measurement. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004;63:184-191.
  35. Lopez JJ, Ho KK, Stoler RC, Caputo RP, Carrozza JP, Kuntz RE, Baim DS, Cohen DJ. Percutaneous treatment of protected and unprotected left main coronary stenoses with new devices: immediate angiographic results and intermediate-term follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:345-352.
  36. Kelley MP, Klugherz BD, Hashemi SM, Meneveau NF, Johnston JM, Matthai WH, Banka VS, Herrmann HC, Hirshfeld JW, Kimmel SE, Kolansky DM, Horwitz PA, Schiele F, Bassand JP, Wilensky RL. One-year clinical outcomes of protected and unprotected left main coronary artery stenting. *Eur Heart J* 2003;24:1554-1559.
  37. Arampatzis CA, Lemos PA, Tanabe K, Hoye A, Degertekin M, Saia F, Lee CH, Ruiters A, McFadden E, Sianos G, Smits PC, van der Giessen WJ, de Feijter P, van Domburg R, Serruys PW. Effectiveness of sirolimus-eluting stent for treatment of left main coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003;92:327-329.
  38. de Lezo JS, Medina A, Pan M, Delgado A, Segura J, Pavlovic D, Melian F, Romero M, Burgos L, Hernandez E, Urena I, Herrador J. Rapamycin-eluting stents for the treatment of unprotected left main coronary disease. *Am Heart J* 2004;148:481-485.
  39. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med* 1994;331:489-495.
  40. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1994;331:496-501.
  41. Erbel R, Haude M, Hopp HW, Franzen D, Rupprecht HJ, Heublein B, Fischer K, de Jaegere P, Serruys P, Rutsch W, Probst P. Coronary artery stenting compared with balloon angioplasty for restenosis after initial balloon angioplasty. Restenosis Stent Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:1672-1678.
  42. Versaci F, Gaspardone A, Tomai F, Crea F, Chiariello L, Gioffre PA. A comparison of coronary-artery stenting with angioplasty for isolated stenosis of the proximal left anterior descending coronary artery. *N Engl J Med* 1997;336:817-822.
  43. Serruys PW, van Hout B, Bonnier H, Legrand V, Garcia E, Macaya C, Sousa E, van der Giessen W, Colombo A, Seabra-Gomes R, Kiemeneij F, Ruygrok P, Ormiston J, Emanuelsson H, Fajadet J, Haude M, Klugmann S, Morel MA. Randomised comparison of implantation of heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (Benestent II). *Lancet* 1998;352: 673-681.
  44. Betriu A, Masotti M, Serra A, Alonso J, Fernandez-Aviles F, Gimeno F, Colman T, Zueco J, Delcan JL, Garcia E, Calabuig J. Randomized comparison of coronary stent implantation and balloon angioplasty in the treatment of de novo coronary artery lesions (START): a four-year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1498-1506.
  45. Al Suwaidi J, Berger PB, Holmes DR Jr. Coronary artery stents. *JAMA* 2000;284:1828-1836.

46. Brophy JM, Belisle P, Joseph L. Evidence for use of coronary stents. A hierarchical bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;138: 777-786.
47. Nordmann AJ, Hengstler P, Leimenstoll BM, Harr T, Young J, Bucher HC. Clinical outcomes of stents versus balloon angioplasty in non-acute coronary artery disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2004;25:69-80.
48. Al Suwaidi J, Holmes DR Jr, Salam AM, Lennon R, Berger PB. Impact of coronary artery stents on mortality and nonfatal myocardial infarction: meta-analysis of randomized trials comparing a strategy of routine stenting with that of balloon angioplasty. *Am Heart J* 2004;147:815-822.
49. Moreno R, Fernandez C, Alfonso F, Hernandez R, Perez-Vizcayno MJ, Escaned J, Sabate M, Banuelos C, Angiolillo DJ, Azcona L, Macaya C. Coronary stenting versus balloon angioplasty in small vessels a meta-analysis from 11 randomized studies. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1964-1972.
50. Savage MP, Douglas JS Jr, Fischman DL, Pepine CJ, King SB III, Werner JA, Bailey SR, Overlie PA, Fenton SH, Brinker JA, Leon MB, Goldberg S. Stent placement compared with balloon angioplasty for obstructed coronary bypass grafts. Saphenous Vein De Novo Trial Investigators. *N Engl J Med* 1997;337:740-747.
51. Hanekamp CE, Koolen JJ, Den Heijer P, Schalij MJ, Piek JJ, Bar FW, De Scheerder I, Bonnier HJ, Pijls NH. Randomized study to compare balloon angioplasty and elective stent implantation in venous bypass grafts: the Venestent study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003;60: 452-457.
52. Cutlip DE, Chhabra AG, Baim DS, Chauhan MS, Marulka S, Massaro J, Bakhai A, Cohen DJ, Kuntz RE, Ho KK. Beyond restenosis: five-year clinical outcomes from second-generation coronary stent trials. *Circulation* 2004;110:1226-1230.
53. Versaci F, Gaspardone A, Tomai F, Proietti I, Ghini AS, Altamura L, Ando G, Crea F, Gioffre PA, Chiariello L. A comparison of coronary artery stenting with angioplasty for isolated stenosis of the proximal left anterior descending coronary artery: five year clinical follow up. *Heart* 2004;90:672-675.
54. Mandadi VR, DeVoe MC, Ambrose JA, Prakash AM, Varshneya N, Gould RB, Nguyen TH, Geagea JP, Radojevic JA, Sehhat K, Barua RS. Predictors of troponin elevation after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2004;93:747-750.
55. Ricciardi MJ, Davidson CJ, Gubernikoff G, Beohar N, Eckman LJ, Parker MA, Bonow RO. Troponin I elevation and cardiac events after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2003; 145:522-528.
56. Kini AS, Lee P, Marmur JD, Agarwal A, Duffy ME, Kim MC, Sharma SK. Correlation of postpercutaneous coronary intervention creatine kinase-MB and troponin I elevation in predicting mid-term mortality. *Am J Cardiol* 2004;93:18-23. ESC Guidelines 835
57. Fuchs S, Kornowski R, Mehran R, Lansky AJ, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Clark CE, Stone GW, Leon MB. Prognostic value of cardiac troponin-I levels following catheter-based coronary interventions. *Am J Cardiol* 2000;85:1077-1082.
58. Wu AH, Boden WE, McKay RG. Long-term follow-up of patients with increased cardiac troponin concentrations following percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2002;89: 1300-1302.
59. Natarajan MK, Kreatsoulas C, Velianou JL, Mehta SR, Pericak D, Goodhart DM. Incidence, predictors, and clinical significance of troponin-I elevation without creatine kinase elevation following percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol* 2004;93: 750-753.
60. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, De Feyter PJ, Specchia G, Ruzyllo W. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002;23:1809-1840.
61. Thamyrajah J, De Belder MA. Management of non ST-segment elevation acute coronary syndromes-continuing the search for the bad guys. *Eur Heart J* 2003;24:490-493.
62. Brener SJ, Ellis SG, Schneider J, Apperson-Hansen C, Topol EJ. Abciximab-facilitated percutaneous coronary intervention and long-term survival—a prospective single-centre registry. *Eur Heart J* 2003;24:630-638.
63. McKay RG. "Ischemia-guided" versus "early invasive" strategies in the management of acute coronary syndrome/non-ST-segment elevation myocardial infarction: the interventionalist's perspective. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:965-1025.
64. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, Mautner B, Corbalan R, Radley D, Braunwald E. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000; 284: 835-842.
65. Garcia S, Canoniero M, Peter A, de Marchena E, Ferreira A. Correlation of TIMI risk score with angiographic severity and extent of coronary artery disease in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2004;93:813-816.
66. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, Wilcox RG, Chang WC, Lee KL, Akkerhuis KM, Harrington RA, Deckers JW, Armstrong PW, Lincoff AM, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation* 2000; 101: 2557-2567.
67. Cannon CP. Evidence-based risk stratification to target therapies in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;106:1588-1591.
68. Mukherjee D, Gurm H, Tang WH, Roffi M, Wolski K, Moliterno DJ, Guetta V, Ardissino D, Bode C, Steg G, Lincoff AM, Topol EJ. Outcome of acute myocardial infarction in patients with prior coronary artery bypass grafting treated with combination reduced fibrinolytic therapy and abciximab. *Am J Cardiol* 2002; 90:1198-1203.
69. Wu AH, Parsons L, Every NR, Bates ER. Hospital outcomes in patients presenting with congestive heart failure complicating acute myocardial infarction: a report from the Second National Registry of Myocardial Infarction (NRM1-2). *J Am Coll Cardiol* 2002;40: 1389-1394.
70. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, Hall C, Cannon CP, Braunwald E. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001;345:1014-1021.
71. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Gibson CM, Murphy SA, Rifai N, McCabe C, Antman EM, Cannon CP, Braunwald E. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. *Circulation* 2002;105: 1760-1763.
72. Khot UN, Jia G, Moliterno DJ, Lincoff AM, Khot MB, Harrington RA, Topol EJ. Prognostic importance of physical examination for heart failure in non-ST-elevation acute coronary syndromes: the enduring value of Killip classification. *JAMA* 2003;290:2174-2181.
73. Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, Cohen-Solal A, Aumont MC, Lopez-Sendon J, Budaj A, Goldberg RJ, Klein W, Anderson FA Jr. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation* 2004;109:494-499.
74. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, Fischer GA, Fung AY, Thompson C, Wybenga D, Braunwald E. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996;335: 1342-1349.
75. Okamoto K, Takano M, Sakai S, Ishibashi F, Uemura R, Takano T, Mizuno K. Elevated troponin T levels and lesion characteristics in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2004;109: 465-470.
76. Heesch C, Hamm CW, Goldmann B, Deu A, Langenbrink L, White HD. Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. PRISM Study Investigators. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management. *Lancet* 1999; 354:1757-1762.
77. De Servi S, Cavallini C, Dellavalle A, Santoro GM, Bonizzoni E, Marzocchi A, Politi A, Pesaresi A, Mariani M, Chierchia S. Non STElevation acute coronary syndrome in the elderly: treatment

- strategies and 30-day outcome. *Am Heart J* 2004;147:830-836.
78. Jernberg T, James S, Lindahl B, Johnston N, Stridsberg M, Venge P, Wallentin L. Natriuretic peptides in unstable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2004;25:1486-1493.
  79. Bazzino O, Fuselli JJ, Botto F, Perez De Arenaza D, Bahit C, Dadone J. Relative value of N-terminal probrain natriuretic peptide, TIMI risk score, ACC/AHA prognostic classification and other risk markers in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2004;25:859-866.
  80. Gibson CM, Dumaine RL, Gelfand EV, Murphy SA, Morrow DA, Wiviott SD, Giugliano RP, Cannon CP, Antman EM, Braunwald E. Association of glomerular filtration rate on presentation with subsequent mortality in non-ST segment elevation acute coronary syndrome; observations in 13307 patients in five TIMI trials. *Eur Heart J* 2004;25:1998-2005.
  81. Bach RG, Cannon CP, Weintraub WS, DiBattiste PM, Demopoulos LA, Anderson HV, DeLucca PT, Mahoney EM, Murphy SA, Braunwald E. The effect of routine, early invasive management on outcome for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med* 2004;141:186-195.
  82. Fox KA, Goodman SG, Anderson FA Jr, Granger CB, Moscucci M, Flather MD, Spencer F, Budaj A, Dabbous OH, Gore JM. From guidelines to clinical practice: the impact of hospital and geographical characteristics on temporal trends in the management of acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2003;24:1414-1424.
  83. Bhatt DL, Roe MT, Peterson ED, Li Y, Chen AY, Harrington RA, Greenbaum AB, Berger PB, Cannon CP, Cohen DJ, Gibson CM, Saucedo JF, Kleiman NS, Hochman JS, Boden WE, Brindis RG, Peacock WF, Smith SC Jr, Pollack CV Jr, Gibler WB, Ohman EM. Utilization of early invasive management strategies for high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *JAMA* 2004;292:2096-2104.
  84. TIMI IIIB Investigators. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB Trial. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. *Circulation* 1994;89:1545-1556.
  85. McCullough PA, O'Neill WW, Graham M, Stomel RJ, Rogers F, David S, Farhat A, Kazlauskaitė R, Al-Zagoum M, Grines CL. A prospective randomized trial of triage angiography in acute coronary syndromes ineligible for thrombolytic therapy. Results of the medicine versus angiography in thrombolytic exclusion (MATE) trial. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:596-605.
  86. Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, Blaustein AS, Deedwania PC, Zoble RG, Wexler LF, Kleiger RE, Pepine CJ, Ferry DR, Chow BK, Lavori PW. Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. Veterans Affairs Non Q-Wave Infarction Strategies in Hospital (VANQWISH) Trial Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:1785-1792.
  87. Ottvanger JP, Armstrong P, Barnathan ES, Boersma E, Cooper JS, Ohman EM, James S, Wallentin L, Simoons ML. Association of revascularisation with low mortality in non-ST elevation acute coronary 836 ESC Guidelines syndrome, a report from GUSTO IV ACS. *Eur Heart J* 2004;25:1494-1501.
  88. Michalis LK, Stroumbis CS, Pappas K, Sourla E, Niokou D, Goudevenos JA, Siogas C, Sideris DA. Treatment of refractory unstable angina in geographically isolated areas without cardiac surgery. Invasive versus conservative strategy (TRUCS study). *Eur Heart J* 2000; 21:1954-1959.
  89. Spacek R, Widimsky P, Straka Z, Jiresova E, Dvorak J, Polasek R, Karel I, Jirmar R, Lisa L, Budesinsky T, Malek F, Stanka P. Value of first day angiography/angioplasty in evolving Non-ST segment elevation myocardial infarction: an open multicentre randomized trial. The VINO Study. *Eur Heart J* 2002;23:230-238.
  90. The FRISC II Investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. *Lancet* 1999;354:708-715.
  91. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, Neumann FJ, Robertson DH, DeLucca PT, DiBattiste PM, Gibson CM, Braunwald E. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001;344:1879-1887.
  92. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA, Shaw TR, Wheatley DJ, Pocock SJ. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. Randomized Intervention Trial of unstable Angina. *Lancet* 2002;360:743-751.
  93. Clayton TC, Pocock SJ, Henderson RA, Poole-Wilson PA, Shaw TR, Knight R, Fox KA. Do men benefit more than women from an interventional strategy in patients with unstable angina or non ST elevation myocardial infarction? The impact of gender in the RITA 3 trial. *Eur Heart J* 2004;25:1641-1650.
  94. Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, Mehilli J, Bollwein H, Bestehorn HP, Schmitt C, Seyfarth M, Dirschinger J, Schömig A. Evaluation of prolonged anti-thrombotic pre-treatment ("coolingoff" strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290: 1593-1599.
  95. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, Julian D, Lengyel M, Neumann FJ, Ruzyllo W, Thygesen C, Underwood SR, Vahanian A, Verheugt FW, Wijns W. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with STsegment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003;24:28-66.
  96. Anderson HV, Shaw RE, Brindis RG, Hewitt K, Krone RJ, Block PC, McKay CR, Weintraub WS. A contemporary overview of percutaneous coronary interventions. The American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry (ACC-NCDR). *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1096-1103.
  97. Vakili BA, Kaplan R, Brown DL. Volume-outcome relation for physicians and hospitals performing angioplasty for acute myocardial infarction in New York state. *Circulation* 2001; 104:2171-2176.
  98. Zijlstra F. Does it matter where you go with an acute myocardial infarction? *Eur Heart J* 2001;22:1764-1766.
  99. Canto JG, Every NR, Magid DJ, Rogers WJ, Malmgren JA, Frederick PD, French WJ, Tiefenbrunn AJ, Misra VK, Kiefe CI, Barron HV. The volume of primary angioplasty procedures and survival after acute myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:1573-1580.
  100. Thiemann DR, Coresh J, Oetgen WJ, Powe NR. The association between hospital volume and survival after acute myocardial infarction in elderly patients. *N Engl J Med* 1999;340:1640-1648.
  101. Zahn R, Schiele R, Schneider S, Gitt AK, Wienbergen H, Seidl K, Bossaller C, Buttner HJ, Gottwik M, Altmann E, Rosahl W, Senges J. Decreasing hospital mortality between 1994 and 1998 in patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty but not in patients treated with intravenous thrombolysis. Results from the pooled data of the Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction (MITRA) Registry and the Myocardial Infarction Registry (MIR). *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2064-2071.
  102. Chen EW, Canto JG, Parsons LS, Peterson ED, Littrell KA, Every NR, Gibson CM, Hochman JS, Ohman EM, Cheeks M, Barron HV. Relation between hospital intra-aortic balloon counterpulsation volume and mortality in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Circulation* 2003;108:951-957.
  103. Epstein AJ, Rathore SS, Volpp KG, Krumholz HM. Hospital percutaneous coronary intervention volume and patient mortality, 1998 to 2000: does the evidence support current procedure volume minimums? *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1755-1762.
  104. Magid DJ, Calonge BN, Rumsfeld JS, Canto JG, Frederick PD, Every NR, Barron HV. Relation between hospital primary angioplasty volume and mortality for patients with acute MI treated with primary angioplasty vs thrombolytic therapy. *JAMA* 2000;284:

- 3131-3138.
105. Corpus RA, House JA, Marso SP, Grantham JA, Huber KC Jr, Laster SB, Johnson WL, Daniels WC, Barth CW, Giorgi LV, Rutherford BD. Multivessel percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease and acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2004;148:493-500.
  106. Mehta RH, Montoye CK, Gallogly M, Baker P, Blount A, Faul J, Roychoudhury C, Borzak S, Fox S, Franklin M, Freundl M, Kline-Rogers E, LaLonde T, Orza M, Parrish R, Satwicz M, Smith MJ, Sobotka P, Winston S, Riba AA, Eagle KA. Improving quality of care for acute myocardial infarction: The Guidelines Applied in Practice (GAP) Initiative. *JAMA* 2002;287:1269-1276.
  107. Henriques JP, Haasdijk AP, Zijlstra F. Outcome of primary angioplasty for acute myocardial infarction during routine duty hours versus during off-hours. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2138-2142.
  108. Sadeghi HM, Grines CL, Chandra HR, Mehran R, Fahy M, Cox DA, Garcia E, Tcheng JE, Griffin JJ, Stuckey TD, Lansky AJ, O'Neill WW, Stone GW. Magnitude and impact of treatment delays on weeknights and weekends in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction (the CADILLAC trial). *Am J Cardiol* 2004;94:637-640.
  109. Rentrop P, Blanke H, Wiegand V, Karsch KR. Wiedereröffnung verschlossener Kranzgefäße im akuten Infarkt mit Hilfe von Kathetern. Transluminale Rekanalisation. *Dtsch Med Wochenschr* 1979;104:1401-1405.
  110. Grüntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet* 1978;1:263.
  111. Tamis-Holland JE, Palazzo A, Stebbins AL, Slater JN, Boland J, Ellis SG, Hochman JS. Benefits of direct angioplasty for women and men with acute myocardial infarction: results of the Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries in Acute Coronary Syndromes Angioplasty (GUSTO II-B) Angioplasty Substudy. *Am Heart J* 2004;147:133-139.
  112. Goldenberg I, Matetzky S, Halkin A, Roth A, Di Segni E, Freimark D, Elian D, Agranat O, Har Zahav Y, Guetta V, Hod H. Primary angioplasty with routine stenting compared with thrombolytic therapy in elderly patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2003;145:862-867.
  113. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361:13-20.
  114. Zijlstra F, Hoorntje JC, de Boer MJ, Reiffers S, Miedema K, Ottervanger JP, van 'T Hof AWJ, Suryapranata H. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999;341:1413-1419.
  115. Nunn CM, O'Neill WW, Rothbaum D, Stone GW, O'Keefe J, Overlie P, Donohue B, Grines L, Browne KF, Vlietstra RE, Catlin T, Grines CL. Long-term outcome after primary angioplasty: report from the primary angioplasty in myocardial infarction (PAMI-I) trial. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:640-646.
  116. Grines CL, Serruys P, O'Neill WW. Fibrinolytic therapy: is it a treatment of the past? *Circulation* 2003;107:2538-2542.
  117. Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, Stone GW, O'Keefe J, Overlie P, Donohue B, Chelliah N, Timmis GC et al. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med* 1993;328:673-679.
  118. The GUSTO IIb investigators. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO ESC Guidelines 837 IIb) Angioplasty Substudy Investigators. *N Engl J Med* 1997;336: 1621-1628.
  119. Aversano T, Aversano LT, Passamani E, Knatterud GL, Terrin ML, Williams DO, Forman SA. Thrombolytic therapy vs primary percutaneous coronary intervention for myocardial infarction in patients presenting to hospitals without on-site cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:1943-1951.
  120. Widimsky P, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, Bednar F, Suryapranata H. Multicentre randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs immediate thrombolysis vs combined strategy for patients with acute myocardial infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory. The PRAGUE study. *Eur Heart J* 2000;21:823-831.
  121. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, Branny M, St'asek J, Formanek P. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial—PRAGUE-2. *Eur Heart J* 2003;24:94-104.
  122. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thayssen P, Abildgaard U, Pedersen F, Madsen JK, Grande P, Villadsen AB, Krusell LR, Haghfelt T, Lomholt P, Husted SE, Vigholt E, Kjaergard HK, Mortensen LS. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349:733-742.
  123. Cragg DR, Friedman HZ, Bonema JD, Jaiyesimi IA, Ramos RG, Timmis GC, O'Neill WW, Schreiber TL. Outcome of patients with acute myocardial infarction who are ineligible for thrombolytic therapy. *Ann Intern Med* 1991;115:173-177.
  124. Brodie BR, Weintraub RA, Stuckey TD, LeBauer EJ, Katz JD, Kelly TA, Hansen CJ. Outcomes of direct coronary angioplasty for acute myocardial infarction in candidates and non-candidates for thrombolytic therapy. *Am J Cardiol* 1991;67:7-12.
  125. Zijlstra F, van't Hof AW, Liem AL, Hoorntje JC, Suryapranata H, de Boer MJ. Transferring patients for primary angioplasty: a retrospective analysis of 104 selected high risk patients with acute myocardial infarction. *Heart* 1997;78:333-336.
  126. Vermeer F, Oude Ophuis AJ, vd Berg EJ, Brunninkhuis LG, Werter CJ, Boehmer AG, Lousberg AH, Dassen WR, Bar FW. Prospective randomised comparison between thrombolysis, rescue PTCA, and primary PTCA in patients with extensive myocardial infarction admitted to a hospital without PTCA facilities: a safety and feasibility study. *Heart* 1999;82:426-431.
  127. Grines CL, Westerhausen DR Jr, Grines LL, Hanlon JT, Logemann TL, Niemela M, Weaver WD, Graham M, Boura J, O'Neill WW, Balestrini C. A randomized trial of transfer for primary angioplasty versus on-site thrombolysis in patients with high-risk myocardial infarction: the Air Primary Angioplasty in Myocardial Infarction study. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1713-1719. 128. Schömig A, Ndrepepa G, Mehilli J, Schwaiger M, Schühlen H, Nekolla S, Pache J, Martinoff S, Bollwein H, Kastrati A. Therapy-dependent influence of time-to-treatment interval on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction treated with coronary artery stenting or thrombolysis. *Circulation* 2003;108:1084-1088.
  129. Zahn R, Schiele R, Gitt AK, Schneider S, Seidl K, Voigtlander T, Gottwik M, Altmann E, Gieseler U, Rosahl W, Wagner S, Senges J. Impact of prehospital delay on mortality in patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty and intravenous thrombolysis. *Am Heart J* 2001;142:105-111.
  130. Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, Steg G, McFadden EP, Dubien PY, Cattani S, Boullenger E, Machecourt J, Lacroute JM, Cassagnes J, Dissait F, Touboul P. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet* 2002;360:825-829.
  131. Danchin N, Blanchard D, Steg PG, Sauval P, Hanania G, Goldstein P, Cambou JP, Gueret P, Vaur L, Boutalbi Y, Genes N, Lablanche JM. Impact of prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction on 1-year outcome: results from the French Nationwide USIC 2000 Registry. *Circulation* 2004;110:1909-1915.
  132. Zijlstra F, Patel A, Jones M, Grines CL, Ellis S, Garcia E, Grinfeld L, Gibbons RJ, Ribeiro EE, Ribichini F, Granger C, Akhras F, Weaver WD, Simes RJ, for the PCAT collaboration. Clinical characteristics and outcome of patients with early (2-4 h), intermediate (2-4 h) and late (4 h) presentation treated by primary coronary angioplasty or thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2002;23:550-557.
  133. Bertrand ME, McFadden EP. Late is perhaps not too late for primary PCI in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2002;23:1146-1148.
  134. Dalby M, Bouzamondo A, Lechat P, Montalescot G. Transfer for primary angioplasty versus immediate thrombolysis in acute myocardial

- infarction: a meta-analysis. *Circulation* 2003;108: 1809-1814.
135. Zijlstra F. Angioplasty vs thrombolysis for acute myocardial infarction: a quantitative overview of the effects of interhospital transportation. *Eur Heart J* 2003;24:21-23.
  136. Wharton TP, Grines LL, Turco MA, Johnston JD, Souther J, Lew DC, Shaikh AZ, Bilnoski W, Singhi SK, Atay AE, Sinclair N, Shaddinger DE, Barsamian M, Graham M, Boura J, Grines C. Primary angioplasty in acute myocardial infarction at hospitals with no surgery on site (The PAMI-No SOS Study) versus transfer to surgical centres for primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1943-1950.
  137. Wennberg DE, Lucas FL, Siewers AE, Kellett MA, Malenka DJ. Outcomes of percutaneous coronary interventions performed at centres without and with onsite coronary artery bypass graft surgery. *JAMA* 2004;292:1961-1968.
  138. Loubeyre C, Morice MC, Lefevre T, Piechaut JF, Louvard Y, Dumas P. A randomized comparison of direct stenting with conventional stent implantation in selected patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:15-21.
  139. Suryapranata H, van't Hof AW, Hoorntje JC, de Boer MJ, Zijlstra F. Randomized comparison of coronary stenting with balloon angioplasty in selected patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:2502-2505.
  140. Grines CL, Cox DA, Stone GW, Garcia E, Mattos LA, Giambartolomei A, Brodie BR, Madonna O, Eijgelshoven M, Lansky AJ, O'Neill WW, Morice MC. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med* 1999;341: 1949-1956.
  141. Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tchong JE, Griffin JJ, Guagliumi G, Stuckey T, Turco M, Carroll JD, Rutherford BD, Lansky AJ, for the CADILLAC investigators. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;346:957-966.
  142. Herrmann HC, Moliterno DJ, Ohman EM, Stebbins AL, Bode C, Betriu A, Forycki F, Miklin JS, Bachinsky WB, Lincoff AM, Califf RM, Topol EJ. Facilitation of early percutaneous coronary intervention after reteplase with or without abciximab in acute myocardial infarction: results from the SPEED (GUSTO-4 Pilot) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1489-1496.
  143. Ross AM, Coyne KS, Reiner JS, Greenhouse SW, Fink C, Frey A, Moreyra E, Traboulsi M, Racine N, Riba AL, Thompson MA, Rohrbeck S, Lundergan CF. A randomized trial comparing primary angioplasty with a strategy of short-acting thrombolysis and immediate planned rescue angioplasty in acute myocardial infarction: the PACT trial. PACT investigators. Plasminogen-activator Angioplasty Compatibility Trial. *J Am Coll Cardiol* 1999;34: 1954-1962.
  144. Kastrati A, Mehilli J, Schlotterbeck K, Dotzer F, Dirschinger J, Schmitt C, Nekolla SG, Seyfarth M, Martinoff S, Markwardt C, Clermont G, Gerbig HW, Leiss J, Schwaiger M, Schömig A. Early administration of reteplase plus abciximab vs abciximab alone in patients with acute myocardial infarction referred for percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:947-954.
  145. The GUSTO V Investigators. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. *Lancet* 2001;357:1905-1914.
  146. Ellis SG, Armstrong P, Betriu A, Brodie B, Herrmann H, Montalescot G, Neumann FJ, Smith JJ, Topol E. Facilitated percutaneous coronary intervention versus primary percutaneous coronary intervention: design and rationale of the Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events (FINESSE) trial. *Am Heart J* 2004;147:E16.
  147. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, Ecollan P, Elhadad S, Villain P, Boulenc JM, Morice MC, Maillard L, Pansieri M, Choussat R, Pinton P, for the ADMIRAL investigators. Platelet glycoprotein 838 ESC Guidelines IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;344:1895-1903.
  148. Van't Hof AW, Ernst N, De Boer MJ, De Winter R, Boersma E, Bunt T, Petronio S, Marcel Gosselink AT, Jap W, Hollak F, Hoorntje JC, Suryapranata H, Dambrink JH, Zijlstra F. Facilitation of primary coronary angioplasty by early start of a glycoprotein 2b/3a inhibitor: results of the ongoing tirofiban in myocardial infarction evaluation (On-TIME) trial. *Eur Heart J* 2004;25:837-846.
  149. Lee DP, Herity NA, Hiatt BL, Fearon WF, Rezaee M, Carter AJ, Huston M, Schreiber D, DiBattiste PM, Yeung AC. Adjunctive platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition with tirofiban before primary angioplasty improves angiographic outcomes: results of the Tirofiban Given in the Emergency Room before Primary Angioplasty (TIGER-PA) pilot trial. *Circulation* 2003;107:1497-1501.
  150. Gyöngyösi M, Domanovits H, Benzer W, Haugk M, Heinisch B, Sodeck G, Hodl R, Gaul G, Bonner G, Wojta J, Laggner A, Glogar D, Huber K. Use of abciximab prior to primary angioplasty in STEMI results in early recanalization of the infarct-related artery and improved myocardial tissue reperfusion—results of the Austrian multi-centre randomized ReoPro-BRIDGING Study. *Eur Heart J* 2004;25:2125-2133.
  151. Montalescot G, Borentain M, Payot L, Collet JP, Thomas D. Early vs late administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in primary percutaneous coronary intervention of acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2004;292:362-366.
  152. Ellis SG, da Silva ER, Heyndrickx G, Talley JD, Cernigliaro C, Steg G, Spaulding C, Nobuyoshi M, Erbel R, Vassanelli C et al. Randomized comparison of rescue angioplasty with conservative management of patients with early failure of thrombolysis for acute anterior myocardial infarction. *Circulation* 1994;90:2280-2284.
  153. Ellis SG, Da Silva ER, Spaulding CM, Nobuyoshi M, Weiner B, Talley JD. Review of immediate angioplasty after fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: insights from the RESCUE I, RESCUE II, and other contemporary clinical experiences. *Am Heart J* 2000;139:1046-1053.
  154. Sutton AG, Campbell PG, Graham R, Price DJ, Gray JC, Grech ED, Hall JA, Harcombe AA, Wright RA, Smith RH, Murphy JJ, Shyam-Sundar A, Stewart MJ, Davies A, Linker NJ, de Belder MA. A randomized trial of rescue angioplasty versus a conservative approach for failed fibrinolysis in ST-segment elevation myocardial infarction: the Middlesbrough Early Revascularization to Limit Infarction (MERLIN) trial. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:287-296.
  155. Grines CL, O'Neill WW. Rescue angioplasty: does the concept need to be rescued? *J Am Coll Cardiol* 2004;44:297-299.
  156. Gershlick AH, Hughes S, Abrams K, Stevens S, Uren N, De Belder M, Davis J, Pitt M, Alamgir F, Banning A, Baumbach A, Shiu MF, Schofield P, Dawkins K, Henderson R, Oldroyd K, Stephens-Lloyd A, Wilcox RG. Rescue angioplasty following failed thrombolysis: the REACT Trial. 2005 (in press).
  157. Schömig A, Ndrepepa G, Mehilli J, Dirschinger J, Nekolla SG, Schmitt C, Martinoff S, Seyfarth M, Schwaiger M, Kastrati A. A randomized trial of coronary stenting versus balloon angioplasty as a rescue intervention after failed thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2073-2079.
  158. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, Buller CE, Jacobs AK, Slater JN, Col J, McKinlay SM, Lejemtel TH. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med* 1999;341:625-634.
  159. Fincke R, Hochman JS, Lowe AM, Menon V, Slater JN, Webb JG, Lejemtel TH, Cotter G. Cardiac power is the strongest hemodynamic correlate of mortality in cardiogenic shock: a report from the SHOCK trial registry. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:340-348.
  160. Urban P, Stauffer JC, Bleed D, Khatchatrian N, Amann W, Bertel O, van den Brand M, Danchin N, Kaufmann U, Meier B, Machecourt J, Pfisterer M. A randomized evaluation of early revascularization to treat shock complicating acute myocardial infarction. The (Swiss) Multicentre Trial of Angioplasty for Shock-(S)MASH. *Eur Heart J* 1999;20:1030-1038.
  161. Webb JG, Lowe AM, Sanborn TA, White HD, Sleeper LA, Carere RG, Buller CE, Wong SC, Boland J, Dzavik V, Porway M, Pate G,

- Bergman G, Hochman JS. Percutaneous coronary intervention for cardiogenic shock in the SHOCK trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1380-1386.
162. Urban PM, Freedman RJ, Ohman EM, Stone GW, Christenson JT, Cohen M, Miller MF, Joseph DL, Bynum DZ, Ferguson JJ, III. In hospital mortality associated with the use of intra-aortic balloon counterpulsation. *Am J Cardiol* 2004;94:181-185.
  163. Jacobs AK, French JK, Col J, Sleeper LA, Slater JN, Carnendran L, Boland J, Jiang X, LeJemtel T, Hochman JS. Cardiogenic shock with non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report from the SHOCK Trial Registry. Should we emergently revascularize Occluded coronaries for Cardiogenic shock? *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1091-1096.
  164. Zeymer U, Vogt A, Zahn R, Weber MA, Tebbe U, Gottwik M, Bonzel T, Senges J, Neuhaus KL. Predictors of in-hospital mortality in 1333 patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock treated with primary percutaneous coronary intervention (PCI): Results of the primary PCI registry of the Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte (ALKK). *Eur Heart J* 2004;25:322-328.
  165. Prasad A, Lennon RJ, Rihal CS, Berger PB, Holmes DR Jr. Outcomes of elderly patients with cardiogenic shock treated with early percutaneous revascularization. *Am Heart J* 2004;147:1066-1070.
  166. Fang J, Alderman MH. Revascularization among patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock and impact of American College of Cardiology/American Heart Association guidelines. *Am J Cardiol* 2004;94:1281-1285.
  167. Zeymer U, Uebis R, Vogt A, Glunz HG, Vöhringer HF, Harmjanz D, Neuhaus KL. Randomized comparison of percutaneous transluminal coronary angioplasty and medical therapy in stable survivors of acute myocardial infarction with single vessel disease: a study of the Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte. *Circulation* 2003;108:1324-1328.
  168. Gupta M, Chang WC, Van de Werf F, Granger CB, Midodji W, Barbash G, Pehrsen K, Oto A, Toutouzas P, Jansky P, Armstrong PW. International differences in in-hospital revascularization and outcomes following acute myocardial infarction: a multilevel analysis of patients in ASSENT-2. *Eur Heart J* 2003;24:1640-1650.
  169. Gibson CM, Karha J, Murphy SA, James D, Morrow DA, Cannon CP, Giugliano RP, Antman EM, Braunwald E. Early and long-term clinical outcomes associated with re-infarction following fibrinolytic administration in the Thrombolysis in Myocardial Infarction trials. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:7-16.
  170. Stenestrand U, Wallentin L. Early revascularisation and 1-year survival in 14-day survivors of acute myocardial infarction: a prospective cohort study. *Lancet* 2002;359:1805-1811.
  171. Kaul P, Armstrong PW, Chang WC, Naylor CD, Granger CB, Lee KL, Peterson ED, Califf RM, Topol EJ, Mark DB. Long-term mortality of patients with acute myocardial infarction in the United States and Canada: comparison of patients enrolled in Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO) I. *Circulation* 2004;110:1754-1760.
  172. Scheller B, Hennen B, Hammer B, Walle J, Hofer C, Hilpert V, Winter H, Nickenig G, Böhm M. Beneficial effects of immediate stenting after thrombolysis in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:634-641.
  173. Fernandez-Aviles F, Alonso JJ, Castro-Beiras A, Vazquez N, Blanco J, Alonso-Briales J, Lopez-Mesa J, Fernandez-Vazquez F, Calvo I, Martinez-Elbal L, San Roman JA, Ramos B. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST segment elevation (GRACIA-1): a randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:1045-1053.
  174. Le May MR, Wells GA, Labinaz M, Davies RF, Turek M, Leddy D, Maloney J, Mc Kibbin T, Quinn B, Beanlands RS, Glover C, Marquis JF, O'Brien ER, Williams WL, Higginson LA. Combined Angioplasty and Pharmacological Intervention versus Thrombolysis Alone in Acute Myocardial Infarction (CAPITAL AMI), 2005 (in press).
  175. Thiele H, Engelman L, Elsner K, Kappl MJ, Storch WH, Rahimi K, Hartmann A, Pfeiffer D, Kneissl GD, Schneider D, Möller T, Heberling HJ, Weise I, Schuler G. Comparison of Prehospital Fibrinolytic/Abciximab Therapy with Prehospital Initiated Facilitated Percutaneous Coronary Intervention in Acute Myocardial Infarction. 2005 (in press).
  176. Verheugt FW. Lyse now, stent later: the grace of GRACIA. *Lancet* 2004;364:1014-1015. ESC Guidelines 839
  177. Madsen JK, Grande P, Saunamaki K, Thayssen P, Kassis E, Eriksen U, Rasmussen K, Haunso S, Nielsen TT, Haghfelt T, Fritz-Hansen P, Hjelms E, Paulsen PK, Alstrup P, Arendrup H, Niebuhr-Jorgensen U, Andersen LI. Danish multicentre randomized study of invasive versus conservative treatment in patients with inducible ischemia after thrombolysis in acute myocardial infarction (DANAMI). DANish trial in Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 1997;96:748-755.
  178. Sheehan FH, Braunwald E, Canner P, Dodge HT, Gore J, Van Natta P, Passamani ER, Williams DO, Zaret B. The effect of intravenous thrombolytic therapy on left ventricular function: a report on tissue-type plasminogen activator and streptokinase from the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI Phase I) trial. *Circulation* 1987;75:817-829.
  179. Yousef ZR, Redwood SR, Bucknall CA, Sulke AN, Marber MS. Late intervention after anterior myocardial infarction: effects on left ventricular size, function, quality of life, and exercise tolerance: results of the Open Artery Trial (TOAT Study). *J Am Coll Cardiol* 2002;40:869-876.
  180. Steg PG, Thuire C, Himbert D, Carrier D, Champagne S, Coisne D, Khalife K, Cazaux P, Logeart D, Slama M, Spaulding C, Cohen A, Tirouvanziam A, Montely J, Rodriguez R, Garbarz E, Wijns W, Durand-Zaleski I, Porcher R, L. B, Chevret S, Chastang C. DECOPI (DEsobstruction COronaire en Post-Infarctus): a randomized multicentre trial of occluded artery angioplasty after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2004;25:2187-2194.
  181. Yousef ZR, Marber MS. The open artery hypothesis: potential mechanisms of action. *Prog Cardiovasc Dis* 2000;42:419-438.
  182. De Luca G, van't Hof AW, de Boer MJ, Ottervanger JP, Hoorntje JC, Gosselink AT, Dambrink JH, Zijlstra F, Suryapranata H. Time to treatment significantly affects the extent of ST-segment resolution and myocardial blush in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *Eur Heart J* 2004;25:1009-1013.
  183. De Luca G, Suryapranata H, Zijlstra F, van't Hof AW, Hoorntje JC, Gosselink AT, Dambrink JH, de Boer MJ. Symptom-onset-to-balloon time and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:991-997.
  184. De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, Antman EM. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts. *Circulation* 2004;109:1223-1225.
  185. Gibson CM, Murphy SA, Kirtane AJ, Giugliano RP, Cannon CP, Antman EM, Braunwald E. Association of duration of symptoms at presentation with angiographic and clinical outcomes after fibrinolytic therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:980-987.
  186. Nallamothu BK, Antman EM, Bates ER. Primary percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: does the choice of fibrinolytic agent impact on the importance of time-to-treatment? *Am J Cardiol* 2004;94:772-774.
  187. Ozdemir M, Cemri M, Yalcin R, Cengel A. Use of intracoronary adenosine for the management of slow-no-reflow phenomenon during percutaneous interventions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001;54:267-268.
  188. Hillegeass WB, Dean NA, Liao L, Rhinehart RG, Myers PR. Treatment of no-reflow and impaired flow with the nitric oxide donor nitroprusside following percutaneous coronary interventions: initial human clinical experience. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1335-1343.
  189. Wang HJ, Lo PH, Lin JJ, Lee H, Hung JS. Treatment of slow/no-reflow phenomenon with intracoronary nitroprusside injection in primary coronary intervention for acute myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004;63:171-176.

190. Barcin C, Denktas AE, Lennon RJ, Hammes L, Higano ST, Holmes DR Jr, Garratt KN, Lerman A. Comparison of combination therapy of adenosine and nitroprusside with adenosine alone in the treatment of angiographic no-reflow phenomenon. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004;61:484-491.
191. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, Bode C, De Catarina R, Charbonier B, Fitzgerald D, Hirsh J, Husted S, Kvasnicka J, Montalescot G, Rodriguez LAG, Verheugt F, Vermuyen J, Wallentin L. Expert Consensus Document on the Use of Antiplatelet Agents. The Task Force on the Use of Antiplatelet Agents in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:1-16.
192. The Anti-thrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative metaanalysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
193. Savage MP, Goldberg S, Bove AA, Deutsch E, Vetrovec G, Macdonald RG, Bass T, Margolis JR, Whitworth HB, Taussig A. Effect of thromboxane A2 blockade on clinical outcome and restenosis after successful coronary angioplasty. Multi-Hospital Eastern Atlantic Restenosis Trial (M-HEART II). *Circulation* 1995; 92:3194-3200.
194. The ISIS-2 Investigators. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988; 2:349-360.
195. Bhatt DL. Aspirin resistance: more than just a laboratory curiosity. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1127-1129.
196. Hall P, Nakamura S, Maiello L, Itoh A, Blengino S, Martini G, Ferraro M, Colombo A. A randomized comparison of combined ticlopidine and aspirin therapy versus aspirin therapy alone after successful intravascular ultrasound-guided stent implantation. *Circulation* 1996;93:215-222.
197. Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schühlen H, Blasini R, Hadamitzky M, Walter H, Zitzmann-Roth EM, Richardt G, Alt E, Schmitt C, Ulm K. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996;334:1084-1089.
198. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, Giambartolomei A, Diver DJ, Lasorda DM, Williams DO, Pocock SJ, Kuntz RE. A clinical trial comparing three anti-thrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;339:1665-1671.
199. Bertrand ME, Legrand V, Boland J, Fleck E, Bonnier J, Emmanuelsen H, Vrolix M, Missault L, Chierchia S, Casaccia M, Niccoli L, Oto A, White C, Webb-Peploe M, Van Belle E, McFadden EP. Randomized multicentre comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The full anticoagulation versus aspirin and ticlopidine (FANTASTIC) study. *Circulation* 1998;98:1597-1603.
200. Urban P, Macaya C, Rupprecht HJ, Kiemeneij F, Emanuelsson H, Fontanelli A, Pieper M, Wesseling T, Sagnard L. Randomized evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in high-risk patients: the multicentre aspirin and ticlopidine trial after intracoronary stenting (MATTIS). *Circulation* 1998;98:2126-2132.
201. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH, Investigators FT. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation* 2000;102:624-629.
202. Taniuchi M, Kurz HI, Lasala JM. Randomized comparison of ticlopidine and clopidogrel after intracoronary stent implantation in a broad patient population. *Circulation* 2001;104:539-543.
203. Müller C, Büttner HJ, Petersen J, Roskamm H. A randomized comparison of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after the placement of coronary-artery stents. *Circulation* 2000;101:590-593.
204. Calver AL, Blows LJ, Harmer S, Dawkins KD, Gray HH, Morgan JH, Simpson IA. Clopidogrel for prevention of major cardiac events after coronary stent implantation: 30-day and 6-month results in patients with smaller stents. *Am Heart J* 2000;140:483-491.
205. Moussa I, Oetgen M, Roubin G, Colombo A, Wang X, Iyer S, Maida R, Collins M, Kreps E, Moses JW. Effectiveness of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin in preventing stent thrombosis after coronary stent implantation. *Circulation* 1999;99:2364-2366.
206. Berger PB. Clopidogrel instead of ticlopidine after coronary stent placement: is the switch justified? *Am Heart J* 2000;140:354-358.
207. Bhatt DL, Bertrand ME, Berger PB, L'Allier PL, Moussa I, Moses JW, Dangas G, Taniuchi M, Lasala JM, Holmes DR, Ellis SG, Topol EJ. Meta-analysis of randomized and registry comparisons of ticlopidine with clopidogrel after stenting. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:9-14.
208. Berger PB, Bell MR, Rihal CS, Ting H, Barsness G, Garratt K, Bellot V, Mathew V, Melby S, Hammes L, Grill D, Holmes DR Jr. Clopidogrel 840 ESC Guidelines versus ticlopidine after intracoronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1891-1894.
209. Mishkel GJ, Aguirre FV, Ligon RW, Rocha-Singh KJ, Lucore CL. Clopidogrel as adjunctive antiplatelet therapy during coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1884-1890.
210. Vivekananthan DP, Bhatt DL, Chew DP, Zidar FJ, Chan AW, Moliterno DJ, Ellis SG, Topol EJ. Effect of clopidogrel pre-treatment on periprocedural rise in C-reactive protein after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2004;94:358-360.
211. Lepäntalo A, Virtanen KS, Heikkilä J, Wartiovaara U, Lassila R. Limited early antiplatelet effect of 300 mg clopidogrel in patients with aspirin therapy undergoing percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 2004;25:476-483.
212. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, III, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2411-2420.
213. Chan AW, Moliterno DJ, Berger PB, Stone GW, DiBattiste PM, Yakubov SL, Sapp SK, Wolski K, Bhatt DL, Topol EJ. Triple antiplatelet therapy during percutaneous coronary intervention is associated with improved outcomes including one-year survival: results from the Do Tirofiban and ReoPro Give Similar Efficacy Outcome Trial (TARGET). *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1188-1195.
214. Kastrati A, von Beckerath N, Jost A, Pogatsa-Murray G, Gorchakova O, Schömig A. Loading with 600 mg clopidogrel in patients with coronary artery disease with and without chronic clopidogrel therapy. *Circulation* 2004;110:1916-1919.
215. Kastrati A, Mehilli J, Schühlen H, Dirschinger J, Dotzer F, ten Berg JM, Neumann FJ, Bollwein H, Volmer C, Gawaz M, Berger PB, Schömig A. A clinical trial of abciximab in elective percutaneous coronary intervention after pre-treatment with clopidogrel. *N Engl J Med* 2004;350:232-238.
216. Kandzari DE, berger PB, Kastrati A, Steinhubl S, Mehilli J, Dotzer F, ten Berg JM, Neumann FJ, Bollwein H, Dirschinger J, Schömig A. Influence of Treatment Duration With a 600-mg Dose of Clopidogrel Before Percutaneous Coronary Revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2133-2136.
217. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
218. Berger PB, Steinhubl S. Clinical implications of percutaneous coronary intervention-clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events (PCI-CURE) study: a US perspective. *Circulation* 2002;106:2284-2287.
219. Fox KA, Mehta SR, Peters R, Zhao F, Lakkis N, Gersh BJ, Yusuf S. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 2004;110:1202-1208.
220. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, Zhao F, Lewis BS, Kopecky SL, Diaz R, Commerford PJ, Valentin V, Yusuf S. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel



- in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation* 2003;108:1682-1687.
221. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, Jones RH, Kereiakes D, Kupersmith J, Levin TN, Pepine CJ, Schaeffer JW, Smith EE, III, Steward DE, Theroux P, Gibbons RJ, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Smith SC Jr. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction—2002: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *Circulation* 2002;106:1893-1900.
  222. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, Malmborg K, Rupprecht H, Zhao F, Chrolavicius S, Copland I, Fox KA. Effects of pre-treatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-533.
  223. Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, Neer CJ, Horowitz K, Hopp AS, Tait AR, Carville DG, Guyer KE, Bates ER. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug drug interaction. *Circulation* 2003;107:32-37.
  224. Saw J, Steinhubl SR, Berger PB, Kereiakes DJ, Serebruanu VL, Brennan D, Topol EJ. Lack of adverse clopidogrel-atorvastatin clinical interaction from secondary analysis of a randomized, placebo-controlled clopidogrel trial. *Circulation* 2003;108:921-924.
  225. Müller I, Besta F, Schulz C, Massberg S, Schömig A, Gawaz M. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. *Thromb Haemost* 2003;89:783-787.
  226. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, Shechter M, Bienart R, Goldenberg I, Novikov I, Pres H, Savion N, Varon D, Hod H. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004;109:3171-3175.
  227. Kaluski E, Krakover R, Cotter G, Hendler A, Zyssman I, Milovanov O, Blatt A, Zimmerman E, Goldstein E, Nahman V, Vered Z. Minimal heparinization in coronary angioplasty—how much heparin is really warranted? *Am J Cardiol* 2000;85:953-956.
  228. Oler A, Whooley MA, Oler J, Grady D. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis. *JAMA* 1996;276:811-815.
  229. Theroux P, Ouimet H, McCans J, Latour JG, Joly P, Levy G, Pelletier E, Juneau M, Stasiak J, deGuise P et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988;319:1105-1111.
  230. Cohen M. The role of low-molecular-weight heparin in the management of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:555-615.
  231. Klein W, Buchwald A, Hillis SE, Monrad S, Sanz G, Turpie AG, van der Meer J, Olaisson E, Undeland S, Ludwig K. Comparison of lowmolecular-weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease. Fragmin in unstable coronary artery disease study (FRIC). *Circulation* 1997;96:61-68.
  232. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, Turpie AG, Bernink PJ, Salein D, Bayes De Luna A, Fox K, Lablanche JM, Radley D, Premmereur J, Braunwald E. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation* 1999;100:1593-1601.
  233. Antman EM, Cohen M, McCabe C, Goodman SG, Murphy SA, Braunwald E. Enoxaparin is superior to unfractionated heparin for preventing clinical events at 1-year follow-up of TIMI 11B and ESSENCE. *Eur Heart J* 2002;23:308-314.
  234. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AG, Fromell GJ, Goodman S, Langer A, Califf RM, Fox KA, Premmereur J, Bigonzi F. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:447-452.
  235. The FRAXIS Investigators. Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin with a 6-day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or non-Q wave myocardial infarction: FRAXIS.I.S. (FRAXiparine in Ischaemic Syndrome). *Eur Heart J* 1999; 20:1553-1562.
  236. The FRISC II Investigators. Long-term low-molecular-mass heparin in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease. *Investigators. Lancet* 1999; 354:701-707.
  237. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S, Kereiakes DJ, Langer A, Mahaffey KW, Nessel CC, Armstrong PW, Avezum A, Aylward P, Becker RC, Biasucci L, Borzak S, Col J, Frey MJ, Fry E, Gulba DC, Guneri S, Gurfinkel E, Harrington R, Hochman JS, Kleiman NS, Leon MB, Lopez-Sendon JL, Pepine CJ, Ruzillo W, Steinhubl SR, Teirstein PS, Toro-Figueroa L, White H. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA* 2004;292:45-54.
  238. Blazing MA, de Lemos JA, White HD, Fox KA, Verheugt FW, Ardissino D, DiBattiste PM, Palmisano J, Bilheimer DW, Snapinn SM, Ramsey KE, Gardner LH, Hasselblad V, Pfeffer MA, Lewis EF, Braunwald E, ESC Guidelines 841 Califf RM. Safety and efficacy of enoxaparin vs unfractionated heparin in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes who receive tirofiban and aspirin: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:55-64.
  239. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, Antman EM, Cohen M, Goodman SG, Langer A, Blazing MA, Le-Moigne-Amrani A, de Lemos JA, Nessel CC, Harrington RA, Ferguson JJ, Braunwald E, Califf RM. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. *JAMA* 2004;292:89-96.
  240. Schönemann HJ, Cook D, Grimshaw J, Liberati A, Heffner J, Tapson V, Guyatt G. Anti-thrombotic and thrombolytic therapy: from evidence to application: the Seventh ACCP Conference on Anti thrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:688S-696S.
  241. Collet JP, Montalescot G, Golmard JL, Tanguy ML, Ankri A, Choussat R, Beygui F, Drobinski G, Vignolles N, Thomas D. Subcutaneous enoxaparin with early invasive strategy in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2004;147:655-661.
  242. De Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Brady WE, White HD, Fox KA, Palmisano J, Ramsey KE, Bilheimer DW, Lewis EF, Pfeffer M, Califf RM, Braunwald E. Enoxaparin versus unfractionated heparin in patients treated with tirofiban, aspirin and an early conservative initial management strategy: results from the A phase of the A-o-Z trial. *Eur Heart J* 2004;25:1688-1694.
  243. Ross AM, Molhoek P, Lundergan C, Knudtson M, Draoui Y, Regalado L, Le Louer V, Bigonzi F, Schwartz W, de Jong E, Coyne K. Randomized comparison of enoxaparin, a low-molecular-weight heparin, with unfractionated heparin adjunctive to recombinant tissue plasminogen activator thrombolysis and aspirin: second trial of Heparin and Aspirin Reperfusion Therapy (HART II). *Circulation* 2001;104:648-652.
  244. Antman EM, Louwerenburg HW, Baars HF, Wesdorp JC, Hamer B, Bassand JP, Bigonzi F, Pisapia G, Gibson CM, Heidebuchel H, Braunwald E, Van de Werf F. Enoxaparin as adjunctive anti thrombin therapy for ST-elevation myocardial infarction: results of the ENTIRE-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 23 Trial. *Circulation* 2002;105:1642-1649.
  245. Coussement PK, Bassand JP, Convens C, Vrolix M, Boland J, Grollier G, Michels R, Vahanian A, Vanderheyden M, Rupprecht HJ, Van de Werf F. A synthetic factor-Xa inhibitor (ORG31540/SR9017A) as an adjunct to fibrinolysis in acute myocardial infarction. The PENTALYSE study. *Eur Heart J* 2001;22:1716-1724.
  246. Marso SP, Lincoff AM, Ellis SG, Bhatt DL, Tanguay JF, Kleiman NS, Hammoud T, Booth JE, Sapp SK, Topol EJ. Optimizing the percutaneous

- interventional outcomes for patients with diabetes mellitus: results of the EPISTENT (Evaluation of platelet IIb/IIIa inhibitor for stenting trial) diabetic substudy. *Circulation* 1999;100:2477-2484.
247. Mehilli J, Kastrati A, Schulz H, Dibra A, Dotzer F, von Beckerath N, Bollwein H, Pache J, Dirschinger J, Berger PP, Schömig A. Randomized clinical trial of abciximab in diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary interventions after treatment with a high loading dose of clopidogrel. *Circulation* 2004; 110:3627-3635.
  248. Kong DF, Hasselblad V, Harrington RA, White HD, Tchong JE, Kandzari DE, Topol EJ, Califf RM. Meta-analysis of survival with platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists for percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol* 2003;92:651-655.
  249. Wijpkema JS, Jessurun GA, Van Boven AJ, Versteeg DI, Hautvast RW, Tio RA. Clinical impact of abciximab on long-term outcome after complex coronary angioplasty. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; 60:339-343.
  250. The GUSTO IV-ACS Investigators. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet* 2001;357:1915-1924.
  251. The PRISM Investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:1498-1505.
  252. The PRISM-PLUS Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:1488-1497.
  253. The PARAGON Investigators. International, randomized, controlled trial of lamifiban (a platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor), heparin, or both in unstable angina. The PARAGON Investigators. Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute coronary syndrome events in a Global Organization Network. *Circulation* 1998;97:2386-2395.
  254. The PURSUIT Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *N Engl J Med* 1998;339:436-443.
  255. The PARAGON-B Investigators. Randomized, placebo-controlled trial of titrated intravenous lamifiban for acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;105:316-321.
  256. Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, Vahanian A, Adgey J, Miguel CM, Rutsch W, Berger J, Koostra J, Simoons ML. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE) Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;340:1623-1629.
  257. The EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. The EPIC Investigation. *N Engl J Med* 1994; 330:956-961.
  258. The EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 1997;336:1689-1696.
  259. EPISTENT Investigators. Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. The EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. *Lancet* 1998;352:87-92.
  260. The ERASER Investigators. Acute platelet inhibition with abciximab does not reduce in-stent restenosis (ERASER study). The ERASER Investigators. *Circulation* 1999;100:799-806.
  261. The ESPRIT Investigators. Novel dosing regimen of eptifibatide in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000;356:2037-2044.
  262. The IMPACT-II Investigators. Randomised placebo-controlled trial of effect of eptifibatide on complications of percutaneous coronary intervention: IMPACT-II. Integrilin to Minimise Platelet Aggregation and Coronary Thrombosis-II. *Lancet* 1997;349:1422-1428.
  263. The RESTORE Investigators. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. The RESTORE Investigators. Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and REstenosis. *Circulation* 1997; 96:1445-1453.
  264. Dalby M, Montalescot G, Sollier CB, Vicaut E, Soulat T, Collet JP, Choussat R, Gallois V, Drobinski G, Drouet L, Thomas D. Eptifibatide provides additional platelet inhibition in non-ST-elevation myocardial infarction patients already treated with aspirin and clopidogrel. Results of the platelet activity extinction in non-Q wave myocardial infarction with aspirin, clopidogrel, and eptifibatide (PEACE) study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:162-168.
  265. Roe MT, Christenson RH, Ohman EM, Bahr R, Fesmire FM, Storrow A, Mollod M, Peacock WF, Rosenblatt JA, Yang H, Fraulo ES, Hoekstra JW, Gibler WB. A randomized, placebo-controlled trial of early eptifibatide for non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2003;146:993-998.
  266. Moliterno DJ, Yakubov SJ, DiBattiste PM, Herrmann HC, Stone GW, Macaya C, Neumann FJ, Ardissino D, Bassand JP, Borzi L, Yeung AC, Harris KA, Demopoulos LA, Topol EJ. Outcomes at 6 months for the direct comparison of tirofiban and abciximab during percutaneous coronary revascularisation with stent placement: the TARGET follow-up study. *Lancet* 2002;360:355-360.
  267. Stone GW, Moliterno DJ, Bertrand M, Neumann FJ, Herrmann HC, Powers ER, Grines CL, Moses JW, Cohen DJ, Cohen EA, Cohen M, Wolksi K, DiBattiste PM, Topol EJ. Impact of clinical syndrome acuity on the differential response to 2 glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients undergoing coronary stenting: the TARGET Trial. *Circulation* 2002;105:2347-2354. 842 ESC Guidelines
  268. Danzi GB, Sesana M, Capuano C, Mauri L, Berra Centurini P, Baglini R. Comparison in patients having primary coronary angioplasty of abciximab versus tirofiban on recovery of left ventricular function. *Am J Cardiol* 2004;94:35-39.
  269. Valgimigli M, Percoco G, Barbieri D, Ferrari F, Guardigli G, Parrinello G, Soukhomovskaia O, Ferrari R. The additive value of tirofiban administered with the high-dose bolus in the prevention of ischemic complications during high-risk coronary angioplasty: the ADVANCE Trial. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:14-19.
  270. Ernst NM, Suryapranata H, Miedema K, Slingerland RJ, Ottervanger JP, Hoorntje JC, Gosselink AT, Dambrink JH, de Boer MJ, Zijlstra F, van't Hof AW. Achieved platelet aggregation inhibition after different antiplatelet regimens during percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1187-1193.
  271. Theroux P, Alexander J Jr, Dupuis J, Pesant Y, Gervais P, Grandmont D, Kouz S, Laramée P, Huynh T, Barr E, Sax FL. Upstream use of tirofiban in patients admitted for an acute coronary syndrome in hospitals with or without facilities for invasive management. PRISM-PLUS Investigators. *Am J Cardiol* 2001;87:375-380.
  272. Greenbaum AB, Harrington RA, Hudson MP, MacAulay CM, Wilcox RG, Simoons ML, Berdan LG, Guerci A, Cokkinos DV, Kitt MM, Lincoff AM, Topol EJ, Califf RM, Ohman EM. Therapeutic value of eptifibatide at community hospitals transferring patients to tertiary referral centres early after admission for acute coronary syndromes. PURSUIT Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:492-498.
  273. Cannon CP, Turpie AG. Unstable angina and non-ST-elevation myocardial infarction: initial anti-thrombotic therapy and early invasive strategy. *Circulation* 2003;107:2640-2645.
  274. Boden WE, McKay RG. Optimal treatment of acute coronary syndromes—an evolving strategy. *N Engl J Med* 2001;344:1939-1942.
  275. Boden WE, "Routine invasive" versus "selective invasive" approaches to non-ST-segment elevation acute coronary syndromes management in the post-stent/platelet inhibition era. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1135-1225.
  276. Gibson CM, Singh KP, Murphy SA, DiBattiste PM, Demopoulos LA,

- Cannon CP, Braunwald E. Association between duration of tirofiban therapy before percutaneous intervention and tissue level perfusion (a TACTICS-TIMI 18 substudy). *Am J Cardiol* 2004;94:492-494.
277. Lange RA, Hillis LD. Antiplatelet therapy for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 2004;350:277-280.
278. Rebeiz AG, Dery JP, Tsiatis AA, O'Shea J C, Johnson BA, Hellkamp AS, Pieper KS, Gilchrist IC, Slater J, Muhlestein JB, Joseph D, Kitt MM, Tcheng JE. Optimal duration of eptifibatide infusion in percutaneous coronary intervention (An ESPRIT substudy). *Am J Cardiol* 2004; 94:926-929.
279. Brener SJ, Barr LA, Burchenal JE, Katz S, George BS, Jones AA, Cohen ED, Gainey PC, White HJ, Cheek HB, Moses JW, Moliterno DJ, Effron MB, Topol EJ. Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. ReoPro and Primary PTCA Organization and Randomized Trial (RAPPORT) Investigators. *Circulation* 1998;98:734-741.
280. Neumann FJ, Kastrati A, Schmitt C, Blasini R, Hadamitzky M, Mehilli J, Gawaz M, Schiele M, Seyfarth M, Dirschinger J, Schömig A. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with abciximab on clinical and angiographic restenosis rate after the placement of coronary stents following acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:915-921.
281. Antonucci D, Rodriguez A, Hempel A, Valenti R, Migliorini A, Vigo F, Parodi G, Fernandez-Pereira C, Moschi G, Bartorelli A, Santoro GM, Bolognese L, Colombo A. A randomized trial comparing primary infarct artery stenting with or without abciximab in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1879-1885.
282. de Queiroz Fernandes Araujo JO, Veloso HH, De Paiva JMB, Filho MW, De Paola AAV. Efficacy and safety of abciximab on acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary interventions: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am Heart J* 2004;148:937-943.
283. Petronio AS, Musumeci G, Limbruno U, De Carlo M, Baglini R, Paterni G, Grazia Delle Donne M, Caravelli P, Nardi C, Mariani M. Abciximab improves 6-month clinical outcome after rescue coronary angioplasty. *Am Heart J* 2002;143:334-341.
284. Ndrepepa G, Kastrati A, Neumann FJ, Schmitt C, Mehilli J, Schömig A. Five-year outcome of patients with acute myocardial infarction enrolled in a randomized trial assessing the value of abciximab during coronary artery stenting. *Eur Heart J* 2004;25:1635-1640.
285. Topol EJ, Neumann FJ, Montalescot G. A preferred reperfusion strategy for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1886-1889.
286. Kandzari DE, Hasselblad V, Tcheng JE, Stone GW, Califf RM, Kastrati A, Neumann FJ, Brener SJ, Montalescot G, Kong DF, Harrington RA. Improved clinical outcomes with abciximab therapy in acute myocardial infarction: a systematic overview of randomized clinical trials. *Am Heart J* 2004;147:457-462.
287. Lincoff AM. Direct thrombin inhibitors for non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: what, when, and where? *Am Heart J* 2003;146:S23-S30.
288. Lincoff AM, Kleiman NS, Kottke-Marchant K, Maierson ES, Maresh K, Wolski KE, Topol EJ. Bivalirudin with planned or provisional abciximab versus low-dose heparin and abciximab during percutaneous coronary revascularization: results of the Comparison of Abciximab Complications with Hirulog for Ischemic Events Trial (CACHET). *Am Heart J* 2002;143:847-853.
289. Koster A, Spiess B, Chew DP, Krabatsch T, Tambour L, DeAnda A, Hetzer R, Kuppe H, Smedira NG, Lincoff AM. Effectiveness of bivalirudin as a replacement for heparin during cardiopulmonary bypass in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2004;93:356-359.
290. Bittl JA, Strony J, Brinker JA, Ahmed WH, Meckel CR, Chaitman BR, Maraganore J, Deutsch E, Adelman B. Treatment with bivalirudin (Hirulog) as compared with heparin during coronary angioplasty for unstable or postinfarction angina. Hirulog Angioplasty Study Investigators. *N Engl J Med* 1995;333:764-769.
291. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, Feit F, Kleiman NS, Jackman JD, Sarembock IJ, Cohen DJ, Spriggs D, Ebrahimi R, Keren G, Carr J, Cohen EA, Betriu A, Desmet W, Kereiakes DJ, Rutsch W, Wilcox RG, de Feyter PJ, Vahanian A, Topol EJ. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA* 2003;289: 853-863.
292. Schussler JM, Cameron CS, Anwar A, Donsky MS, Johnson KB, Vallabhan RC, Wischmeyer JB. Effect of bivalirudin on length of stay in the recovery area after percutaneous coronary intervention compared with heparin alone, heparin + abciximab, or heparin + eptifibatide. *Am J Cardiol* 2004;94:1417-1419.
293. Mahaffey KW, Lewis BE, Wildermann NM, Berkowitz SD, Oliverio RM, Turco MA, Shalev Y, Ver Lee P, Traverse JH, Rodriguez AR, Ohman EM, Harrington RA, Califf RM. The anticoagulant therapy with bivalirudin to assist in the performance of percutaneous coronary intervention in patients with heparin-induced thrombocytopenia (ATBAT) study: main results. *J Invasive Cardiol* 2003;15:611-616.
294. Serruys PW, Herrman JP, Simon R, Rutsch W, Bode C, Laarman GJ, van Dijk R, van den Bos AA, Umans VA, Fox KA et al. A comparison of hirudin with heparin in the prevention of restenosis after coronary angioplasty. *Helvetica Investigators. N Engl J Med* 1995;333:757-763.
295. Bittl JA, Chaitman BR, Feit F, Kimball W, Topol EJ. Bivalirudin versus heparin during coronary angioplasty for unstable or postinfarction angina: Final report reanalysis of the Bivalirudin Angioplasty Study. *Am Heart J* 2001;142:952-959.
296. Lincoff AM, Bittl JA, Kleiman NS, Sarembock IJ, Jackman JD, Mehta S, Tannenbaum MA, Niederman AL, Bachinsky WB, Tift-Mann J, III, Parker HG, Kereiakes DJ, Harrington RA, Feit F, Maierson ES, Chew DP, Topol EJ. Comparison of bivalirudin versus heparin during percutaneous coronary intervention (the Randomized Evaluation of PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events [REPLACE]-1 trial). *Am J Cardiol* 2004;93:1092-1096.
297. Lincoff AM, Kleiman NS, Kereiakes DJ, Feit F, Bittl JA, Jackman JD, Sarembock IJ, Cohen DJ, Spriggs D, Ebrahimi R, Keren G, Carr J, Cohen EA, Betriu A, Desmet W, Rutsch W, Wilcox RG, de Feyter PJ, Vahanian A, Topol EJ. Long-term efficacy of bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade vs heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary revascularization: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA* 2004;292:696-703.
298. The Direct Thrombin Inhibitor Trialists' Collaborative Group. Direct thrombin inhibitors in acute coronary syndromes: principal results of ESC Guidelines 843 a meta-analysis based on individual patients' data. *Lancet* 2002;359:294-302.
299. Eikelboom J, White H, Yusuf S. The evolving role of direct thrombin inhibitors in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:705-785.
300. Bauters C, Banos JL, Van Belle E, Mc Fadden EP, Lablanche JM, Bertrand ME. Six-month angiographic outcome after successful repeat percutaneous intervention for in-stent restenosis. *Circulation* 1998;97:318-321.
301. Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, Mintz GS, Lansky AJ, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Stone GW, Leon MB. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation* 1999;100:1872-1878.
302. Abizaid A, Kornowski R, Mintz GS, Hong MK, Abizaid AS, Mehran R, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Wu H, Popma JJ, Leon MB. The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1998;32: 584-589.
303. Dussaillant GR, Mintz GS, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Popma JJ, Wong SC, Leon MB. Small stent size and intimal hyperplasia contribute to restenosis: a volumetric intravascular ultrasound analysis. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:720-724.
304. Kastrati A, Schömig A, Elezi S, Schühlen H, Dirschinger J, Hadamitzky M, Wehinger A, Hausleiter J, Walter H, Neumann FJ. Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1428-1436.
305. Leon MB, Teirstein PS, Moses JW, Tripuraneni P, Lansky AJ, Jani

- S, Wong SC, Fish D, Ellis S, Holmes DR, Kerieakes D, Kuntz RE. Localized intracoronary gamma-radiation therapy to inhibit the recurrence of restenosis after stenting. *N Engl J Med* 2001; 344:250-256.
306. Waksman R, White RL, Chan RC, Bass BG, Geirlach L, Mintz GS, Satler LF, Mehran R, Serruys PW, Lansky AJ, Fitzgerald P, Bhargava B, Kent KM, Pichard AD, Leon MB. Intracoronary gamma-radiation therapy after angioplasty inhibits recurrence in patients with in-stent restenosis (WRIST). *Circulation* 2000;101:2165-2171.
307. Waksman R, Cheneau E, Ajani AE, White RL, Pinnow E, Torguson R, Deible R, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Teirstein PS, Lindsay J. Intracoronary radiation therapy improves the clinical and angiographic outcomes of diffuse in-stent restenotic lesions: results of the Washington Radiation for In-Stent Restenosis Trial for Long Lesions (Long WRIST) Studies. *Circulation* 2003;107:1744-1749.
308. Popma JJ, Suntharalingam M, Lansky AJ, Heuser RR, Speiser B, Teirstein PS, Massullo V, Bass T, Henderson R, Silber S, von Rottkay P, Bonan R, Ho KK, Osattin A, Kuntz RE. Randomized trial of 90Sr/90Y beta-radiation versus placebo control for treatment of in-stent restenosis. *Circulation* 2002;106:1090-1096.
309. Waksman R, Raizner AE, Yeung AC, Lansky AJ, Vandertie L. Use of localised intracoronary beta radiation in treatment of in-stent restenosis: the INHIBIT randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359:551-557.
310. Waksman R, Ajani AE, White RL, Chan RC, Satler LF, Kent KM, Pichard AD, Pinnow EE, Bui AB, Ramee S, Teirstein P, Lindsay J. Intravascular gamma radiation for in-stent restenosis in saphenous-vein bypass grafts. *N Engl J Med* 2002;346:1194-1199.
311. Urban P, Serruys P, Baumgart D, Colombo A, Silber S, Eeckhout E, Gershlick A, Wegscheider K, Verhees L, Bonan R. A multicentre European registry of intraluminal coronary beta brachytherapy. *Eur Heart J* 2003;24:604-612.
312. Silber S, Popma J, Suntharalingam M, Lansky A, Heuser R, Speiser B, Teirstein P, Bass BG, O'Neill W, Lasala JM, Reisman M, Sharma SK, Kuntz R, Bonan R. Two-Year Clinical Follow-Up of 90Sr/90Y Beta Radiation Versus Placebo-Control for the Treatment of In Stent Restenosis. *Am Heart J* 2005 (in press).
313. Teirstein PS, Massullo V, Jani S, Russo RJ, Cloutier DA, Schatz RA, Guarneri EM, Steuterman S, Sirkin K, Norman S, Tripuraneni P. Two-year follow-up after catheter-based radiotherapy to inhibit coronary restenosis. *Circulation* 1999;99:243-247.
314. Teirstein PS, Kuntz RE. New frontiers in interventional cardiology: intravascular radiation to prevent restenosis. *Circulation* 2001;104:2620-2626.
315. Waksman R, Ajani AE, White RL, Pinnow E, Mehran R, Bui AB, Deible R, Gruberg L, Mintz GS, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Lindsay J. Two-year follow-up after beta and gamma intracoronary radiation therapy for patients with diffuse in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 2001;88:425-428.
316. Teirstein PS, Massullo V, Jani S, Popma JJ, Russo RJ, Schatz RA, Guarneri EM, Steuterman S, Sirkin K, Cloutier DA, Leon MB, Tripuraneni P. Three-year clinical and angiographic follow-up after intracoronary radiation: results of a randomized clinical trial. *Circulation* 2000;101:360-365.
317. Grise MA, Massullo V, Jani S, Popma JJ, Russo RJ, Schatz RA, Guarneri EM, Steuterman S, Cloutier DA, Leon MB, Tripuraneni P, Teirstein PS. Five-year clinical follow-up after intracoronary radiation: results of a randomized clinical trial. *Circulation* 2002;105:2737-2740.
318. Waksman R, Ajani AE, Pinnow E, Cheneau E, Leborgne L, Dieble R, Bui AB, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Lindsay J. Twelve versus six months of clopidogrel to reduce major cardiac events in patients undergoing gamma-radiation therapy for in-stent restenosis: Washington Radiation for In-Stent restenosis Trial (WRIST) 12 versus WRIST PLUS. *Circulation* 2002;106:776-778.
319. Silber S, Baumgart D, Hehrlein C, Meinertz T, Mu'gge A, Rutsch W, vom Dahl J. The IST Registry. *ZKardiol* 2002;91:III/33.
320. Mauri L, Bonan R, Weiner BH, Legrand V, Bassand JP, Popma JJ, Niemyski P, Prpic R, Ho KK, Chauhan MS, Cutlip DE, Bertrand OF, Kuntz RE. Cutting balloon angioplasty for the prevention of restenosis: results of the Cutting Balloon Global Randomized Trial. *Am J Cardiol* 2002;90:1079-1083.
321. Albiero R, Silber S, Di Mario C, Cernigliaro C, Battaglia S, Reimers B, Frasher A, Klaus V, Auge JM, Rubartelli P, Morice MC, Cremonesi A, Schofer J, Bortone A, Colombo A. Cutting balloon versus conventional balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis results of the restenosis cutting balloon evaluation trial (RESCUT). *J Am Coll Cardiol* 2004;43:943-949.
322. Cohen BM, Weber VJ, Blum RR, Ruck BE, Cohen DE, Haik BJ, Coletti RH. Cocktail attenuation of rotational ablation flow effects (CARAFE) study: pilot. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996;(Suppl. 3): 69-72.
323. Dill T, Dietz U, Hamm CW, Kuchler R, Rupprecht HJ, Haude M, Cyran J, Ozbek C, Kuck KH, Berger J, Erbel R. A randomized comparison of balloon angioplasty versus rotational atherectomy in complex coronary lesions (COBRA study). *Eur Heart J* 2000; 21:1759-1766.
324. Whitlow PL, Bass TA, Kipperman RM, Sharaf BL, Ho KK, Cutlip DE, Zhang Y, Kuntz RE, Williams DO, Lasorda DM, Moses JW, Cowley MJ, Eccleston DS, Horrigan MC, Bersin RM, Ramee SR, Feldman T. Results of the study to determine rotablator and transluminal angioplasty strategy (STRATAS). *Am J Cardiol* 2001;87:699-705.
325. Safian RD, Feldman T, Muller DW, Mason D, Schreiber T, Haik B, Mooney M, O'Neill WW. Coronary angioplasty and Rotablator atherectomy trial (CARAT): immediate and late results of a prospective multicentre randomized trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001;53:213-220.
326. vom Dahl J, Dietz U, Haager PK, Silber S, Niccoli L, Buettner HJ, Schiele F, Thomas M, Commeau P, Ramsdale DR, Garcia E, Hamm CW, Hoffmann R, Reineke T, Klues HG. Rotational atherectomy does not reduce recurrent in-stent restenosis: results of the angioplasty versus rotational atherectomy for treatment of diffuse in-stent restenosis trial (ARTIST). *Circulation* 2002;105:583-588.
327. Sharma SK, Kini A, Mehran R, Lansky A, Kobayashi Y, Marmur JD. Randomized trial of Rotational Atherectomy Versus Balloon Angioplasty for Diffuse In-stent Restenosis (ROSTER). *Am Heart J* 2004;147:16-22.
328. Kobayashi Y, Teirstein P, Linnemeier T, Stone G, Leon M, Moses J. Rotational atherectomy (stentablation) in a lesion with stent underexpansion due to heavily calcified plaque. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001;52:208-211.
329. Topol EJ, Leya F, Pinkerton CA, Whitlow PL, Hofling B, Simonton CA, Masden RR, Serruys PW, Leon MB, Williams DO et al. A comparison of directional atherectomy with coronary angioplasty in patients with coronary artery disease. The CAVEAT Study Group. *N Engl J Med* 1993;329:221-227.
330. Holmes DR Jr, Topol EJ, Califf RM, Berdan LG, Leya F, Berger PB, Whitlow PL, Safian RD, Adelman AG, Kellett MA Jr et al. A multicentre, randomized trial of coronary angioplasty versus directional atherectomy for patients with saphenous vein bypass graft lesions. CAVEAT-II Investigators. *Circulation* 1995;91:1966-1974. 844 ESC Guidelines
331. Baim DS, Cutlip DE, Sharma SK, Ho KK, Fortuna R, Schreiber TL, Feldman RL, Shani J, Senerchia C, Zhang Y, Lansky AJ, Popma JJ, Kuntz RE. Final results of the Balloon vs Optimal Atherectomy Trial (BOAT). *Circulation* 1998;97:322-331.
332. Cohen EA, Sykora K, Kimball BP, Bonan R, Ricci DR, Webb JG, Laramie L, Barbeau G, Troubousi M, Corbett BN, Schwartz L, Adelman AG. Clinical outcomes of patients more than one year following randomization in the Canadian Coronary Atherectomy Trial (CCAT). *Can J Cardiol* 1997;13:825-830.
333. Simonton CA, Leon MB, Baim DS, Hinohara T, Kent KM, Bersin RM, Wilson BH, Mintz GS, Fitzgerald PJ, Yock PG, Popma JJ, Ho KK, Cutlip DE, Senerchia C, Kuntz RE. 'Optimal' directional coronary atherectomy: final results of the Optimal Atherectomy Restenosis Study (OARS). *Circulation* 1998;97:332-339.
334. Stankovic G, Colombo A, Bersin R, Popma J, Sharma S, Cannon LA, Gordon P, Nukta D, Braden G, Collins M. Comparison of directional coronary atherectomy and stenting versus stenting alone for the treatment of de novo and restenotic coronary artery narrowing. *Am J Cardiol* 2004;93:953-958.

335. Topol EJ, Yadav JS. Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease. *Circulation* 2000;101:570-580.
336. Hong MK, Mehran R, Dangas G, Mintz GS, Lansky AJ, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Stone GW, Leon MB. Creatine kinase-MB enzyme elevation following successful saphenous vein graft intervention is associated with late mortality. *Circulation* 1999;100:2400-2405.
337. de Feyter PJ, van Suylen RJ, de Jaegere PP, Topol EJ, Serruys PW. Balloon angioplasty for the treatment of lesions in saphenous vein bypass grafts. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1539-1549.
338. Plokker HW, Meester BH, Serruys PW. The Dutch experience in percutaneous transluminal angioplasty of narrowed saphenous veins used for aortocoronary arterial bypass. *Am J Cardiol* 1991;67:361-366.
339. Roffi M, Mukherjee D, Chew DP, Bhatt DL, Cho L, Robbins MA, Ziada KM, Brennan DM, Ellis SG, Topol EJ. Lack of benefit from intravenous platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition as adjunctive treatment for percutaneous interventions of aortocoronary bypass grafts: a pooled analysis of five randomized clinical trials. *Circulation* 2002;106:3063-3067.
340. Schächinger V, Hamm CW, Münzel T, Haude M, Baldus S, Grube E, Bonzel T, Konorza T, Koster R, Arnold R, Haase J, Probst P, vom Dahl J, Neumann FJ, Mudra H, Hennen B, Thiele L, Zeiher AM. A randomized trial of polytetrafluoroethylene-membrane-covered stents compared with conventional stents in aortocoronary saphenous vein grafts. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1360-1369.
341. Stankovic G, Colombo A, Presbitero P, van den Branden F, Inglese L, Cernigliaro C, Niccoli L, Bartorelli AL, Rubartelli P, Reifart N, Heyndrickx GR, Saunamaki K, Morice MC, Sgura FA, Di Mario C.- Randomized evaluation of polytetrafluoroethylene-covered stent in saphenous vein grafts: the Randomized Evaluation of polytetrafluoroethylene COVERed stent in Saphenous vein grafts (RECOVERS) Trial. *Circulation* 2003;108:37-42.
342. Resnic FS, Wainstein M, Lee MK, Behrendt D, Wainstein RV, Ohno-Machado L, Kirshenbaum JM, Rogers CD, Popma JJ, Piana R. Noreflow is an independent predictor of death and myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2003;145:42-46.
343. Grube E, Gerckens U, Yeung AC, Rowold S, Kirchhof N, Sedgewick J, Yadav JS, Stertzer S. Prevention of distal embolization during coronary angioplasty in saphenous vein grafts and native vessels using porous filter protection. *Circulation* 2001;104:2436-2441.
344. Beran G, Lang I, Schreiber W, Denk S, Stefanelli T, Syeda B, Maurer G, Glogar D, Siostrzonek P. Intracoronary thrombectomy with the X-sizer catheter system improves epicardial flow and accelerates ST-segment resolution in patients with acute coronary syndrome: a prospective, randomized, controlled study. *Circulation* 2002;105: 2355-2360.
345. Exaire JE, Brener SJ, Ellis CG, Yadav JS, Bhatt DL. GuardWire emboli protection device is associated with improved myocardial perfusion grade in saphenous vein graft intervention. *Am Heart J* 2004;148: 1003-1006.
346. Baim DS, Wahr D, George B, Leon MB, Greenberg J, Cutlip DE, Kaya U, Popma JJ, Ho KK, Kuntz RE. Randomized trial of a distal embolic protection device during percutaneous intervention of saphenous vein aorto-coronary bypass grafts. *Circulation* 2002;105:1285-1290.
347. Stone GW, Rogers C, Hermiller J, Feldman R, Hall P, Haber R, Masud A, Cambier P, Caputo RP, Turco M, Kovach R, Brodie B, Herrmann HC, Kuntz RE, Popma JJ, Ramee S, Cox DA. Randomized comparison of distal protection with a filter-based catheter and a balloon occlusion and aspiration system during percutaneous intervention of diseased saphenous vein aorto-coronary bypass grafts. *Circulation* 2003;108:548-553.
348. Mathew V, Lennon RJ, Rihal CS, Bresnahan JF, Holmes DR Jr. Applicability of distal protection for aortocoronary vein graft interventions in clinical practice. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004;63:148-151.
349. Stone G, Webb J, Cox D, Brodie B, Qureshi MA, Dulas D, Kalynych A, Turco M, Schultheiss H, Rutherford BD, Krucoff M, Gibbons RJ, Lansky A, R. P, Mehran R, Jones AA. Primary Angioplasty in Acute Myocardial Infarction with Distal Protection of the Microcirculation: Principal Results from the prospective, randomized EMERALD Trial. 2005 (in press).
350. Kuntz RE, Baim DS, Cohen DJ, Popma JJ, Carrozza JP, Sharma S, McCormick DJ, Schmidt DA, Lansky AJ, Ho KK, Dandreo KJ, Setum CM, Ramee SR. A trial comparing rheolytic thrombectomy with intracoronary urokinase for coronary and vein graft thrombus (the Vein Graft AngioJet Study [VeGAS 2]). *Am J Cardiol* 2002;89:326-330.
351. Kornowski R, Ayzenberg O, Halon DA, Kusniec F, Assali A. Preliminary experiences using X-sizer catheter for mechanical thrombectomy of thrombus-containing lesions during acute coronary syndromes. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003;58:443-448.
352. von Korn H, Scheinert D, Bruck M, Bremer J, Flachskampf FA, Klinghammer L, Daniel WG, Ludwig J. Initial experience with the Endicor X-sizer thrombectomy device in patients with ST segment elevation myocardial infarction. *Z Kardiol* 2002;91:466-471.
353. Stone G, Cox DA, Babb J, Nukta D, Bilodeau L, Cannon L, Stuckey T, Hermiller J, Cohen EA, Low R, Bailey SR, Lansky A, Kuntz RE. Prospective, randomized evaluation of thrombectomy prior to percutaneous intervention in diseased saphenous vein grafts and thrombus-containing coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:2007-2013.
354. Angelini A, Rubartelli P, Mistrorigo F, Della Barbera M, Abbadessa F, Vischi M, Thiene G, Chierchia S. Distal protection with a filter device during coronary stenting in patients with stable and unstable angina. *Circulation* 2004;110:515-521.
355. Fasseas P, Orford JL, Panetta CJ, Bell MR, Denktas AE, Lennon RJ, Holmes DR, Berger PB. Incidence, correlates, management, and clinical outcome of coronary perforation: analysis of 16,298 procedures. *Am Heart J* 2004;147:140-145.
356. Schiele F, Meneveau N, Vuilleminot A, Zhang DD, Gupta S, Mercier M, Danchin N, Bertrand B, Bassand JP. Impact of intravascular ultrasound guidance in stent deployment on 6-month restenosis rate: a multicentre, randomized study comparing two strategies with and without intravascular ultrasound guidance. RESIST Study Group. *REStenosis after Ivus guided STenting*. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:320-328.
357. Schiele F, Meneveau N, Gilard M, Bosch J, Commeau P, Ming LP, Sewoke P, Seronde MF, Mercier M, Gupta S, Bassand JP. Intravascular ultrasound-guided balloon angioplasty compared with stent: immediate and 6-month results of the multicentre, randomized Balloon Equivalent to Stent Study (BEST). *Circulation* 2003;107:545-551.
358. Fitzgerald PJ, Oshima A, Hayase M, Metz JA, Bailey SR, Baim DS, Cleman MW, Deutsch E, Diver DJ, Leon MB, Moses JW, Oesterle SN, Overlie PA, Pepine CJ, Safian RD, Shani J, Simonton CA, Smalling RW, Teirstein PS, Zidar JP, Yeung AC, Kuntz RE, Yock PG. Final results of the Can Routine Ultrasound Influence Stent Expansion (CRUISE) study. *Circulation* 2000;102:523-530.
359. Mudra H, di Mario C, de Jaegere P, Figulla HR, Macaya C, Zahn R, Wennerblom B, Rutsch W, Voudris V, Regar E, Henneke KH, Schachinger V, Zeiher A. Randomized comparison of coronary stent implantation under ultrasound or angiographic guidance to reduce stent restenosis (OPTICUS Study). *Circulation* 2001;104:1343-1349.
360. Orford JL, Denktas AE, Williams BA, Fasseas P, Willerson JT, Berger PB, Holmes DR Jr. Routine intravascular ultrasound scanning guidance of ESC Guidelines 845 coronary stenting is not associated with improved clinical outcomes. *Am Heart J* 2004;148:501-506.
361. Fischer JJ, Samady H, McPherson JA, Sarembock IJ, Powers ER, Gimple LW, Ragosta M. Comparison between visual assessment and quantitative angiography versus fractional flow reserve for native coronary narrowings of moderate severity. *Am J Cardiol* 2002;90:210-215.
362. Pijls NH. Is it time to measure fractional flow reserve in all patients? *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1122-1124.
363. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, Van Der Voort PH, Bonnier HJ, Bartunek JKJJ, Koolen JJ. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med* 1996;334:1703-1708.

364. Bech GJ, De Bruyne B, Bonnier HJ, Bartunek J, Wijns W, Peels K, Heyndrickx GR, Koolen JJ, Pijls NH. Long-term follow-up after deferral of percutaneous transluminal coronary angioplasty of intermediate stenosis on the basis of coronary pressure measurement. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:841-847.
365. Bech GJ, De Bruyne B, Pijls NH, de Muinck ED, Hoortje JC, Escaned J, Stella PR, Boersma E, Bartunek J, Koolen JJ, Wijns W. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: a randomized trial. *Circulation* 2001;103:2928-2934.
366. Lopez-Palop R, Pinar E, Lozano I, Saura D, Pico F, Valdes M. Utility of the fractional flow reserve in the evaluation of angiographically moderate in-stent restenosis. *Eur Heart J* 2004;25:2040-2047.
367. Meier B, Ramamurthy S. Plaque sealing by coronary angioplasty. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1995;36:295-297.
368. Meier B. Plaque sealing by coronary angioplasty. *Heart* 2004;90:1395-1398.
369. Hamon M, Bauters C, McFadden EP, Lablanche JM, Bertrand ME. Sixmonth quantitative angiographic follow-up of 50% diameter stenoses dilated during multilesion percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1993;71:1226-1229.
370. Mercado N, Maier W, Boersma E, Bucher C, de Valk V, O'Neill WW, Gersh BJ, Meier B, Serruys PW, Wijns W. Clinical and angiographic outcome of patients with mild coronary lesions treated with balloon angioplasty or coronary stenting. Implications for mechanical plaque sealing. *Eur Heart J* 2003;24:541-551.
371. Oberhoff M, Karsch KR. Who wants his plaque sealed? *Eur Heart J* 2003;24:494-495.
372. Hoyer A, Lemos PA, Arampatzis CA, Saia F, Tanabe K, Degertekin M, Daemen J, Smits PC, McFadden E, Hofma SH, Sianos G, de Feyter P, Giessen WJ, van Domburg RT, Serruys PW. Effectiveness of sirolimus-eluting stent implantation for coronary narrowings, 50% in diameter. *Am J Cardiol* 2004;94:112-114.
373. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnar F, Falotico R. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002;346:1773-1780.
374. Silber S, Grube E, Fitzgerald P. The Quanam QUADDS-QP2 stent. In: Serruys P, Kutryk M, eds. *Handbook of Coronary Stents*, 4th ed. Martin Dunitz Publishers Ltd, 2001:343-347.
375. Grube E, Lansky A, Hauptmann KE, Di Mario C, Di Sciascio G, Colombo A, Silber S, Stumpf J, Reifart N, Fajadet J, Marzocchi A, Schofer J, Dumas P, Hoffmann R, Guagliumi G, Pitney M, Russell ME. High-dose 7-hexanoyltaxol-eluting stent with polymer sleeves for coronary revascularization one-year results from the SCORE randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1368-1372.
376. Serruys PW, Ormiston JA, Sianos G, Sousa JE, Grube E, den Heijer P, de Feyter P, Buzman P, Schömig A, Marco J, Polonski L, Thuesen L, Zeiher AM, Bett JH, Suttrop MJ, Glogar HD, Pitney M, Wilkins GT, Whitbourn R, Veldhof S, Miquel K, Johnson R, Coleman L, Virmani R. Actinomycin-eluting stent for coronary revascularization A randomized feasibility and safety study: The ACTION trial. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1363-1367.
377. Liu X, Huang Y, Hanet C, Vandormael M, Legrand V, Dens J, Vandenbossche JL, Missault L, Vrints C, De Scheerder I. Study of antirestenosis with the BiodivYsio dexamethasone-eluting stent (STRIDE): A first-in-human multicentre pilot trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003;60:172-178.
378. Hoffmann R, Langenberg R, Radke P, Franke A, Blindt R, Ortlepp J, Popma JJ, Weber C, Hanrath P. Evaluation of a high-dose dexamethasone-eluting stent. *Am J Cardiol* 2004;94:193-195.
379. Silber S. Which parameter should be chosen as primary endpoint for randomized drug-eluting stent studies? *J Interv Cardiol* 2004;17:375-385.
380. Lansky AJ, Costa RA, Mintz GS, Tsuchiya Y, Midei M, Cox DA, O'Shaughnessy C, Applegate RA, Cannon LA, Mooney M, Farah A, Tannenbaum MA, Yakubov S, Kereiakes DJ, Wong SC, Kaplan B, Cristea E, Stone GW, Leon MB, Knopf WD, O'Neill WW. Nonpolymer-based paclitaxel-coated coronary stents for the treatment of patients with de novo coronary lesions: angiographic follow-up of the DELIVER clinical trial. *Circulation* 2004;109:1948-1954.
381. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, Turco M, Caputo R, Bergin P, Greenberg J, Popma JJ, Russell ME. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;350:221-231.
382. Dawkins KD, Grube E, Guagliumi G, Banning A, Zmudka K, Colombo A, Thuesen L, Hauptmann K, Marco J, Wijns W, Popma J, Koglin J, Russell ME. Clinical efficacy of polymer based paclitaxel eluting stents in the treatment of complex, long coronary artery lesions from a multicentre, randomised trial: support for the use of drug eluting stents in contemporary clinical practice (TAXUS-VI), 2005 (in press).
383. Silber S. Paclitaxel-eluting stents: are they all equal? An analysis of six randomized controlled trials in de novo lesions of 3,319 patients. *J Interv Cardiol* 2003;16:485-490.
384. Babapulle MN, Joseph L, Belisle P, Brophy JM, Eisenberg MJ. A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomised clinical trials of drug-eluting stents. *Lancet* 2004;364:583-591.
385. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, Caputo RP, Kereiakes DJ, Williams DO, Teirstein PS, Jaeger JL, Kuntz RE. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003;349:1315-1323.
386. Teirstein PS. Living the dream of no restenosis. *Circulation* 2001;104:1996-1998.
387. Lemos PA, Serruys PW, van Domburg RT, Saia F, Arampatzis CA, Hoyer A, Degertekin M, Tanabe K, Daemen J, Liu TK, McFadden E, Sianos G, Hofma SH, Smits PC, van der Giessen WJ, de Feyter PJ. Unrestricted utilization of sirolimus-eluting stents compared with conventional bare stent implantation in the "real world": the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. *Circulation* 2004;109:190-195.
388. Goy JJ, Urban P, Seydoux C, De Benedetti E, Stauffer JC. Use of sirolimus-eluting coronary stents in routine clinical practice. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004;62:26-29.
389. Sawhney N, Moses JW, Leon MB, Kuntz RE, Popma JJ, Bachinsky W, Bass T, DeMaio S, Fry E, Holmes DR Jr, Teirstein PS. Treatment of left anterior descending coronary artery disease with sirolimuseluting stents. *Circulation* 2004;110:374-379.
390. Goy JJ, Stauffer JC, Siegenthaler WE, Benoit A, Seydoux C. A Prospective Randomized Comparison Between Paclitaxel and Sirolimus Stents in the Real World of Interventional Cardiology: The TAXI Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2005 (in press).
391. Lemos PA, Arampatzis CA, Saia F, Hoyer A, Degertekin M, Tanabe K, Lee CH, Cummins P, Smits PC, McFadden E, Sianos G, de Feyter P, van der Giessen WJ, van Domburg RT, Serruys PW. Treatment of very small vessels with 2.25-mm diameter sirolimus-eluting stents (from the RESEARCH registry). *Am J Cardiol* 2004;93:633-636.
392. West NE, Ruygrok PN, Disco CM, Webster MW, Lindeboom WK, O'Neill WW, Mercado NF, Serruys PW. Clinical and angiographic predictors of restenosis after stent deployment in diabetic patients. *Circulation* 2004;109:867-873.
393. Moussa I, Leon MB, Baim DS, O'Neill WW, Popma JJ, Buchbinder M, Midwall J, Simonton CA, Keim E, Wang P, Kuntz RE, Moses JW. Impact of sirolimus-eluting stents on outcome in diabetic patients: a SIRIUS (SIrolImUS-coated Bx Velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions) substudy. *Circulation* 2004;109:2273-2278.
394. Schofer J, Schlüter M, Gershlick AH, Wijns W, Garcia E, Schampaert E, Breithardt G, and E-SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions 846 ESC Guidelines in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet* 2003;362:1093-1099.
395. Jeremias A, Sylvia B, Bridges J, Kirtane AJ, Bigelow B, Pinto DS, Ho KK, Cohen DJ, Garcia LA, Cutlip DE, Carrozza JP Jr. Stent thrombosis after successful sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation* 2004;109:1930-1932.
396. Sharma AK, Ajani AE, Hamwi SM, Maniar P, Lakhani SV, Waksman R, Lindsay J. Major noncardiac surgery following coronary stenting:

- When is it safe to operate?  
Catheter Cardiovasc Interv 2004; 63:141-145.
397. Hodgson JM, Bottner RK, Klein LW, Walpole HT Jr, Cohen DJ, Cutlip DE, Fenninger RB, Firth BG, Greenberg D, Kalisky I, Meskan T, Powell W, Stone GW, Zito JP, Clark MA. Drug-eluting stent task force: Final report and recommendations of the working committees on cost-effectiveness/economics, access to care, and medicolegal issues. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004;62:1-17.
398. Cohen DJ, Bakhai A, Shi C, Githiora L, Lavelle T, Berezin RH, Leon MB, Moses JW, Carrozza JP Jr, Zidar JP, Kuntz RE. Costeffectiveness of sirolimus-eluting stents for treatment of complex coronary stenoses: results from the Sirolimus-Eluting Balloon Expandable Stent in the Treatment of Patients With De Novo Native Coronary Artery Lesions (SIRIUS) trial. *Circulation* 2004;110:508-514.
399. NICE (National Institute for Clinical Excellence), Coronary artery stents (No 71), (replacing Drug-eluting stents No 4). Available at <http://www.nice.org.uk>, 2004.
400. Lemos PA, Saia F, Hofma SH, Daemen J, Ong AT, Arampatzis CA, Hoye A, McFadden E, Sianos G, Smits PC, van der Giessen WJ, de Feyter P, van Domburg RT, Serruys PW. Short- and long-term clinical benefit of sirolimus-eluting stents compared to conventional bare stents for patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:704-708.
401. Tanabe K, Hoye A, Lemos PA, Aoki J, Arampatzis CA, Saia F, Lee CH, Degertekin M, Hofma SH, Sianos G, McFadden E, Smits PC, van der Giessen WJ, de Feyter P, van Domburg RT, Serruys PW. Restenosis rates following bifurcation stenting with sirolimuseluting stents for de novo narrowings. *Am J Cardiol* 2004;94:115-118.
402. Arampatzis CA, Lemos PA, Hoye A, Saia F, Tanabe K, Van Der Giessen WJ, Smits PC, McFadden E, De Feyter P, Serruys PW. Elective sirolimus-eluting stent implantation for left main coronary artery disease: Six-month angiographic follow-up and 1-year clinical outcome. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004;62:292-296.
403. Saia F, Lemos PA, Hoye A, Sianos G, Arampatzis CA, De Feyter PJ, Van Der Giessen WJ, Smits PC, Van Domburg RT, Serruys PW. Clinical outcomes for sirolimus-eluting stent implantation and vascular brachytherapy for the treatment of in-stent restenosis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004;62:283-288.
404. Silber S, Hamburger J, Grube E, Pfisterer M, Belardi J, Webb J, Zmudka K, Nienaber C, Hauptmann K, Rutsch W, Dawkins K, Drzewiecki J, Koglin J, Colombo A. Direct Stenting with TAXUS Stents Seems to be as Safe and Effective as with Predilatation: a post hoc analysis of TAXUS II. *Herz* 2004;29:171-180. ESC Guidelines 847

