

Przezkórna angioplastyka wieńcowa w leczeniu choroby niedokrwiennej serca

Adam Witkowski, Lech Poloński

4.1. Wstęp

Zabiegi przezkórnego poszerzania naczyń wieńcowych (*percutaneous coronary interventions*, PCI) są powszechnie stosowane na świecie jako główna metoda rewaskularyzacji mięśnia sercowego u pacjentów z chorobą wieńcową (ChW). Pierwszy zabieg klasycznej balonowej angioplastyki (*percutaneous transluminal coronary angioplasty*, PTCA; *plain old balloon angioplasty*, POBA), wykonany przez Andreeasa Gruentziga w 1977 r. w Zurichu [1], rozpoczął szybki rozwój kardiologii interwencyjnej naczyń wieńcowych w Europie Zachodniej i USA. Już w 1990 r. wykonano w USA 300 000 tego typu zabiegów, co równało się liczbie przeprowadzonych operacji wszczepienia pomostów aortalno-wieńcowych (*coronary aortic bypass grafts*, CABG) [2]. Ocenia się, że w 2000 r. liczba zabiegów PCI na świecie przekroczyła 1 000 000. W Europie w 2001 r. wykonano 605 235 zabiegów PCI, co dało średnio 950 PCI na milion mieszkańców [3]. W Polsce pierwsze zabiegi angioplastyki wykonano w 1981 r. w Instytucie Kardiologii w Warszawie, a już w 1997 r. ich liczba, 7 343, przekroczyła liczbę operacji CABG (6 542, wyłącznie z powodu ChW). Następne lata przynosiły dalszy rozwój kardiologii interwencyjnej, czego dowodem był ciągły przyrost liczby koronarografii oraz angioplastyk wieńcowych. W 2004 r. w Polsce wykonano 58 105 zabiegów PCI.

Z uwagi na tak gwałtowny przyrost liczby zabiegów PCI w kraju oraz bardzo szybki postęp, jaki dokonał się na tym polu od czasu opublikowania pierwszej wersji polskich standardów [4] doszliśmy do wniosku, że należy na nowo opracować wytyczne, którymi powinni kierować się lekarze posługujący się interwencyjnymi metodami leczenia ChW. Niniejsze opracowanie dotyczy przede wszystkim lekarzy wykonujących zabiegi angioplastyki wieńcowej, lecz mogą być również pomocne dla klinicystów biorących udział w procesie kwalifikacji pacjenta do zabiegu i opiekujących się nim po PCI oraz dla administratorów służby zdrowia.

Zalecenia opublikowane w 1999 r. poszerzono o rozdziały dotyczące definicji pojęć stosowanych w kardiologii interwencyjnej naczyń wieńcowych, zabiegów PCI wykonywanych u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (OZW) bez uniesienia odcinka ST w elektrokardiogramie (NSTEMI) i w ostrym zawale serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST (STEMI) oraz stentów uwalniających leki. Uaktualniono także informacje dotyczące brachyterapii i użycia blokerów receptora płytkowego IIb/IIIa w czasie przezkórnych interwencji wieńcowych. Zmodyfikowano też wiele zaleceń, które powstały w erze klasycznych zabiegów PTCA i przynajmniej częściowo straciły rację bytu w czasach powszechnego używania stentów. W końcu krótko omówiono zastosowanie nowych urządzeń, które ostatnio znalazły zastosowanie w zabiegach PCI, przede wszystkim stentów uwalniających leki (DES), oraz specyficzne grupy pacjentów poddawanych zabiegom PCI: ze zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej i zwężeniami zlokalizowanymi w żylnych pomostach aortalno-wieńcowych.

Wskazówki zawarte w tym opracowaniu mają charakter ogólny i nie zawsze odnoszą się do specyficznych przypadków. Każdy chory i związany z nim problem musi być rozważany indywidualnie. Kwalifikacja do określonego typu leczenia, szczególnie leczenia interwencyjnego, musi być starannie wyważona i powinna zawierać ocenę stosunku potencjalnych korzyści z niego wypływających do ryzyka zabiegu. Należy także stwierdzić, że zarówno wyniki angioplastyki wieńcowej, jak i jej ewentualne powikłania w ewidentny sposób zależą od doświadczenia lekarza wykonującego zabieg, a podane przez nas informacje mają na celu jedynie zaznajomienie z obowiązującym obecnie stanem wiedzy na temat przezkórnego poszerzania naczyń wieńcowych.

4.2. Założenia rewaskularyzacji

Cele, które powinny być osiągnięte za pomocą rewaskularyzacji mięśnia sercowego, są, z pewnymi wy-

jątkami, takie same w przypadku PCI i CABG. Należą do nich:

- uzyskanie ustąpienia dolegliwości dławicowych;
- przywrócenie zdolności do wykonywania wysiłku fizycznego;
- przywrócenie prawidłowego ukrwienia mięśnia sercowego;
- zmniejszenie częstości nowych incydentów sercowych (zgonów, zawałów serca, kolejnych zabiegów rewaskularyzacji);
- wydłużenie życia chorych.

Ogólnie rzecz biorąc, zabiegi rewaskularyzacji są wykonywane w celu uzyskania ustąpienia dolegliwości dławicowych u chorych nieodpowiadających lub odpowiadających tylko częściowo na leczenie farmakologiczne, tzn. u których jakość życia w trakcie leczenia zachowawczego jest zła. U pacjentów asymptomatycznych (*ciche niedokrwienie*) decydujące znaczenie w kwalifikacji do jednej z dwóch metod rewaskularyzacji mają czynniki prognostyczne (zmniejszenie częstości nowych incydentów sercowych, wydłużenie życia). Przeprowadzone badania z randomizacją, porównujące leczenie operacyjne z leczeniem zachowawczym (farmakologicznym), wskazują na wydłużenie życia u chorych leczonych operacyjnie z powodu zwężonych trzech lub dwóch tętnic wieńcowych [5].

Badania porównujące wyniki leczenia wielonaczyniowej ChW (zwężone 2, 3 lub więcej tętnic) za pomocą jednej z metod rewaskularyzacji (klasyczna angioplastyka lub operacja) przekroczyły już 5 lat obserwacji [6]. Uzyskane w tym okresie dane wskazują na porównywalne przeżycie i liczbę nowych incydentów sercowych w obu grupach chorych, przy istotnie większej liczbie kolejnych zabiegów rewaskularyzacji w grupie angioplastyki. Tylko w grupie chorych z cukrzycą wyniki operacyjnego leczenia ChW były lepsze niż uzyskane po zabiegu angioplastyki. Wyniki badań z randomizacją porównujących implantację stentów z CABG w wielonaczyniowej chorobie wieńcowej są natomiast niejednoznaczne. W badaniu ARTS I na korzyść chirurgii przemawia jedynie mniejszy odsetek powtórnych zabiegów rewaskularyzacji, szczególnie u chorych na cukrzycę, przy istotnie mniejszych kosztach zabiegów PCI [7, 8]. W grupie poddanej leczeniu chirurgicznemu istniał, czego nie wykazano u pacjentów poddanych stentowaniu, wyraźny związek między pooperacyjnym wzrostem poziomu CK-MB a liczbą zgonów w obserwacji jednorocznej [9]. Z kolei w badaniach ERACI II i AWESOME, porównujących wyniki stentowania z leczeniem operacyjnym u pacjentów niestabilnych, nie stwierdzono różnic w 1,5–3-letnim przeżyciu, przy mniejszej częstości zgonów i zawałów serca w tym pierwszym [10, 11]. Z kolei 6-miesięczne wyniki badania ARTS II, ogłoszone we wrześniu 2004 r., jednoznacznie pokazały,

że zastosowanie stentów uwalniających rapamycynę (Cypher, Cordis, Johnson&Johnson Co.) zmniejszyło częstość wykonania ponownych zabiegów rewaskularyzacji w grupie pacjentów poddanych zabiegom PCI do poziomu znanego z ramienia chirurgicznego w badaniu ARTS I, co przełożyło się na zbliżone przeżycie bez nowych incydentów sercowych (94,5% vs 97,3%, $p=NS$; odpowiednio dla zabiegów PCI w ARTS II i operacji CABG w ARTS I; ACC'2005). Zaczynające się duże badania z randomizacją SYNTAX i FREEDOM przyniosą ostateczną odpowiedź na pytanie, czy użycie stentów uwalniających leki (DES) będzie standardem leczenia pacjentów z wielonaczyniową ChW w najbliższej przyszłości, chociaż już teraz można łatwo zauważyć, że dokonuje się przesunięcie tych chorych z chirurgii do zabiegów rewaskularyzacji przezskórnej.

Nie ma danych świadczących o wydłużeniu okresu przeżycia u pacjentów poddanych zabiegowi angioplastyki wieńcowej w porównaniu do leczonych zachowawczo. W czasie półrocznej obserwacji pacjentów ze stabilną postacią ChW i z istotnym zwężeniem jednej tętnicy wieńcowej, leczonych zachowawczo lub za pomocą angioplastyki przezskórnej stwierdzono, że angioplastyka powoduje szybsze i pełniejsze ustąpienie dolegliwości dławicowych, ale koszty z nią związane są wyższe, a częstość występowania powikłań większa w porównaniu z grupą pacjentów leczonych zachowawczo [12]. Godne podkreślenia są również fakty, że zawał serca wystąpił z podobną częstością w obu ww. grupach chorych, natomiast u 46% pacjentów leczonych zachowawczo wycofały się bóle dławicowe. Należy jednak zauważyć, że badania dotyczyły małej grupy pacjentów (212 osób), a okres obserwacji był krótki (6 mies.). Powyższe uwagi dotyczą także stabilnych chorych z dwunaczyniową ChW. Także w tym przypadku nie stwierdzono wyraźnej przewagi angioplastyki nad leczeniem zachowawczym [13]. Prawdopodobnie mogło być to spowodowane niepełną rewaskularyzacją u części pacjentów poddanych zabiegowi PCI, wykluczeniem użycia stentów oraz małą grupą badaną (101 osób). Podobne wnioski wynikają z opublikowanych badań RITA-2 [14] i MASS [15]. Z kolei badanie AVERT pokazało, że u pacjentów ze stabilną ChW wskazania do zabiegów PCI powinny być szczególnie starannie wyważone, przede wszystkim z uwagi na możliwość wystąpienia restenozy i konieczności podjęcia kolejnej rewaskularyzacji [16]. Obecnie jednak wyniki badań z zastosowaniem DES, w których stwierdzono 3,5–4-krotnie mniejszy odsetek restenozy i ponownych rewaskularyzacji u pacjentów poddanych zabiegom PCI [17, 18] przeczą tym obawom, co rzecz jasna nie zwalnia ze starannej i wyważonej kwalifikacji pacjentów ze stabilną ChW do zabiegów PCI.

Podsumowując, u pacjentów ze stabilną ChW zabieg PCI w porównaniu do leczenia zachowawczego częściej doprowadzają do ustąpienia dolegliwości dławicowych i wydłużają czas wysiłku w testach obciążeniowych, jednak zwiększają ryzyko powikłań i koszty leczenia oraz mogą być przyczyną kolejnych zabiegów rewaskularyzacji, co przede wszystkim jest związane z restenozą.

Pacjenci z ostrym zawałem serca (STEMI) i OZW – NSTEMI stanowią odmienną grupę, która, jak to jednoznacznie udowodniono, odnosi korzyści z przełaskórno-leczeniowego interwencyjnego. Zasady postępowania terapeutycznego u tych chorych zostaną omówione w oddzielnym rozdziale tego opracowania.

4.3. Definicje używanych pojęć

Skuteczność angiograficzna zabiegu PCI tradycyjnie oznaczała uzyskanie zwężenia rezydualnego <50% z przepływem TIMI III, jednak w czasach szerokiego użycia stentów proponuje się, aby granicę skuteczności angiograficznej przesunąć nawet do <10%.

Skuteczność zabiegowa to uzyskanie założonej skuteczności angiograficznej przy braku istotnych powikłań wewnątrzszpitalnych (zgonu, zawału serca, pilnej operacji kardiochirurgicznej, udaru mózgu). Definicja zawału serca obejmuje zwykle pojawienie się nowego patologicznego załamka Q w elektrokardiogramie i wzrost troponiny i/lub CKMB powyżej górnej granicy normy. Przy braku nowego patologicznego załamka Q przyjmuje się 3-krotne przekroczenie górnego limitu CKMB jako wskaźnik zawału serca, wiktającego zabieg PCI. Każde podwyższenie poziomu troponiny I lub T powyżej górnej granicy normy laboratoryjnej oznacza zawał serca, jednak przydatność tego wskaźnika martwicy mięśnia sercowego w ocenie zawałów wiktających zabieg PCI nie została jeszcze ostatecznie ustalona.

Skuteczność kliniczna zakłada wykonanie angioplastyki skutecznej angiograficznie i zabiegowo przy jednoczesnym ustąpieniu objawów niedokrwienia (klinicznych i/lub w badaniach dodatkowych).

Powikłania zabiegu PCI są definiowane jako: zgon, zawał serca, pilna operacja CABG, udar mózgu, powikłania w miejscu wkłucia i nefropatia spowodowana podanym w czasie zabiegu kontrastem.

4.4. Wyniki bezpośrednie i odległe angioplastyki wieńcowej

Z danych opublikowanych w 2001 r. przez ACC/AHA [19] wynika, że skuteczność angiograficzna zabiegów PCI wynosi obecnie w USA 96–99%, przy częstości 1–3% okołozabiegowych zawałów serca z załamkiem Q, 0,2% pilnych operacji CABG z powodu powikłań zabie-

gów PCI i 0,5–1,4% wewnątrzszpitalnej śmiertelności. Zbliżone dane dotyczą Europy [3] i Polski (dane Sekcji Kardiologii Inwazyjnej PTK za rok 2003). Bezpośrednie wyniki zabiegów PCI zależą w oczywisty sposób od rodzaju kwalifikowanych do zabiegu zmian miażdżycowych, ilości poszerzanych tętnic i ich średnicy referencyjnej czy stanu klinicznego pacjenta bezpośrednio przed zabiegiem PCI, a także chorób współistniejących (cukrzyca, przewlekła niewydolność nerek). I tak, np. skuteczność poszerzeń zmian miażdżycowych jest większa od skuteczności udrożeń, a wyniki PCI u chorych niestabilnych lub poddanych temu zabiegowi w okresie ostrego zawału serca są gorsze w porównaniu z angioplastyką wykonaną elektywnie u pacjenta ze stabilną ChW. Należy także zwrócić uwagę na wyraźną zależność bezpośredniego wyniku PCI od doświadczenia lekarzy wykonujących ten zabieg (tzw. *krzywa uczenia*). Dla przykładu w Instytucie Kardiologii w Warszawie w latach 1984–86 skuteczność klasycznej angioplastyki balonowej (POBA) wyniosła 69,1%, rosnąc przez następne lata do poziomu 96,7% w 1993 r. [20].

Przeżycie 5-letnie chorych poddanych zabiegowi poszerzenia jednej tętnicy wieńcowej przekracza 90% [21]. U chorych, którym poszerzano dwie tętnice, 5-letnie przeżycie wynosi ok. 88%, a po angioplastyce trzech tętnic 86% [22]. Ogólnie można założyć, że niezależnie od liczby poszerzanych tętnic wieńcowych, dobrego odległego efektu jednego lub kilku zabiegów PCI można oczekiwać u ok. 80–90% chorych leczonych tą metodą [23, 24].

4.5. Nowe urządzenia stosowane w zabiegach przełaskórnej rewaskularyzacji wieńcowej

W kardiologii interwencyjnej stale prowadzone są prace nad nowymi urządzeniami, które mogłyby poprawić wyniki rewaskularyzacji przełaskórnej. Poszukiwania te mają na celu wyeliminowanie niekorzystnych zjawisk, które limitują skuteczność i bezpieczeństwo zabiegów PCI:

- ostrego lub zagrażającego zamknięcia tętnicy w czasie lub bezpośrednio po zabiegu klasycznej POBA (ok. 5% przypadków);
- nawrotu zwężenia (restenozy) po PCI (ok. 15–50% przypadków przy użyciu POBA lub stentów metalowych);
- embolizacji obwodowej i związanym z tym występowaniem okołozabiegowych zawałów serca (średnio ok. 1% przypadków);
- zjawiska *no-reflow* (2–5% przypadków), które również może być przyczyną zawału serca.

Można wskazać trzy typy tzw. nowych urządzeń, które są używane do poszerzania naczyń wieńcowych: stenty, w tym uwalniające leki (DES), aterektomy i lasery, jednak z uwagi na udowodnioną skuteczność i wynikające z niej powszechne zastosowanie przede wszystkim zostanie omówione zastosowanie tych pierwszych. Należy także wspomnieć o balonie tnącym oraz różnego rodzaju urządzeniach protekcyjnych i do trombektomii, które mogą wpływać na zwiększenie bezpieczeństwa zabiegów PCI.

Stenty są używane obecnie w 70–100% zabiegów poszerzania zwężonych naczyń wieńcowych, ponieważ w ewidentny sposób ich stosowanie przyczyniło się zarówno do skuteczniejszego leczenia powikłań związanych z zabiegiem [25], jak i redukcji częstości występowania restenozy [26–28]. W przypadku tego ostatniego zjawiska zabiegi stentowania, optymalizowane ultrasonografią wewnątrzwieńcową (ICUS) wydają się mieć nieznaczną przewagę nad stentowaniem pod kontrolą angiograficzną, **szczególnie w długich zwężeniach** [29–31]. Rozpowszechniona w ostatnich latach technika stentowania bezpośredniego (*direct stenting*) przyczyniła się do redukcji kosztów zabiegów PCI, skrócenia czasu trwania procedury i zmniejszenia narażenia pacjentów i personelu na promieniowanie rentgenowskie [32]. Także koszty leczenia, oceniane w ciągu pierwszych 6 mies. po zabiegu implantacji stentu, są obecnie porównywalne do kosztów klasycznej angioplastyki balonowej [33]. Należy dodać, że leki obecnie stosowane przy zabiegach implantacji stentów (bolus heparyny bezpośrednio przed zabiegiem oraz aspiryna z tiklopidyną lub kłopidogrelem) z jednej strony spowodowały częstość występowania podostrej zakrzepicy stentu do <1%, z drugiej praktycznie wykluczyły powstawanie groźnych powikłań krwotocznych. Trzeba jednoznacznie powiedzieć, że stenty dokonały przetomu w kardiologii interwencyjnej i w podejściu do przezskórnego leczenia pacjentów z ChW. Poszerzyły spektrum chorych leczonych niechirurgicznie, znacznie zwiększyły bezpieczeństwo zabiegów interwencyjnych, zmniejszając jednocześnie liczbę pilnych operacji z powodu powikłań PTCA do ok. 0,5–2%, oraz wyraźnie, przynajmniej w niektórych grupach chorych (ostry zawał serca, udrożnienie przewlekle zamkniętych tętnic, zwężenia ujęć tętniczych, izolowane, krótkie zwężenia dużych tętnic wieńcowych, pacjenci z cukrzycą insulinozależną) poprawiły wyniki odległe.

Optymalizacja wyników POBA za pomocą metod innych niż angiografia (IVUS, doppler, FFR) zbliżyło bezpośrednio i odległe wyniki klasycznej angioplastyki balonowej do uzyskiwanych po implantacji stentów [34, 35], jednak z drugiej strony wprowadzenie **stentów uwalniających miejscowo leki (DES)** hamujące podziały

komórek (cytostatyczne lub cytotoksyczne), wydają się obecnie optymalnym rozwiązaniem dla zwiększenia skuteczności odległej zabiegów PCI. W wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu RAVEL nie stwierdzono angiograficznej restenozy u żadnego pacjenta, któremu implantowano stent uwalniający rapamycynę [36]. W badaniach SIRIUS i TAXUS IV [17, 18], obejmujących łącznie prawie 2 500 chorych, stwierdzono 3,5–4-krotnie rzadszą restenozę (i w związku z tym istotnie mniejszą częstość powtórnej rewaskularyzacji) po implantacji stentu uwalniającego rapamycynę lub paklitaksel w porównaniu ze stentem konwencjonalnym. To samo dotyczyło także grup z tradycyjnie większą częstością restenozy, jak osoby poddane poszerzaniu gałęzi przedniej zstępującej czy pacjenci z cukrzycą. Badania te jednoznacznie przemawiają za stosowaniem stentów uwalniających rapamycynę bądź paklitaksel u wszystkich chorych, którzy są kwalifikowani do zabiegów przezskórnego poszerzania zmian *de novo* w natywnych tętnicach wieńcowych. Nie zostało jednoznacznie potwierdzone, czy DES będą skutecznie zmniejszać częstość restenozy po implantacji do zmian restenotycznych, w zwężonych żylnych pomostach aortalno-wieńcowych i u pacjentów z ostrym zawałem serca. Zastosowanie DES w wielonaczyniowej ChW zostało omówione w podrozdziale 2.

W związku z ww. danymi, wskazującymi jednoznacznie na DES jako znacznie skuteczniejsze narzędzie rewaskularyzacji w porównaniu do stentów konwencjonalnych i biorąc pod uwagę obecne realia ekonomiczne kraju, proponujemy następujące wskazania do implantacji DES w Polsce:

- zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej;
- zwężenie bliższego i środkowego segmentu gałęzi przedniej zstępującej lewej tętnicy wieńcowej;
- zwężenie bliższego segmentu dominującej prawej tętnicy wieńcowej;
- zwężenie jedynej funkcjonalnie czynnej tętnicy wieńcowej;
- leczenie nawracającej restenozy w stencie konwencjonalnym, jeżeli zabieg brachyterapii jest niemożliwy do wykonania;
- w przypadku przezskórnej rewaskularyzacji u pacjenta z wielonaczyniową chorobą wieńcową należy implantować przynajmniej jeden DES – do zwężenia położonego w najważniejszym naczyniu.

Stosowanie się do powyższych zaleceń jest szczególnie istotne u chorych na cukrzycę.

Aterektom kierunkowy (DCA). Opublikowane ostatnio wyniki dwóch dużych badań z randomizacją udowodniły, że w rękach doświadczonego operatora urządzenie to zmniejsza częstość występowania restenozy w porównaniu z klasyczną angioplastyką balonową

[37], a tzw. agresywna aterektomia kierunkowa pod kontrolą IVUS może powodować zmniejszenie częstości występowania restenozy w porównaniu z zabiegami implantacji stentów [38, 39]. Jednak próba zmniejszenia objętości blaszki miażdżycowej za pomocą DCA przed implantacją stentu nie zmniejszyła częstości restenozy w porównaniu do zabiegu implantacji stentu niepoprzedzonego DCA, co przyczyniło się do zarzucenia aterektomii kierunkowej jako szeroko stosowanej metody rewaskularyzacji przełaskórnej [40].

Rotablator jest stosowany w długich (>20 mm) i zwapniałych zmianach miażdżycowych (typ C), także u pacjentów z restenozą w obrębie implantowanego stentu. Jednak nie wykazano, że rotablator zmniejsza częstość występowania restenozy i poprawia wyniki kliniczne w obserwacjach odległych [41].

Aterektom ssący (TEC) był używany w długich, wypęnlonych masami skrzeplinywymi zmianach, zlokalizowanych w zdegenerowanych żylnych pomostach aortalno-wieńcowych. Zwykle konieczne jest dodatkowe poszerzenie naczynia za pomocą cewnika z balonikiem lub implantacja stentu [42]. Ponieważ nie stwierdzono, że urządzenie to poprawia odległe wyniki zabiegów, jego używania w ostatnich latach zupełnie zaniechano.

Lasery (ekscimerowski i holmowy) były używane w złożonych typach zmian miażdżycowych (zwykle zmiany typu B2 i C). Konieczne jest dodatkowe poszerzenie tętnicy za pomocą cewnika z balonikiem, a częstość występowania restenozy jest wysoka [43]. Obecnie te urządzenia mają znaczenie wyłącznie historyczne, podobnie jak prowadnik laserowy (*laser wire*) służący w niedalekiej przeszłości do udrażniania przewlekle zamkniętych tętnic wieńcowych.

Balon tnący (*cutting balloon*) w dużym badaniu randomizowanym nie zmniejszył częstości restenozy po 6 mies., przy zwiększonym odsetku zgonów i zawałów serca po 9 mies. w porównaniu z konwencjonalną angioplastyką balonową [44]. Z drugiej strony wykazano zmniejszenie częstości nawrotu zwężenia po poszerzeniu za pomocą tego urządzenia zmian typu B i C zlokalizowanych w małych naczyniach ($\leq 2,25$ mm) [45]. Jest używany także do zwiększenia podatności ściany tętnicy wieńcowej przed implantacją stentu, jednak nie ma opublikowanych badań obiektywnie oceniających to zastosowanie. Zaleca się używanie ciśnienia rozprężania balonu tnącego w granicach 4–8 atm, ze stosunkiem średnicy balonu do średnicy naczynia 0,9–1,1.

Systemy protekcyjne, obecnie przede wszystkim dystalne, są używane w celu zwiększenia bezpieczeństwa zabiegów PCI w żylnych pomostach aortalno-wieńcowych i u pacjentów z ostrym zawałem serca poddawanych zabiegom pierwotnej angioplastyki. Założeniem jest zmniejszenie embolizacji obwodowej

fragmentami blaszki miażdżycowej i skrzeplin, co powinno przetożyć się na zmniejszenie częstości występowania okołozabiegowych zawałów serca i zjawiska *no-reflow*. W randomizowanym badaniu SAFER istotnie stwierdzono mniejszy odsetek nowych incydentów sercowych (MACE) po 30 dniach u pacjentów poddanych poszerzeniu żylnych pomostów aortalno-wieńcowych z zastosowaniem protekcji dystalnej balonowej [46]. Podobne wyniki dało użycie filtra dystalnego [47]. Z kolei zastosowanie tego samego dystalnego balonowego systemu protekcyjnego u chorych z ostrym zawałem serca nie przyniosło oczekiwanych rezultatów (badanie EMERALD; *wyniki niepublikowane*).

Trombektomy są stosunkowo niedawno wprowadzonymi urządzeniami, służącymi do usuwania skrzeplin ze światła naczynia wieńcowego. Zasady działania trombektomów są różne, od urządzeń zasysających tylko skrzeplinę z tętnicy wieńcowej (*Rescue*), poprzez wspomaganie takiej ewakuacji przy pomocy podawanego pod odpowiednim ciśnieniem strumienia soli fizjologicznej (*AngioJet*) lub obracającej się śruby (*X-sizer*). Założeniem trombektomii jest aktywna, mechaniczna ochrona mikrokrążenia przed zatorowością fragmentami skrzeplin, dlatego też te urządzenia są stosowane głównie u pacjentów z ostrym zawałem serca, poddawanych zabiegom pierwotnej angioplastyki wieńcowej. Wykazano lepszą perfuzję na poziomie mikrokrążenia (MPG) i pełniejszą rezolucję odcinka ST w elektrokardiogramie u pacjentów po trombektomii w porównaniu do tych, którym wykonano konwencjonalny zabieg pierwotnej angioplastyki wieńcowej, jednak nie przekładało się to na zmniejszenie śmiertelności czy poprawę frakcji wyrzucania lewej komory w obserwacjach odległych [48, 49].

Proponujemy następujące wskazania do zabiegów z użyciem tzw. nowych urządzeń stosowanych w rewaskularyzacji przełaskórnej:

- stosowanie aterektomów i laserów w zabiegach PCI nie ma obecnie uzasadnienia z uwagi na negatywne wyniki opublikowanych badań z tymi urządzeniami;
- użycie balonu tnącego może zmniejszyć częstość występowania restenozy, jeżeli urządzenie jest stosowane w zmianach złożonych typu B i C, zlokalizowanych w małych (średnica $\leq 2,25$ mm) tętnicach wieńcowych;
- urządzenia protekcji dystalnej powinno się stosować w czasie zabiegów PCI żylnych pomostów aortalno-wieńcowych, ponieważ zmniejszają one częstość występowania nowych incydentów sercowych w obserwacjach odległych. Nie udowodniono korzyści wynikających z ich zastosowania w zabiegach pierwotnej angioplastyki wieńcowej u pacjentów z ostrym zawałem serca;

– trombektomy poprawiają perfuzję mięśnia sercowego u pacjentów z ostrym zawałem serca (STEMI), jednak nie wykazano redukcji nowych incydentów sercowych ani poprawy frakcji wyrzucania lewej komory po ich stosowaniu. W związku z tym rutynowe stosowanie trombektomii u pacjentów z ostrym zawałem serca nie jest zalecane.

4.6. Porównanie leczenia choroby wieńcowej za pomocą angioplastyki przezskórnej i rewaskularyzacji chirurgicznej

Problem wyboru metody rewaskularyzacji jest istotny przede wszystkim u pacjentów z wielonaczyniową ChW, szczególnie chorujących na cukrzycę. Ogólnie mówiąc, im większa jest rozległość miażdżycy tętnic wieńcowych i im bardziej złożone są zmiany miażdżycowe, tym bardziej zasadny jest wybór metody chirurgicznej, przede wszystkim jeżeli kurczliwość lewej komory jest wyraźnie zmniejszona. Wieloośrodkowe, randomizowane badania (EAST, BARI, RITA, CABRI, GABI) porównujące wyniki rewaskularyzacji za pomocą PCI i leczenia chirurgicznego pacjentów z wielonaczyniową ChW wskazują na podobną liczbę powikłań obu typów zabiegów oraz podobną częstość występowania zawału serca i śmierci w obserwacji odległej. Jednak konieczność przeprowadzenia następnego zabiegu rewaskularyzacji jest istotnie większa w grupie pacjentów poddanych angioplastyce [53]. O problemie gorszych wyników odległych angioplastyki u pacjentów z cukrzycą była mowa w rozdziale

4.2. Porównanie wyników leczenia wielonaczyniowej ChW za pomocą stentów i rewaskularyzacji chirurgicznej (ARTS I i ERACI II) zostało również tam poruszone [7, 10]. Prawdopodobnie DES zmienia radykalnie nastawienie do przezskórnego leczenia wielonaczyniowej ChW, przesuując duży odsetek pacjentów z kardiologii do kardiologii interwencyjnej (patrz 4.2.).

4.7. Wskazania do angioplastyki tętnic wieńcowych

Wskazaniem do wykonania zabiegu angioplastyki jest co najmniej jedna angiograficznie istotna (>50% średnicy światła) zmiana miażdżycowa w tętnicy wieńcowej pod warunkiem, że istnieją dowody (objawy kliniczne, badania dodatkowe), świadczące o niedokrwieniu w obszarze mięśnia sercowego zaopatrywanym przez tę tętnicę.

Na kwalifikację do zabiegu angioplastyki wieńcowej powinny mieć wpływ następujące elementy:

- 1) angiograficzny typ zmiany miażdżycowej;
- 2) charakterystyka kliniczna pacjenta;
- 3) doświadczenie operatora;
- 4) wyposażenie i normy, które powinna spełniać pracownia hemodynamiczna.

Ad 1. Podział na rodzaje zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych został wprowadzony przez *American College of Cardiology/American Heart Association* na podstawie obrazu angiograficznego zwężenia naczynia oraz przewidywanej skuteczności klasycznej angioplastyki

Tabela I. Klasyfikacja zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych w erze powszechnego użycia stentów wg ACC/AHA

Typ A: niskie ryzyko zabiegu	
– krótkie (dł. <10 mm)	– zwapnienia: niewielkie lub brak
– koncentryczne	– niecałkowicie zamykająca światło
– łatwe dojście	– nieobejmująca ujścia
– łagodna krzywizna <45°	– nieobejmująca dużych gałęzi bocznych
– gładkie zarysy	– bez obecności skrzepliny
Typ B: umiarkowane ryzyko zabiegu	
– rurkowate (długość 10–20 mm)	– zwapnienia: umiarkowane – duże
– ekscentryczna	– niedrożność <3 mies.
– umiarkowanie kręty odc. proksymalny	– zlokalizowane w ujściu
– umiarkowana krzywizna >45°–<90°	– zwężenie rozwidlenia (2 prowadniki)
– nieregularne zarysy	– obecna skrzeplina
Typ C: wysokie ryzyko zabiegu	
– zmiany rozsiane (dł. >20 mm)	– niedrożność >3 mies. lub kolaterale
– bardzo kręty odc. proksymalny	– niemożliwe zabezpieczenie bocznych gałęzi
– duża krzywizna >90°	– rozsiane zmiany w pomostach żylnych

styki i częstości wystąpienia powikłań tego zabiegu [54]. Obecnie, w dobie dominacji stentów, grupa ekspertów ACC/AHA zaproponowała w 2001 r. modyfikację tej klasyfikacji, którą przedstawiono w Tabeli I [19]. Należy również podkreślić, że powszechne zastosowanie stentów w ewidentny sposób zmniejszyło zależność bezpieczeństwa i skuteczności bezpośredniej zabiegów PCI od określonego typu zmiany miażdżycowej.

Ad 2. Do czynników klinicznych, zwiększających ryzyko wystąpienia powikłań angioplastyki, a w szczególności ryzyko zgonu, należy zaliczyć: płeć żeńską, wiek >65 lat, przebyty zawał serca, wielonaczyniową ChW, zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej lub jego ekwiwalent, duży obszar mięśnia sercowego zagrożonego ostrym niedokrwieniem, kolaterale zaopatrujące duży obszar miokardium i pochodzące z segmentu naczynia położonego dystalnie do poszerzanego zwężenia, niewydolność lewej komory serca, przewlekłą niewydolność nerek, cukrzycę, brak leczenia przeciwplatekowego.

Ad 3. Doświadczenie operatora. Należy przyjąć, że doświadczonym operatorem w zakresie PCI jest ten lekarz, który wykonuje 100 zabiegów rocznie (w tym co najmniej 50 jako 1. operator). Pracownia, w której są wykonywane przełskórne zabiegi poszerzania tętnic wieńcowych, musi wykonywać co najmniej 200, a optymalnie 600 lub więcej zabiegów rocznie, żeby zapewnić odpowiednio wysoki poziom leczenia interwencyjnego. Dokładniejsze omówienie ww. zagadnień znajduje się w rozdziale 1. niniejszego opracowania.

Ad 4. Wyposażenie i niezbędne normy. Zabiegi PCI nie mogą odbywać się, jeżeli w pracowni nie ma stentów. Pracownia powinna być wyposażona w pompę do kontrapulsacji wewnątrzaoortalnej. Wszystkie zabiegi, a także powikłania, powinny być archiwizowane w komputerowej bazie danych. Od kwietnia 2002 r. został wprowadzony ogólnopolski, jednolity komputerowy system archiwizacji danych z zabiegów PCI, w tym także powikłań. Jesteśmy przekonani, że przyczyni się to do lepszej kontroli jakości zabiegów PCI wykonywanych w kraju.

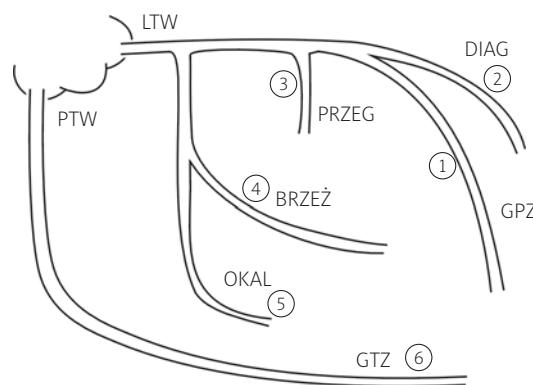
Kwalifikując pacjenta do zabiegu rewaskularyzacji przełskórnej, należy kierować się zasadami, które z konieczności muszą stanowić pewne uogólnienie i z pewnością nie wyczerpują w pełni wszystkich sytuacji klinicznych i całego spectrum obrazów angiograficznych tętnic wieńcowych, z którymi można spotkać się w praktyce kardiologicznej.

Wskaźnik potencjalnego uszkodzenia mięśnia sercowego (jeopardy score) w czasie zabiegu PCI jest pomocny w ustalaniu ryzyka angioplastyki, szczególnie u chorych z wielonaczyniową ChW, chociaż w praktyce rzadko używany [55]. Sposób jego obliczania został przedstawiony na Rycinie 1. Przy wskaźniku <2,0 ryzyko zgonu w czasie zabiegu wynosi 2,3%, przy wartości

2,5–3,0 wzrasta do 10,0%, a powyżej 5,5 punktu wynosi 33,3%. Po obliczeniu tego wskaźnika można zidentyfikować chorych, którzy z uwagi na duże ryzyko zgonu w trakcie angioplastyki powinni być leczeni operacyjnie lub wymagają stosowania tzw. angioplastyki wspomaganą (kontrapulsacja, krążenie pozaustrojowe) [56].

Angioplastyka wielonaczyniowa może być wykonana w następujących przypadkach:

- istotne zmiany typu A w dwóch dużych tętnicach wieńcowych zaopatrujących umiarkowane lub duże obszary żywego mięśnia sercowego;
- zmiany typu A położone w jednej lub dwóch tętnicach wieńcowych skojarzone ze zmianą typu B lub C położoną w innej tętnicy, zaopatrującej mały (niepełna reaskularyzacja) lub martwiczy (zawał) obszar mięśnia sercowego, która nie będzie poszerzana;



Rycina 1. Wskaźnik potencjalnego uszkodzenia mięśnia sercowego. Tętnice wieńcowe są podzielone na 6 segmentów. Prawa tętnica wieńcowa na tym schemacie jest dominująca. Przyznaje się 0,5 punktu, jeżeli stwierdza się hypokinezę w obszarze zaopatrywanym przez inną tętnicę niż poszerzana. Przyznaje się 1 punkt, jeżeli obszar mięśnia sercowego zaopatrywany przez tętnicę poddaną zabiegowi angioplastyki może w wyniku jej zamknięcia stać się akinetyczny. Za każde stwierdzone zwężenie $\geq 70\%$ (nawet jeśli nie ma być poszerzane) również przyznaje się 1 punkt. Suma punktów określa wskaźnik potencjalnego uszkodzenia mięśnia sercowego w czasie zabiegu angioplastyki. Wartość wskaźnika <2,0 punktów: ryzyko zgonu 2,3%; >5,5 punktu: ryzyko zgonu 33,3% (patrz także rozdział 6). PTW – prawa tętnica wieńcowa, LTW – lewa tętnica wieńcowa, GTZ – gałąź tylna zstępująca, GPZ – gałąź przednia zstępująca, DIAG – gałąź diagonalna, OKAL – gałąź okalająca, PRZEG – gałąź przegrodowa, BRZEŻ – gałąź brzożna

- zmiany typu B w dwóch tętnicach zaopatrujących umiarkowanej wielkości obszar mięśnia sercowego (wskaźnik uszkodzenia $\geq 2,5$);
- jedna tętnica ze zmianą typu C i jedna ze zmianą typu A lub B pod warunkiem, że zmiana nie jest zlokalizowana w początkowym odcinku GPZ zaopatrującej duży obszar żywego mięśnia sercowego;
- zmiany typu B w dwóch dużych tętnicach wieńcowych pod warunkiem, że istnieją warunki anatomiczne do implantacji stentów.

Proponujemy następujące zalecenia dla wykonywania zabiegów przezskórnej angioplastyki u pacjentów z wielonaczyniową chorobą wieńcową:

- rozważyć możliwość etapowej rewaskularyzacji, szczególnie przy zmianach typu B i C;
- implantować DES do zmiany najbardziej istotnej i/lub położonej w najważniejszej tętnicy wieńcowej, zaopatrując pozostałe zwężenia za pomocą stentów konwencjonalnych;
- rozważyć możliwość poszerzenia tylko najbardziej istotnej, z punktu widzenia klinicznego, zmiany (*culprit lesion*, niepełna rewaskularyzacja);
- rozważyć kolejność poszerzania zmian – zacząć od najtrudniejszej technicznie lub najbardziej istotnej z punktu widzenia klinicznego;
- rozważyć procedurę hybrydową: wszczepienie tętnicy piersiowej wewnętrznej lewej do gałęzi przedniej zstępującej LTW (szczególnie, gdy możliwe jest wykonanie *minimal invasive surgery*) i przezskórne poszerzenie pozostałych tętnic.

Niepełna rewaskularyzacja jest często z góry ustaloną strategią postępowania u chorych poddawanych zabiegom angioplastyki. Dotyczy to pacjentów z wielonaczyniową ChW i jest związane:

- z granicznymi, niemającymi znaczenia klinicznego zmianami w jednej z tętnic wieńcowych;
- z morfologicznym typem zmiany, który wyklucza skuteczną rewaskularyzację za pomocą PCI. W tym wypadku zawsze należy rozważyć możliwość leczenia operacyjnego, ewentualnie z terapią hybrydową, kiedy w grę wchodzi gałąź przednia zstępująca LTW;
- z istotną zmianą miażdżycową zlokalizowaną w małej bocznej gałęzi;
- z zabiegiem PCI u ludzi starszych i obciążonych dodatkowymi chorobami, u których poszerza się wyłącznie jedną zmianę, najważniejszą z punktu widzenia klinicznego i angiograficznego (*culprit lesion*). Pomimo przeprowadzenia niepełnej rewaskularyzacji podczas zabiegu angioplastyki wielu chorych odczuwa wyraźną poprawę kliniczną, pacjenci z niestabilną ChW stabilizują się, a np. decyzja co do ewentualnej operacji kardiologicznej może być przesunięta w czasie [57].

Zabiegi udroźnienia przewlekle zamkniętej tętnicy wieńcowej są obciążone z jednej strony mniejszą skutecznością (50–60%), z drugiej nikłym odsetkiem powikłań (0–2%). Tego typu zabiegi powinno się wykonywać tylko dysponując dowodami (objawy kliniczne, próba wysiłkowa, SPECT, echo wysiłkowe lub z dobutaminą), że w obszarze, który był zaopatrywany przez zamkniętą obecnie tętnicę, jest żywy mięsień sercowy (szczególnie ważne u chorych z akinezą). Udroźnienie nie powinno być podejmowane u pacjentów, co do których domniemywa się, że tętnica jest zamknięta przez ponad 6 mies., a także jeśli obraz angiograficzny sugeruje niską skuteczność zabiegu (bardzo krótki i tępo zakończony kikut tętnicy, siatka kolaterali łączących odcinek przed i za miejscem niedrożności, bocznicą odchodząca w miejscu niedrożności). Udroźnienie tętnicy wieńcowej może być podjęte bezpośrednio po koronarografii diagnostycznej. Należy pamiętać, że restenoza po zabiegach udroźnienia jest wyższa niż po angioplastyce i wynosi ok. 60% [58]. Ponieważ udowodniono, że stent zmniejsza częstość nawrotu zwężenia po zabiegu udroźnienia tętnicy wieńcowej, powinno się wykonywać jego implantację w tych przypadkach [59].

Do urządzeń, które zwiększają skuteczność zabiegów udroźnienia przewlekle zamkniętych tętnic wieńcowych, należy zaliczyć prowadniki hydrofilne oraz prowadniki o specjalnej konstrukcji, pozwalającej na łatwiejsze i skuteczniejsze sforsowanie miejsca niedrożności.

Leczenie zwężonego i niezabezpieczonego chirurgicznie pnia lewej tętnicy wieńcowej, do niedawna stanowiące wyłączną domenę kardiologii, jest obecnie coraz częściej podejmowane przez kardiologów interwencyjnych, szczególnie po opublikowaniu bardzo dobrych wyników odległych implantacji DES [17, 18]. Należy stwierdzić, że zarówno poprawiona wersja zaleceń ACC/AHA, jak i najnowsza wersja rekomendacji dla zabiegów przezskórnych interwencji wieńcowych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego jasno mówią, że chirurgia wieńcowa pozostaje preferowanym sposobem leczenia zwężonego, niezabezpieczonego chirurgicznie pnia LTW [19, 60]. Z drugiej jednak strony, opierając się na opublikowanych badaniach dotyczących zabiegów PCI niezabezpieczonego pnia lewej tętnicy wieńcowej, można stwierdzić, że:

- u pacjentów ze zwężeniem niezabezpieczonego chirurgicznie pnia LTW, którzy są definiowani jako źli kandydaci do leczenia chirurgicznego z uwagi na m.in. wiek >75 lat, frakcję wyrzucania lewej komory $<40\%$, dużą niedomykalność zastawki mitralnej, przebytą operację kardiologiczną, niewydolność nerek i rozsiane zmiany w obwodowych odcinkach naczyń wieńcowych, wyniki implantacji stentów są

- niekorzystne. U tych chorych całkowita śmiertelność roczna przekraczała 20%. Rokowanie było znacznie lepsze u pacjentów bez ww. czynników ryzyka, u których śmiertelność roczna wahała się w granicach 3,4–3,8% [61–63];
- dystalna lokalizacja zwężenia w pniu LTW, obejmującego jego rozwidlenie (bifurkację) na GPZ i GO, jest obarczona wyraźnie większą częstością restenozy w porównaniu do zmian ostialnych i położonych w części środkowej pnia LTW, nawet po zastosowaniu DES [64, 65];
 - jak wynika z prospektywnego, ale nierandomizowanego badania *The French Registry of Unprotected Left Main Coronary Artery Treatment*, w obserwacji 12-mies. w porównaniu do leczenia chirurgicznego implantacja stentu do zwężenia w niezabezpieczonym pniu LTW była obarczona porównywalną śmiertelnością (10,4% w grupie chirurgicznej, 7,8% w grupie stentowanej, $p=NS$), ale częstość ponownej revascularizacji była mniejsza u pacjentów leczonych chirurgicznie (2,1% vs 22,3%, $p < 0,005$) [66];
 - wstępne dane z rejestru RESEARCH sugerują, że implantacja stentu uwalniającego rapamycynę do zwężonego i niezabezpieczonego chirurgicznie pnia LTW daje bardzo dobre wyniki średnioterminowe (tylko 1 zgon, u pozostałych 16 pacjentów nie obserwowano nowych incydentów sercowych w okresie 6 mies.), jednak grupa 17 pacjentów jest zbyt mała, żeby można wyciągnąć ostateczne wnioski [67]. Ponadto, jak stwierdzono wyżej, mimo użycia DES problemem pozostają zwężenia zlokalizowane w rozwidleniu pnia LTW, szczególnie u pacjentów z cukrzycą i niską (<35%) frakcją wyrzucania lewej komory [65]. Brak danych w piśmiennictwie dotyczących zastosowania stentów uwalniających paklitaksel w leczeniu zwężonego pnia LTW;
 - aterektomia wykonana przed implantacją konwencjonalnego, stalowego stentu do niezabezpieczonego chirurgicznie pnia LTW prawdopodobnie zmniejsza restenozę, przynajmniej w naczyniach o średnicy referencyjnej <3,5 mm [68]. Nie ma danych dotyczących implantacji DES do pnia LTW po uprzedniej aterektomii;
 - istnieje dość powszechna zgoda, dotycząca konieczności wykonywania kontrolnej koronarografii w okresie 3–6 mies. po implantacji stentu do niezabezpieczonego chirurgicznie pnia LTW. Ma to oczywisty związek z restenozą, której wystąpienie w tej lokalizacji może mieć katastrofalne następstwa.

Podsumowując, można powiedzieć, że zabiegi implantacji stentów do niezabezpieczonego chirurgicznie pnia LTW są zwykle technicznie łatwe i dają bardzo dobre wyniki bezpośrednie. Jednak istotnym problemem pozostaje restenozą, której częstość nie przekracza

10% w zmianach o lokalizacji ostialnej i środkowej, pozostaje natomiast wysoka w dystalnym, obejmującym rozwidlenie segmencie pnia LTW, nawet mimo stosowania DES. Dlatego zabiegi te powinny być obecnie zarezerwowane dla pewnych tylko przypadków, z których każdy powinien być indywidualnie i wnikliwie rozważony, również po uwzględnieniu opinii współpracującego z zespołem kardiologów interwencyjnych kardiochirurga. Preferencyjnie należy implantować DES(y), nie zominając o angiograficznej kontroli po 3–6 mies. od zabiegu, szczególnie przy zmianach zlokalizowanych w rozwidleniu pnia LTW i u pacjentów chorych na cukrzycę. Nie jest natomiast jasne, czy dobór średnicy stentu i balonika do ewentualnej optymalizacji stentu na podstawie ultrasonografii wewnątrznaczyniowej (IVUS) przyczynia się do zmniejszenia częstości występowania restenozy [68].

Proponujemy następujące wskazania do stentowania niezabezpieczonego chirurgicznie pnia LTW:

- przypadki nagłe, np. ostre zamknięcie pnia LTW;
- pacjenci z zamkniętą lub niekwalifikującą się do leczenia chirurgicznego GPZ lub GO;
- pacjenci niskiego ryzyka, z krótkim zwężeniem zlokalizowanym w początkowym lub środkowym odcinku pnia LTW, którzy nie wyrażają zgody na leczenie operacyjne;
- pacjenci wysokiego ryzyka leczenia chirurgicznego z uwagi na poważne choroby współistniejące – jednak ryzyko zgonu tych chorych po zabiegu PCI jest również wysokie;
- pacjenci z rozszanymi zmianami miażdżycowymi współistniejącymi ze zwężeniem pnia LTW, którzy ze względów anatomicznych nie są kandydatami do leczenia chirurgicznego [69].

Pień zabezpieczony chirurgicznie, tzn. z funkcjonującym pomostem do gałęzi przedniej zstępującej lub okalającej lewej tętnicy wieńcowej, stanowi zazwyczaj wskazanie do podjęcia leczenia przezskórnego.

Poszerzanie żylnych pomostów aortalno-wieńcowych wiąże się z gorszymi wynikami bezpośrednimi i odległymi w porównaniu do natywnych tętnic wieńcowych. Zależy to jednak od lokalizacji zwężenia (najlepsze wyniki odległe osiąga się po zabiegach PCI zwężeń położonych w odcinku dystalnym żylnego pomostu), wieku pacjenta, stopnia uszkodzenia lewej komory i obecności rozszanych zmian w pomostach i tętnicach natywnych [19]. Zastosowanie stentów wydaje się zmniejszać częstość restenozy, jednak nie są znane wyniki odległe użycia DES w tej grupie chorych. Zastosowanie urządzeń protekcji dystalnej zmniejsza ryzyko wystąpienia około-

zabiegowego zawału serca i zgonu [46, 47], szczególnie w pomostach starszych niż 7 lat. Nie ma natomiast dowodu na korzystny wpływ blokerów receptora płytkowego IIb/IIIa [70]. Z niepublikowanych wyników badania SYMBIOT III wynika, że nie sprawdziły się nadzieje na zmniejszenie częstości występowania restenozy po zastosowaniu tzw. stentgraftów.

Proponujemy następujące wskazania do zabiegów przeszłokórnej angioplastyki żylnych pomostów aortalno-wieńcowych:

- stent powinien być zawsze użyty przy poszerzaniu ujścia i proksymalnego odcinka pomostu;
- należy rozważyć zastosowanie dystalnej protekcji przy zabiegu przeszłokórnej angioplastyki w celu zmniejszenia powikłań związanych z embolizacją obwodową. W szczególności może to dotyczyć pomostów z rozsianymi zwężeniami i starszych niż 7 lat;
- udrażnianie zamkniętych żylnych pomostów aortalno-wieńcowych jest obarczone dużą częstością powikłań i wysokim odsetkiem nawrotu niedrożności, dlatego ten typ zabiegu nie jest zalecany. Rola nowych urządzeń, np. trombektomów, w udrażnianiu zamkniętych skrzeplin żylnych pomostów jest obecnie nieznana;
- brak dowodów, że blokery receptora płytkowego IIb/IIIa zmniejszają powikłania okołozabiegowe w tej grupie pacjentów, dlatego ich rutynowe stosowanie jest niewskazane.

Zabieg angioplastyki w ostrym zawałe serca jest obecnie uznany za metodę leczenia z wyboru tej postaci choroby niedokrwiennej serca. Obecnie uważa się, że powinna być połączona z implantacją stentu [71] i – w pewnych określonych przypadkach – z podaniem blokera receptora płytkowego IIb/IIIa – abciximabu. Można również rozważyć tzw. angioplastykę torowaną (ułatwioną) – po wstępnym podaniu połowy dawki tPA lub tenekteplazy i pełnej dawki blokera IIb/IIIa lub tylko blokera IIb/IIIa pacjent jest transportowany do ośrodka wykonującego bezpośrednio zabieg PCI. Dokładne omówienie tego zagadnienia znajduje się w oddzielnym rozdziale.

Opublikowane w 2001 r. standardy ACC/AHA wyodrębniają również 3 specyficzne podgrupy pacjentów z ChW, którzy są kandydatami do zabiegów PCI [19]:

1. Pacjenci asymptomatyczni lub z łagodną dławicą piersiową: u tych chorych rekomendowane jest wykonanie zabiegu PCI, jeżeli zwężenia są zlokalizowane w jednej lub dwóch tętnicach wieńcowych, a wykonanie zabiegu jest technicznie proste (Tabela I). Poszerzane naczynia powinny zaopatrywać w krew duże obszary mięśnia sercowego lub, w przypadku chorych z cukrzycą, co najmniej obszary umiarkowanej wielkości. Dopuszcza się również zabieg PCI u pacjentów ze

zwężeniami położonymi w ≥ 3 tętnicach wieńcowych, zaopatrujących co najmniej umiarkowanej wielkości obszary miokardium, pod warunkiem przewidywanej wysokiej skuteczności bezpośredniej angioplastyki.

- 2. Pacjenci z dławicą piersiową w klasach II–IV CCS i chorzy niestabilni:** zabieg PCI są zalecane u chorych z ≥ 1 zwężeniem zlokalizowanym w ≥ 1 naczyniu, które zaopatruje (ją) umiarkowany/duży obszar mięśnia sercowego, a zabieg angioplastyki ma przewidywaną wysoką skuteczność (Tabela I). Do tej grupy należy także zaliczyć pacjentów z chorobą 2- i 3-naczyniową, obejmującą proksymalne zwężenie gałęzi przedniej zstępującej LTW lub z obniżoną frakcją wyrzucania lewej komory oraz ze zwężeniami zlokalizowanymi w żylnych pomostach aortalno-wieńcowych.
- 3. Pacjenci po operacyjnym leczeniu ChW:** wskazaniem do wykonania zabiegu PCI jest wczesna dławica pooperacyjna (zwykle do 30 dni), dławica w 1–3 lata po CABG, jeżeli jej przyczyną jest izolowane, krótkie zwężenie pomostu żylnego oraz piersiowa dławica u pacjentów ze zwężeniem żylnego pomostu > 3 lat od leczenia operacyjnego.

4.8. Inwazyjne leczenie niestabilnej dławicy piersiowej i zawału serca bez uniesienia odcinka ST

Współautorzy: Mariusz Gąsior, Krzysztof Wilczek, Tadeusz Zębik

Niestabilna dławica piersiowa (*unstable angina*, UA) i zawał serca bez uniesienia odcinka ST (*non ST elevation myocardial infarction*, NSTEMI) są ostrymi zespołami wieńcowymi (*acute coronary syndrome*, ACS), charakteryzującymi się dynamicznie narastającymi zaburzeniami perfuzji mięśnia sercowego. Kluczowym zdarzeniem dla rozwoju ACS jest pęknięcie, nadżerka lub rozerwanie ranliwej blaszki miażdżycowej (*vulnerable plaque*), czego konsekwencją jest zwężenie tętnicy wieńcowej przez zakrzep, zwykle niezamykający całkowicie tętnicy. Dodatkowym czynnikiem patogenetycznym jest mikrozatorowość obwodowa agregatami aktywowanych płytek, granulocytów oraz fragmentami pękniętej blaszki miażdżycowej. Konsekwencją tych zjawisk jest różny stopień niedokrwienia i uszkodzenia mięśnia sercowego. W przypadku NSTEMI niedokrwienie jest na tyle głębokie i trwa na tyle długo, że doprowadza do uszkodzenia miocytów i w konsekwencji podwyższenia poziomu markerów uszkodzenia miokardium (troponina I lub T, CK-MB mass). W UA wskaźniki martwicy pozostają w normie.

Z innych możliwych przyczyn patogenetycznych ACS wymienia się:

- przedłużający się kurcz tętnicy wieńcowej (dławica Prinzmetal), zwykle skojarzony z dysfunkcją śródbłonna;

- stabilną, szybko narastającą blaszkę miażdżycową u chorych z agresywną miażdżycą lub restenozą po PCI;
- indukowanie procesu zapalnego w obrębie ściany naczynia przez drobnoustroje na drodze aktywacji makrofagów i limfocytów T, mających zdolność wydzielania metaloproteinaz;
- UA/NSTEMI wtórne w przebiegu nadmiernego zapotrzebowania na tlen (gorączka, tachykardia, tyreotoksykoza), przedłużającego się spadku ciśnienia oraz niewystarczającej zdolności przenoszenia tlenu przez krew (anemia, hipoksemia).

Opracowanie optymalnej metody leczenia wymaga dokładnego określenia profilu pacjentów oraz szczegółowej stratyfikacji ryzyka (Tabela II) [72, 73]. W stratyfikacji ryzyka pomocna może być skala punktowa, zaproponowana przez Antmana i wsp. [74]. O stopniu ryzyka decyduje suma punktów (1 pkt za każdy analizowany parametr):

- wiek >65 lat;

- więcej niż 3 czynniki ryzyka choroby wieńcowej;
- potwierdzona angiograficznie istotna choroba wieńcowa (zwężenie tętnicy >50%);
- zmiany odcinka ST w EKG;
- więcej niż 2 incydenty bólu wieńcowego w ciągu ostatniej doby;
- zażywanie aspiryny w ciągu ostatnich 7 dni;
- podwyższone markery uszkodzenia mięśnia sercowego.

Ryzyko wystąpienia istotnych zdarzeń sercowych (zgon, kolejny zawał, nawracające ciężkie niedokrwienie wymagające rewaskularyzacji) rośnie w przedziale od 4,7 do 40,9% wraz ze wzrostem tzw. *TIMI risk score*, definiowanego jako suma punktów poszczególnych składowych ww. skali. Dużą przydatność kliniczną zastosowania tej skali potwierdzono w badaniach ESSENCE, TACTICS-TIMI 18 i PRISM-PLUS [75–77]. Spośród chorych z UA/NSTEMI największą korzyść z leczenia za pomocą heparyn drobnocząsteczkowych (LMWH), bloke-

Tabela II. Krótkoterminowe ryzyko zgonu lub zawału serca u chorych z UA/NSTEMI

Cechy dużego ryzyka
Dławica w spoczynku i spełnione przynajmniej jedno kryterium z poniższych:
narastająca dławica w ciągu ostatnich 48 godz.
dłuższy niż zwykle (≥20 min), utrzymujący się ból w klatce piersiowej
zmiany w zakresie odcinka ST w dwóch sąsiednich odprowadzeniach ≥0,5 mm lub świeży LBBB
dławica piersiowa i objawy niewydolności serca (obrzęk płuc, narastający szmer niedomykalności mitralnej, cwał III tonu, tachykardia)
dławica piersiowa z utrwalonym częstoskurczem komorowym
dławica piersiowa z niskim ciśnieniem tętniczym
znacznie zwiększone stężenia w surowicy biochemicznych wskaźników uszkodzenia niedokrwiennego mięśnia sercowego – troponina I (TnI), troponina T (TnT) >0,1 ng/ml
wiek >75 lat
Cechy umiarkowanego ryzyka
Dłuższy (>20 min) ból w klatce piersiowej w spoczynku, który ustąpił i spełnione przynajmniej jedno kryterium z poniższych:
wiek >65-70 lat
cukrzyca
głębokie odwrócenie załamka T w ≥5 odprowadzeniach (zwłaszcza w czasie bólu)
cechy dławicy piersiowej w III lub IV klasie CCS w ciągu ostatnich 2 tyg.
patologiczne załamki Q będące następstwem wcześniejszego zawału mięśnia sercowego
stan po wszczepieniu pomostów aortalno-wieńcowych lub udokumentowana choroba tętnic obwodowych lub mózgowych
nieznacznie zwiększone markery sercowe (np. TnT >0,01 ng/ml, ale <0,1 ng/ml)
Cechy małego ryzyka
Prawidłowy lub niezmienny wynik badania elektrokardiograficznego i spełnione przynajmniej jedno kryterium z poniższych:
zwiększona częstość, nasilenie lub czas trwania dławicy piersiowej, ale nie III lub IV klasa CCS
dławica piersiowa wywołana mniejszym niż dotychczas wysiłkiem <III CCS
dławica rozpoznana w okresie ostatnich 2 tyg. do 2 mies. <III CCS
prawidłowe markery sercowe (TnI, TnT)

rów receptorów IIb/IIIa oraz PCI odnieśli chorzy z wysokim *TIMI risk score* (≥ 5 punktów). Według Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (*Guidelines 2005*) grupa wysokiego ryzyka NSTEMI-ACS, o największym prawdopodobieństwie powikłań zakrzepowych mogących prowadzić do zawału i zgonu, u której należy przeprowadzić rewaskularyzację w ciągu 48 godz., to chorzy, u których występują następujące objawy:

- nawracające bóle spoczynkowe;
- dynamiczne deniwelacje odcinka ST: obniżenie odcinka ST $\geq 0,1$ mV lub przemijające uniesienie odcinka ST $\geq 0,1$ mV;
- podwyższone poziomy troponiny I, T lub CK-MB;
- niestabilność hemodynamiczna;
- złośliwe arytmie komorowe (VT, VF);
- cukrzyca.

Wśród innych czynników, które należy uwzględnić w stratyfikacji ryzyka ESC, wymienia się wiek >65 – 70 lat, obecność choroby wieńcowej w wywiadzie, przebytego zawału serca, przebytych PCI lub CABG, zastoinową niewydolność serca, przebyty obrzęk płuc, świeżą niedomykalność mitralną, podwyższone wskaźniki zapalne (CRP, Fibrynogen, IL-6), BNP, NT-proBNP oraz niewydolność nerek.

Obecnie w praktyce klinicznej funkcjonują dwie strategie postępowania: **wczesna zachowawcza** oraz **wczesna inwazyjna**. Ta pierwsza opiera się na założeniu, że tylko chorzy z niedokrwieniem utrzymującym się pomimo optymalnej farmakoterapii lub chorzy z niedokrwieniem udokumentowanym testami nieinwazyjnymi po opanowaniu stanu ostrego odnoszą korzyść z diagnostyki i ewentualnego leczenia inwazyjnego. Zaletą tej strategii jest uniknięcie zwiększonego ryzyka zabiegu w ostrej fazie choroby. Z drugiej jednak strony proces leczenia ulega wydłużeniu, a brak informacji o rozmieszczeniu i zaawansowaniu zmian w tętnicach wieńcowych (choroba wielonaczyniowa lub zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej) sprawia, że chorzy najwyższego ryzyka nie otrzymują odpowiednio szybko właściwego i pełnego leczenia.

Strategia wczesnego postępowania inwazyjnego nakazuje wykonanie koronarografii i zabiegów rewaskularyzacyjnych (PCI, CABG) w jak najkrótszym czasie. W praktyce w przypadku przezskórnej interwencji wieńcowej jest to zwykle 24–48 pierwszych godz. hospitalizacji. U chorych najwyższego ryzyka należy rozważyć leczenie inwazyjne w czasie $<2,5$ godz. Koronarografia (nie tylko w tej grupie chorych) jest najlepszym sposobem stratyfikacji ryzyka, który umożliwia podjęcie optymalnego leczenia w konkretnej sytuacji. Kilka ważnych badań z randomizacją, przeprowadzonych w ostatnich latach dostarczyło danych porównujących wczesną stra-

tegię inwazyjną z wczesną strategią zachowawczą. Są to badania: TIMI IIIB, VANQWISH, FRISC II, TACTICS-TIMI 18 [76, 78–80]. Jednak dopiero badanie FRISC II, przeprowadzone na grupie 2 457 chorych, wykazało wyższość postępowania inwazyjnego nad pierwotnie zachowawczym. Zgon lub zawał serca po 6 mies. obserwowano u 9,4% chorych w ramieniu inwazyjnym i 12,1% w grupie chorych randomizowanych do leczenia zachowawczego (RR 0,78; $P=0,031$). Należy zaznaczyć, że postępowanie inwazyjne było w istocie odroczone i wykonywano je odpowiednio w ciągu 3 dni (diagnostyka) i 7 dni (rewaskularyzacja) od randomizacji. Zarejestrowany w tym badaniu fakt większego ryzyka występowania okotozabiegowego zawału serca w grupie inwazyjnej był najpewniej związany z rzadkim stosowaniem blokerów receptorów IIb/IIIa (ok. 10%). W kolejnym badaniu TACTICS-TIMI 18 w grupie 2 220 chorych (w tym 1 114 leczonych za pomocą PCI) leczenie inwazyjne było wykonywane w czasie do 48 godz. Chorym podawano tirofiban, LMWH i aspirynę. W 6-mies. obserwacji wykazano lepsze wyniki w ramieniu inwazyjnym: łącznie zgon i zawał serca oraz zawał serca wystąpiły w grupie inwazyjnej istotnie rzadziej, odpowiednio 7,3% vs 9,5%, $P=0,025$ oraz 4,8% vs 6,9%, $P=0,029$. Nierozstrzygnięty jest problem, jak wcześnie wdrażać strategię inwazyjną. Analiza badania TACTICS-TIMI 18 nie wykazała przewagi wczesnej (<48 godz.) nad późną (>48 godz.) strategią inwazyjną [81]. W badaniu ELISA odroczone angiografia, poprzedzona leczeniem tirofibanem była korzystniejsza od wczesnej diagnostyki inwazyjnej bez przygotowania blokerem IIb/IIIa [82]. W innym badaniu, ISAR-COOL, wykazano przewagę interwencji wczesnej (do 6 godz.) nad późną (3–5 dni), poprzedzonych intensywnym leczeniem heparyną i lekami przeciwplatekcyjnymi (aspiryna, klopidogrel i tirofiban) [83]. Pierwotny punkt końcowy (zgon ze wszystkich przyczyn, zawał serca w 30-dniowej obserwacji) wystąpił u 11,6% chorych, u których leczenie inwazyjne odroczone i u 5,9% chorych, u których wykonano wczesną interwencję ($p=0,04$).

Biorąc pod uwagę wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ACC), Amerykańskiego Towarzystwa Serca (AHA) oraz Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) uważamy, że wczesne leczenie inwazyjne powinno być podjęte w następujących sytuacjach [72, 84, 84a]: u chorych z *TIMI risk score* >5 lub jednym z poniższych czynników:

- z niedokrwieniem nawracającym pomimo intensywnej farmakoterapii (powtarzające się bóle wieńcowe lub/i dynamiczne zmiany odcinka ST – przejściowe, trwające powyżej 30 min uniesienie ST $\geq 0,1$ mV lub obniżenie $\geq 0,1$ mV);
- z wczesną pozawałową UA;

- z podwyższonym poziomem troponiny I lub T, lub CK-MB;
- niestabilnych hemodynamicznie (cwał komorowy, obrzęk płuc, narastające trzeszczenia nad płucami, nowa lub nasilająca się niedomykalność mitralna) oraz u chorych z dużymi zaburzeniami rytmu (nawracająca tachykardia komorowa, migotanie komór);
- z cukrzycą;
- po PCI i CABG z grup umiarkowanego i dużego ryzyka;
- z cechami dysfunkcji skurczowej lewej komory (EF<40%).

Należy podkreślić, że inwazyjne leczenie chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi powinno być zarezerwowane dla pracowni o największym doświadczeniu (patrz rozdz. 11.).

Zastosowanie stentów i innych technik u chorych z ACS

Stenty zdecydowanie poprawiły wyniki bezpośrednie i odległe planowych zabiegów PCI. Przekonujących dowodów dostarczyły badania BENESTENT i STRESS [85, 86]. Początkowo stosowano je jedynie w stabilnej postaci choroby wieńcowej, ostatnio wskazania do ich użycia poszerzyły się o różne postaci ostrego zespołu wieńcowego. Subanaliza wyników badania BENESTENT II wykazała, że w grupie niestabilnych chorych złożony punkt końcowy występował ponadtrzykrotnie częściej w przypadku PTCA niż w grupie stentów (21,5% vs 6,3%), a częstość restenoz była blisko 2-krotnie niższa po implantacji stentów (35% vs 18%) [87]. Stenty pozwalają na uzyskiwanie skuteczności zabiegów powyżej 95%, a jednocześnie zmniejszają odsetek reokluzji. Dzieje się tak dzięki wprowadzaniu coraz doskonalszych i skuteczniejszych schematów terapii przeciwplatekcyjnej i antytrombinowej.

Zalecamy:

- rutynowe stosowanie stentów w trakcie PCI u chorych z UA/NSTEMI;
- stosowanie implantacji metodą wysokociśnieniową;
- stosowanie wspomagającego leczenia farmakologicznego (leki przeciwplatekowe i przeciwkrzepliwne).

Farmakoterapia stosowana w trakcie leczenia inwazyjnego UA/NSTEMI

Heparyna niefrakcjonowana i kwas acetylosalicylowy stanowią standard farmakologicznego przygotowania chorego do zabiegu angioplastyki tętnic wieńcowych. W przypadku ostrego zespołu wieńcowego, gdzie obszarem działania interwencyjnego jest uszkodzona blaszka miażdżycowa (najczęściej zawierająca skrzeplinę), a implantacje stentów stały się powszechnie stosowaną procedurą, wymagane jest skuteczniejsze blokowanie procesów wykrzepiania niż to, które osiągamy stosowaniem heparyny i aspiryny. Poszukiwania nowych leków zaowocowały w ubiegłej dekadzie wprowadzeniem do użytku klinicznego bardzo skutecznych leków przeciwplatekowych z grupy tienopirydyn oraz blokerów receptora platekowego IIb/IIIa. Trwają badania oceniające skuteczność nowych leków antytrombinowych.

Leki przeciwplatekowe

Blokery receptora IIb/IIIa zostały dokładnie przebadane zarówno u chorych leczonych zachowawczo, jak i poddawanych interwencjom przeszskórnym, z różnych grup ryzyka. Subanaliza badania EPIC, obejmująca chorych z niestabilną chorobą wieńcową, wykazała istotną redukcję częstości występowania zawałów (1,8 vs 9%, $p=0,004$) w okresie 30 dni [88]. W badaniach PRISM, PRISM-PLUS i CAPTURE stabilizacja chorych uzyskana zastosowaniem blokerów IIb/IIIa przed PCI istotnie zmniejszyła częstość występujących w czasie i po zabiegu incydentów niedokrwienych [89]. Badanie EPILOG przeprowadzone zostało na 2 792 chorych, poddanych pilnym lub planowym zabiegom PCI, w większości angioplastyce balonowej [90]. Występowanie złożonego punktu końcowego (zgon, zawał, konieczność ponownej pilnej rewaskularyzacji) i innych epizodów po 30 dniach obserwacji w badanych grupach przedstawia Tabela III. Badanie to jednocześnie wykazało, że korzystny efekt działania abciksimabu utrzymywał się również przy zmniejszonej dawce heparyny, choć częstość występowania powikłań krwotocznych nie

Tabela III. Wyniki badania EPILOG

	Abciksimab + heparyna 70 UI/kg m.c.	Abciksimab + heparyna 100 UI/kg m.c.	Placebo + heparyna 100 UI/kg m.c.	p
złożony punkt końcowy	5,2%	5,4%	11,7%	0,001
zgon	0,3%	0,4%	0,8%	NS
duże powikłania krwotoczne	2%	3,5%	3,1%	NS
zawał serca niezakończony zgonem	3,7%	3,8%	8,7%	0,001

zmniejszyła się istotnie. Badanie EPISTENT, przeprowadzone na 2 399 chorych, z których 35% miało objawy niestabilnej choroby wieńcowej, dało odpowiedź na pytanie, czy należy podawać abciksimab w przypadku implantacji stentów [91]. Abciksimab podawany był we wlewie 0,25 mg/kg na godzinę przed zabiegiem i był kontynuowany w ciągłym wlewie dożylnym przez 12 godz. w dawce 0,125 µg/kg/min. Heparynę podawano w dawce 70 UI/kg i utrzymywano wartość aktywowanego czasu krzepnięcia ACT (*activated clotting time*) >200 s. Ponadto chorzy otrzymywali kwas acetylosalicylowy w dawce 325 mg i tiklopidynę 2 x 250 mg. Złożony punkt końcowy (zgon, zawał lub konieczność ponownej pilnej rewaskularyzacji) po 30 dniach obserwacji wystąpił u 10,8% chorych po wszczępieniu stentu i podaniu *placebo* i u 6,9% chorych po angioplastyce balonowej z podaniem abciksimabu ($p=0,007$). Implantacja stentów w trakcie podawania abciksimabu wiązała się z najniższym odsetkiem powikłań – 5,3%. Po roku efekt ten utrzymywał się. W podanalizie, obejmującej chorych na cukrzycę i chorych niestabilnych, korzystne działanie abciksimabu było równie wyraźne. W badaniu ESPRIT u chorych poddanych PCI z planowanym wszczępieniem stentu podawano eptyfibaty w dwóch bolusach po 180 mg/kg w odstępach 10 min z następującym 18–24 godz. wlewem leku w dawce 2 mg/kg/min [92]. Badanie to, chociaż dotyczyło chorych niskiego ryzyka, wykazało skuteczność eptyfibatydu w zabiegach implantacji stentów w postaci znamiennego zmniejszenia liczby powikłań i epizodów wieńcowych występujących po zabiegu – złożony punkt końcowy po 30 dniach wyniósł 6,8 vs 10,5% ($p=0,00034$). W badaniu TARGET porównano 2 leki z tej grupy [93]. W grupie 5 308 chorych z UA/NSTEMI kwalifikowanych do PCI z intencją założenia stentu w trakcie zabiegu jednej grupie podano tirofiban, drugiej abciksimab. Pierwotny punkt końcowy (zgon, kolejny zawał niezakończony zgonem, konieczność ponownej pilnej rewaskularyzacji) w obserwacji 30-dniowej wystąpił istotnie rzadziej w grupie abciksimabu (6,0 vs 7,6%, $p=0,038$). W obserwacji odległej skuteczność obu leków była jednak podobna. Blokery receptora GP IIb/IIIa są szczególnie korzystne u chorych z ostrym zespołem wieńcowym i cukrzycą [94].

Oddzielne zagadnienie stanowi inna grupa leków przeciwplatek – pochodne tienopirydyn: tiklopidyna i klopidogrel hamujące aktywację płytek zależną od ADP.

Klopidogrel jest najnowszym lekiem tej grupy. Jego skuteczność została ostatnio przebadana w dużej próbie klinicznej CURE [95]. W założeniu to podwójnie ślepe, kontrolowane *placebo* badanie miało na celu ocenę działania klopidogrelu, dołączanego do aspiryny u pacjentów z niestabilną chorobą wieńcową. Leczenie klo-

pidogrelem stosowano następnie średnio przez 9 mies. U pacjentów otrzymujących klopidogrel stwierdzono zmniejszenie częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych (zgon, ponowny zawał serca, udar mózgu) o 20% w porównaniu z pacjentami otrzymującymi *placebo* z aspiryną. Korzyści ujawniły się wcześniej (już po 2 godz. od randomizacji) i wraz z upływem czasu były coraz bardziej widoczne. W analizach podgrup wykazano korzyść ze stosowania klopidogrelu niezależnie od płci, wieku, obecności cukrzycy oraz wyjściowego ryzyka. W badaniu CURE nie zakładano wczesnej strategii inwazyjnej, a z całej grupy badanej ($n=12\ 562$), po koronarografii wykonanej u 42,7%, do angioplastyki zakwalifikowano ostatecznie 2 658 (21%) chorych, którzy stanowili przedmiot oddzielnej analizy (PCI-CURE) [96]. Uzyskano odpowiedź na ważne pytanie, czy chorzy niestabilni, poddawani zabiegom PCI odnoszą większą korzyść, gdy interwencja jest poprzedzona kilkudniowym leczeniem klopidogrelem (≥ 6 dni) kontynuowanym następnie średnio przez 8 mies., czy też wystarczy rozpocząć podawanie leku w momencie angioplastyki i kontynuować jego podawanie przez 4 tyg. Pierwotny złożony punkt końcowy (zgon, zawał lub rewaskularyzacja tętnicy odpowiedzialnej za niestabilność) (TVR) po 30 dniach obserwowano u 4,5% chorych z grupy długotrwałego leczenia klopidogrelem, wobec 6,4% z grupy kontrolnej ($p=0,03$). Ta korzystna różnica utrzymała się do końca obserwacji. Głównym działaniem niepożądanym było zwiększenie o 34% częstości poważnych, lecz niezagrażających życiu powikłań krwotocznych. Należy pamiętać, że po podaniu 300 mg klopidogrelu maksymalne działanie przeciwplatekowe zostaje osiągnięte po ok. 6 godz. Podanie 600 mg klopidogrelu już po 30 min powoduje zablokowanie płytek, a maksymalny efekt osiąga się po 2 godz.

Leki antytrombinowe

Wiele ograniczeń niefrakcjonowanej heparyny (UFH), która nadal pozostaje standardem w farmakoterapii przezskórnych zabiegów interwencyjnych, powoduje, że wciąż poszukuje się leków antytrombinowych, które z jednej strony byłyby skuteczniejsze w hamowaniu trombin, a jednocześnie bezpieczniejsze w sensie zmniejszenia częstości powikłań krwotocznych i występowania trombocytopenii. Poważną wadą heparyny jest konieczność stałego monitorowania parametrów krzepnięcia w trakcie terapii. Pojawienie się heparyn drobnocząsteczkowych (LMWH) po części tylko rozwiązało te problemy. Wynika to m. in. z faktu, że heparyny drobnocząsteczkowe różnią się między sobą pod względem aktywności anty-Xa i anty-IIa, w związku z czym wyniki badania jednego preparatu nie mogą być ekstrapolowane i przyjmowane jako referencja dla innych heparyn.

Nie przeprowadzono też dotąd badań z randomizacją, porównujących bezpośrednio poszczególne preparaty LMWH. Porównano natomiast działanie heparyn drobnocząsteczkowych z heparyną niefrakcjonowaną w różnych grupach chorych. Randomizowane badania FRIC oraz FRAXIS przeprowadzone u chorych z niestabilną chorobą wieńcową lub zawałem mięśnia sercowego bez załamka Q nie wykazały przewagi dalteparyny (FRIC) ani nadroparyny (FRAXIS) nad heparyną niefrakcjonowaną [97, 98]. Badanie ESSENCE wykazało wyższość enoksaparyny nad heparyną niefrakcjonowaną [75]. Korzystny efekt wyrażał się 15% redukcją względnego ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego (zgon, zawał, nawrót duszniczy bolesnej, $p=0,017$). Niewielkie są doświadczenia z zastosowaniem LMWH u chorych poddawanych interwencjom przezskórnym w niestabilnej chorobie wieńcowej, a dane na ten temat pochodzą z badań obserwacyjnych. Wykazano bezpieczeństwo stosowania enoksaparyny w iniekcji podskórnej w grupie 132 chorych, którym wykonywano PCI [99]. W rejestrze NICE-1 (827 chorych) enoksaparynę podawano dożylnie w dawce 1 mg/kg m.c., nie obserwując zwiększenia częstości poważnych powikłań krwotocznych [100]. Kolejne rejestry dotyczące chorych z ostrym zespołem wieńcowym: NICE-3, NICE-4 wykazały bezpieczeństwo i dobrą skuteczność łączenia enoksaparyny z abciksamabem w trakcie PCI [100, 101]. W rejestrze NICE-4 enoksaparynę podawano dożylnie w dawce 0,75 ml/kg m.c. Podobnie skuteczne okazało się połączenie dalteparyny z abciksamabem [102]. Niedawno ogłoszone wyniki badania INTERACT dowiodły wyższej skuteczności i bezpieczeństwa eptyfibatydu łączonego z enoksaparyną niż z heparyną niefrakcjonowaną [103].

Bezpośrednie inhibitory trombiny, takie jak naturalne i syntetyczne polipeptydy: hirudyna, biwalirudyna (hirulog) oraz drobnocząsteczkowy argatroban i jego analogi są obiecującą grupą leków, które być może znajdą szersze zastosowanie w farmakoterapii towarzyszącej zabiegom PCI. Obecnie dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tych preparatów są skąpe i kontrowersyjne. W badaniu HELVETICA nie udało się wykazać trwałego efektu działania hirudyny w skuteczniejszym zapobieganiu poważnym incydentom wieńcowym w obserwacji 7-mies. w porównaniu z heparyną [104]. W odniesieniu do biwalirudyny badanie HASI zakończyło się podobną konkluzją. Wykazało jednak, w odróżnieniu od wyników badania HELVETICA, mniejszą częstość powikłań krwotocznych [105]. W badaniu REPLACE-2 podawana w czasie interwencji biwalirudyna okazała się tak samo skuteczna jak połączenie heparyny z lekami z grupy GP IIb/IIIa (abciksamab lub eptifibatid) [106]. Doświadczenia z drobnocząsteczkowymi bezpośrednimi inhibitorami

trombiny są skąpe. Z heparyną porównywano argatroban, inogartan i efegartan (stosowane w leczeniu niestabilnej choroby wieńcowej), nie ma natomiast randomizowanych badań z użyciem tych preparatów u chorych poddawanych zabiegom PCI. Nie udało się wykazać jednoznacznych korzyści z zastosowania tych leków w porównaniu z heparyną [107, 108].

Uwzględniając aktualny stan wiedzy i realia polskie, zalecamy następujący schemat postępowania farmakologicznego u chorych, u których planuje się terapię inwazyjną:

1. Doustne leczenie przeciwplatek: u wszystkich chorych stosowanie jak najwcześniej preparatu kwasu acetylosalicylowego (wyjściowa dawka ASA: 150–300 mg w postaci rozpuszczalnej, a następnie w dawce podtrzymującej 75–150 mg na dobę) łącznie z kłopidogrelem (dotychczasowym do ASA jak najwcześniej i kontynuowanym przez co najmniej miesiąc, z możliwością przedłużenia leczenia do 12 mies. przy braku przeciwwskazań); dawka wyjściowa kłopidogrelu wynosi 600 mg (tj. 8 tabl.) jednorazowo, a następnie dawka podtrzymująca 75 mg/dobę (tj. 1 tabl. na dobę). Dopuszczalne jest, głównie z uwagi na koszty dla pacjenta leczonego przewlekłe, zastąpienie po miesiącu kłopidogrelu tiklopidyną stosowaną w dawce 500 mg/dobę pod kontrolą liczby płytek oraz rozmazu krwi obwodowej.
2. Zastosowanie dodatkowo inhibitora receptora płytkowego IIb/IIIa w następujących sytuacjach:
 - jeżeli PCI wykonuje się w trybie natychmiastowym, można podać bezpośrednio przed zabiegiem eptyfibatyd lub abciksamab;
 - jeżeli PCI wykonywane jest w okresie wczesnym (<48 godz.), w okresie przygotowywania do PCI należy podać tirofiban lub eptyfibatyd.
3. W leczeniu antytrombinowym standardem jest stosowanie heparyny niefrakcjonowanej w dawkach wydłużających aPTT 1,5 do 2,5 x norma; w trakcie zabiegu zalecane jest kontrolowanie adekwatności antykoagulacji za pomocą oznaczania ACT, który powinien wynosić >200. Pomimo dużej skuteczności enoksaparyny, z uwagi na niewielką liczbę badań kontrolowanych, nie zaleca się rutynowego stosowania LMWH u chorych kwalifikowanych do leczenia inwazyjnego.

4.9. Inwazyjne leczenie ostrego zawału serca z uniesieniem odcinka ST

Współautorzy: Mariusz Gąsior, Krzysztof Wilczek, Tadeusz Zębik

Wyniki dużych prób klinicznych z randomizacją u chorych z zawałem serca wykazują jednoznacznie, że

odpowiednio wczesne przywrócenie przepływu w obszarze mięśnia serca objętego martwicą poprawia ich rokowanie zarówno wewnątrzszpitalne, jak i odległe.

Zawał serca z uniesieniem odcinka ST (*ST elevation myocardial infarction*, STEMI) jest w większości przypadków spowodowany całkowitym zamknięciem naczyń przez zakrzep powstały na pękniętej blaszce miażdżycowej lub owrzodzeniu zmiany krytycznej [109, 110]. Czas powrotu przepływu w tętnicy odpowiedzialnej za zawał (*infarct related artery*, IRA) ma podstawowe znaczenie dla ograniczenia zjawiska reperfuzyjnego uszkodzenia serca [111–113]. Zasadniczym celem leczenia reperfuzyjnego jest jak najwcześniejsze i pełne przywrócenie przepływu przez IRA z adekwatną perfuzją w obrębie mikrokrążenia oraz utrzymanie tego efektu w czasie odległym. Za pełną perfuzję w tętnicy nasierdziowej uważa się stopień 3. w skali opracowanej w badaniu trombolizy w zawałe mięśnia sercowego (*trombolysis in myocardial infarction*, TIMI, Tabela IV).

Uzyskanie adekwatnego przepływu w tętnicy prowadzi do ograniczenia strefy zawału, zmniejszenia uszkodzenia lewej komory, zmniejszenia występowania powikłań mechanicznych, ograniczenia śmiertelności wewnątrzszpitalnej oraz odległej [114]. Wśród metod leczenia reperfuzyjnego najszerze zastosowanie ma leczenie trombolityczne, choć w ostatnich latach coraz więcej jest dowodów na to, że leczenie STEMI za pomocą PCI jest skuteczniejsze, a w pewnych sytuacjach klinicznych wręcz niezastąpione. Angioplastyka wieńcowa jest bardzo efektywną metodą w przywracaniu prawidłowego przepływu krwi w tętnicy dozawałowej. Przepływ TIMI 3 osiąga się u 85–95% chorych. Badania angiograficzne przeprowadzane po kilku miesiącach dowodzą, że ponad 85% tętnic odpowiedzialnych za zawał pozostaje drożnych. Angioplastykę można zastosować u ponad 90% chorych z zawałem serca. Wyniki licznych badań potwierdziły przewagę PCI nad leczeniem trombolitycznym i dowiodły korzyści z wczesnej perfuzji mechanicznej.

Z uwagi na powyższe, liczba chorych kierowanych na leczenie inwazyjne za pomocą przezskórnych interwencji wieńcowych na przestrzeni ostatnich lat stale rośnie, co potwierdza także doświadczenie. Jak wynika

z analizy amerykańskiego rejestru NIMI (*National Registry of Myocardial Infarction*) 2 i 3 [115], wśród chorych ze świeżym zawałem serca (uniesienie ST lub świeży LBBB), leczonych w ośrodkach dysponujących możliwością wykonania zarówno PCI, jak i pomostowania tętnic wieńcowych (CABG), częstość stosowania dożylnego leczenia reperfuzyjnego zmniejszyła się z 59,1% w 1994 r. do 47,9% w 1999 r., natomiast częstość stosowania pierwotnej angioplastyki wieńcowej wzrosła z 11,8% do 24,4% (w obu przypadkach $p=0,0001$). Również w Polsce stale rośnie liczba interwencji w zawałe serca wykonywanych na ostro. Z rejestru PL-ACS wykonanego na Śląsku w latach 2003–2004 wynika, że leczenie reperfuzyjnie zastosowano u 70% chorych, w tym u 51% wykonano angioplastykę [116]. W 2004 r. wykonano w Polsce łącznie ok. 21 000 zabiegów angioplastyki w zawałe serca z uniesieniem ST, co oznacza ponadtrzykrotny wzrost w porównaniu z 2001 r. Należy jednak zdać sobie sprawę z faktu, iż angioplastyka w ostrej fazie zawału może być trudniejszym zabiegiem niż planowa w stabilnej dławicy. Zabieg ten wymaga od operatorów wysokich umiejętności i dużego doświadczenia, a także odpowiedniej opieki po PCI. W przypadku przeprowadzania zabiegów PCI w zawałe przez operatorów mających mniejsze doświadczenie lub w ośrodkach wykonujących niewiele takich zabiegów istnieje ryzyko, że potencjalne korzyści wynikające z angioplastyki u tych chorych mogą zostać w znacznym stopniu ograniczone przez występujące powikłania. Dostępne dane z dużych rejestrów chorych z zawałem wykazują, że zarówno czas do pierwszej inflacji balonowej, jak i śmiertelność są mniejsze w szpitalach wykonujących co najmniej 36 zabiegów pierwotnej angioplastyki rocznie. Oprócz doświadczenia operatorów istotne jest dobre wyposażenie techniczne pracowni hemodynamiki z dostępem do pełnego spektrum cewników, przewodników, stentów oraz do kontrapulsacji wewnątrzortalnej. Mając na uwadze zapewnienie jak największej dostępności PCI dla pacjentów z zawałem, *American College of Cardiology* i *American Heart Association* (ACC/AHA) opracowało kryteria przeprowadzania pierwotnej angioplastyki w ośrodkach nieposiadających zabezpieczenia kardiologicznego na miejscu.

Tabela IV. Ocena perfuzji w tętnicy wieńcowej

stopień 0. (<i>brak perfuzji</i>) – nie stwierdza się przepływu poza miejsce zamknięcia naczyń
stopień 1. (<i>minimalna perfuzja</i>) – środek kontrastowy słabo przechodzi przez miejsce zwężenia, nie wypełniając w całości naczyń wieńcowego za zwężeniem
stopień 2. (<i>częściowa perfuzja</i>) – środek cieniujący przechodzi przez miejsce zwężenia i wypełnia w całości zwężone naczynie. Wypełnienie odcinków dystalnych tętnicy, w przeciwieństwie do odcinków dystalnych tętnic niezwązionych, jest zmniejszone
stopień 3. (<i>pełna perfuzja</i>) – całkowite wypełnienie naczyń objętego zawałem przy normalnej intensywności środka kontrastowego

Według Sekcji Kardiologii Inwazyjnej duża część tych zaleceń zarówno organizacyjnych, dotyczących doboru chorych do interwencji, jak i kierowania pacjentów na pilne leczenie kardiologiczne, może być zalecana w naszym kraju i realizowana w dużej części pracowni hemodynamiki. Podniesiono jedynie kryteria dotyczące liczby zabiegów wykonywanych przez operatora i przez ośrodek, uznając, że zalecenia amerykańskie są zbyt liberalne. Uważamy, że dopóki tromboliza jest akceptowaną metodą leczenia zawału, to jest ona bardziej korzystna dla chorego niż wykonywanie zabiegów PCI przez niedoświadczony zespół niespełniający i nierealizujący powyższych zaleceń.

Sekcja Kardiologii Inwazyjnej zaleca uwzględnienie następujących wytycznych dla ośrodków nieposiadających zabezpieczenia kardiologicznego na miejscu:

1. Kryteria przeprowadzania angioplastyki pierwotnej:
 - operatorzy przeprowadzający zabiegi powinni wykonywać powyżej 120 planowych zabiegów rocznie. W ośrodku powinno się wykonywać rocznie co najmniej 75 zabiegów pierwotnej PCI w zawałe serca;
 - personel pielęgniarski i techniczny powinien mieć doświadczenie z pacjentami w ciężkim stanie, biegle obsługiwać sprzęt zabiegowy oraz przejść przeszkolenie w pracowniach interwencyjnych z dużym doświadczeniem i zabezpieczeniem kardiologicznym;
 - pracownia powinna być bardzo dobrze wyposażona zarówno w systemy obrazowania, jak i sprzęt do resuscytacji i mieć dostęp do kontrpulsacji wewnątrzortralnej. Zaleca się posiadanie dwóch stanowisk do angiografii;
 - pielęgniarki oddziału intensywnego nadzoru kardiologicznego powinny być przygotowane do opieki nad pacjentem po PCI w zawałe i monitorowania hemodynamicznego;
 - transport chorego do najbliższego ośrodka kardiologicznego powinien być stale dostępny i szybki;
 - pierwotna angioplastyka powinna być dostępna w pracowni przez 24 godz.;
 - dobór chorych do przeprowadzenia angioplastyki powinien być staranny, z uwzględnieniem uwarunkowań podanych w p. 2;
 - ośrodki powinny przejść 3–6-mies. wdrażanie ze szczególnym uwzględnieniem szkoleń personelu i logistyki;
 - konieczny jest stały program analizy wyników oraz okresowy przegląd wykonanych zabiegów.
2. Unikanie angioplastyki u pacjentów stabilnych hemodynamicznie:
 - z istotnym zwężeniem niezabezpieczonego pnia LTW w przypadku lokalizacji zmiany zawałowej w tętnicy

- przedniej zstępującej lub okalającej z powodu możliwości rozwarstwienia pnia przez cewnik angioplastyczny;
- z długimi i krętymi zmianami odpowiedzialnymi za zawał w tętnicy z przepływem TIMI 3;
- z odpowiedzialnymi za zawał zmianami z przepływem TIMI 3 i obecnością choroby trójnaczyniowej;
- z odpowiedzialnymi za zawał zmianami zlokalizowanymi w małych lub drugorzędowych naczyniach.

3. Na leczenie kardiologiczne w trybie nagłym powinni być kierowani chorzy z dużym zwężeniem pnia LTW lub chorobą wielonaczyniową i niestabilnością kliniczną lub hemodynamiczną zarówno po angioplastyce wieńcowej, jak i z zamkniętym naczyniem, najlepiej z zabezpieczeniem kontrpulsacją wewnątrzortralną.

Koronarografia w ostrej fazie zawału

Jak wynika z piśmiennictwa, wykonanie koronarografii w ostrej fazie zawału serca jest badaniem bezpiecznym, a częstość groźnych powikłań jest porównywalna z badaniami wykonywanymi w trybie planowym [117, 118]. Korzyści płynące z takiego postępowania są bardzo duże. Koronarografia pozwala poznać anatomię naczyń wieńcowych, zidentyfikować tętnicę wieńcową lub pomost odpowiedzialny za ostre niedokrwienie, wyselekcjonować chorych najwyższego ryzyka (choroba pnia lewej tętnicy wieńcowej, choroba wielonaczyniowa), zapewnia szybki dostęp do instrumentalnych metod stabilizacji krążenia (czasowa stymulacja serca, balon do kontrpulsacji, hemopompa, krążenie pozaustrojowe). Pozwala w końcu na podjęcie optymalnej decyzji co do sposobu leczenia w konkretnym przypadku – PCI z lub bez użycia stentu, pilne CABG, tromboliza dowieńcowa, podanie blokera receptora IIb/IIIa, odstąpienie w wybranych przypadkach od interwencji.

Przeszkórne zabiegi wieńcowe w ostrej fazie zawału

Przeszkórne zabiegi wieńcowe stosowane w leczeniu STEMI możemy podzielić na:

- 1) **pierwotne (primary) PCI**, polegające na mechanicznym udrożnieniu naczynia za pomocą prowadnika do angioplastyki i balonu, często również z użyciem stentu, bez poprzedzającego leczenia trombolitycznego;
- 2) **wtórne PCI** po wcześniejszym zastosowaniu trombolizy. W zależności od sytuacji klinicznej oraz czasu, jaki upłynął od leczenia trombolitycznego, interwencję wtórną dzielimy na:
 - **ratunkową (rescue)** wykonywaną od 45 do 90 min po nieskutecznym leczeniu trombolitycznym, w zależności od zastosowanego preparatu trombolitycznego;
 - **wczesną**, wykonywaną do 24 godz. od leczenia trombolitycznego, bez względu na efekt leczenia reperfuzyjnego;

- **torowaną (facilitated)** wcześniejszym podaniem np. połowy dawki leku trombolitycznego z lekiem blokującym receptor IIb/IIIa, gdzie intencją leczenia jest angioplastyka;
- **odroczoną (delayed)**, wykonywaną w ciągu 1. tyg. u wszystkich chorych, u których po leczeniu trombolitycznym stwierdzono przepływ TIMI 3, jednak z obecnością przewężenia (powyżej 70%) w IRA, w miejscu poprzedniej okluzji.

Angioplastyka pierwotna (primary PCI) a leczenie trombolityczne

Po raz pierwszy pierwotną angioplastykę wieńcową w STEMI zastosował Meyer i wsp. oraz Hartzler i wsp. w 1981 r. [119, 120]. Badania przeprowadzone później, m. in. PAMI (*The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction study*) [121, 122] i Zwolle Trial [123], w których porównano skuteczność leczenia trombolitycznego oraz pierwotnej PCI, wykazały przewagę tego ostatniego zarówno w obserwacji wczesnej, jak i odległej.

W metaanalizie Keeley i wsp. [124] podsumowującej 23 badania z randomizacją, dotyczącej łącznie 2 606 chorych, w tym 1 290 leczonych za pomocą PCI, wykazano wyższość leczenia inwazyjnego w stosunku do leczenia trombolitycznego. Śmiertelność 30-dniowa w grupie PCI wyniosła 4,4%, podczas gdy po trombolizie 6,5% (redukcja o 34%, $p=0,02$). Ponadto w grupie leczonej inwazyjnie stwierdzono mniej niekorzystnych zdarzeń sercowych (zgon, zawał serca oraz łącznie zgon i zawał serca) w obserwacji 30-dniowej w porównaniu do leczenia trombolitycznego (odpowiednio 7,2 vs 11,9%, $p<0,001$). Stwierdzono także mniej udarów mózgu. Przewagę leczenia inwazyjnego wykazano we wszystkich analizowanych podgrupach chorych, m.in. kobiety – mężczyźni; starsi – młodsi; z cukrzycą i bez; z pierwszym i kolejnym zawałem serca. Na tej samej grupie chorych Zijlstra i wsp. (PCAT *collaboration*) wykazali wzrost dużych incydentów sercowo-naczyniowych w grupie trombolizy (zgon, zawał niezakończony zgonem, udar mózgu) w kolejnych analizowanych przedziałach czasowych opóźnienia wdrożenia leczenia (<2 godz., 2–4 godz., >4 godz.). Natomiast liczba dużych incydentów sercowo-naczyniowych w grupie pierwotnej PCI nie zależała tak wyraźnie od czasu

wdrożenia leczenia i była niższa niż w grupie trombolizy (Tabela V) [125].

Również dane z dużego rejestru niemieckiego z tzw. realnego świata (*Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction*, MITRA) oraz rejestru zawałów mięśnia sercowego (*Myocardial Infarction Registry*, MIR) wykazały istotną poprawę wyników leczenia pacjentów poddanych pierwotnej PCI. Badacze obserwowali zmniejszenie śmiertelności wewnątrzszpitalnej o 42% u pacjentów leczonych pierwotną PCI, co jest bardzo zbliżone do korzyści uzyskiwanych we wcześniejszych badaniach z randomizacją [126].

Kolejnym czynnikiem, który ma wpływ na wyniki oraz skuteczność zabiegów wczesnych interwencji wieńcowych w zawałe mięśnia sercowego, jest liczba tych procedur wykonywanych w danym ośrodku w ciągu roku. Na podstawie analiz Magida i wsp. dokonanych w oparciu o dane zawarte w rejestrach NRMI 2 i 3 zaobserwowano zmniejszającą się śmiertelność w grupie pacjentów leczonych pierwotną PCI w porównaniu do leczonych trombolitycznie w szpitalach o średniej i dużej liczbie zabiegów PCI wykonywanych rocznie w zawałe, w stosunku do szpitali wykonujących ich mniej. Śmiertelność wewnątrzszpitalna w zależności od liczby wykonywanych zabiegów wyniosła odpowiednio: szpitale duże – 3,4 vs 5,4%, $p<0,001$; szpitale średnie: 4,5 vs 5,9%; $p<0,001$; oraz szpitale małe – 6,2 vs 5,9%, $p=0,58$ przy wyższej śmiertelności w grupie PCI [127].

Wyniki badania PRAGUE dowiodły, że krótko trwający (ok. 35 min) transport chorego z zawałem jest bezpieczny i nie powoduje wzrostu śmiertelności [128]. W badaniu DANAMI-2 (*The Danish Multicenter Randomized Trial on Thrombolytic Therapy versus Acute Coronary Angioplasty in Acute Myocardial Infarction*) udowodniono, że transport chorych z zawałem serca do ośrodków wykonujących wczesną interwencję wieńcową jest możliwy i bezpieczny, jeżeli czas od początku objawów do podjęcia leczenia nie przekracza 3 godz. Zastosowana tam strategia postępowania spowodowała 40-% redukcję ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego (zgon, ponowny zawał niezakończony zgonem oraz udar mózgu) u chorych leczonych interwencyjnie [129].

Tabela V. Częstość występowania dużych incydentów sercowo-naczyniowych (MACE) u chorych leczonych trombolitycznie i za pomocą pierwotnej angioplastyki wieńcowej w zależności od czasu podjęcia leczenia

	MACE (30 dni), %				MACE (6 mies.), %			
	<2	2–4	>4	PP	<2	–4	>4	P
tromboliza	2,5	14,2	19,4	00,01	15,1	14,9	21,6	0,04
pierwotna PCI	0,8	80,6	70,7	00,4	80,2	11,7	90,8	0,6

Podsumowując można stwierdzić, że leczenie za pomocą angioplastyki pierwotnej w stosunku do leczenia trombolitycznego charakteryzuje się:

- znacznie wyższym odsetkiem udrożeń tętnicy odpowiedzialnej za zawał;
- zmniejszeniem ryzyka nawrotów niedokrwienia i rzadszą koniecznością ponownych zabiegów rewaskularyzacyjnych;
- znamienym obniżeniem śmiertelności, zwłaszcza u chorych wysokiego ryzyka (starsi, cukrzyca, zawał serca ściany przedniej, tętno powyżej 100/min przy przyjęciu, wstrząs kardiogeny, wielonaczyniowa choroba wieńcowa);
- niższą częstością powikłań krwotocznych, w tym zwłaszcza krwotoków wewnątrzczaszkowych;
- skróceniem czasu hospitalizacji, a także redukcją kosztów w obserwacji odległej.

Mając na uwadze przedstawione korzyści ze stosowania PCI u chorych z zawałem serca, któremu nie towarzyszą objawy wstrząsu kardiogenego, Sekcja Kardiologii Inwazyjnej zaleca wykonanie pierwotnego zabiegu PCI w przypadku:

- zawału serca z uniesieniem odcinka ST, gdy czas od wystąpienia pierwszych objawów do angioplastyki tętnicy dozawałowej nie przekracza 12 godz. (szczególnie w grupach podwyższonego ryzyka);
- gdy istnieją przeciwwskazania do leczenia trombolitycznego;
- gdy czas od początku dolegliwości przekracza 12 godz., a objawy niedokrwienia utrzymują się i zabieg może być przeprowadzony w miarę szybko (<90 min) przez doświadczony zespół.

Angioplastyka ratunkowa (*rescue PCI*)

Angioplastyka ratunkowa jest metodą rekanalizacji tętnicy dozawałowej po nieskutecznym leczeniu trombolitycznym. Pozwala ona uzyskać po nieskutecznej trombolizie udrożnienie tętnicy zaopatrującej obszar zawału i przez to zmniejsza liczbę niepomyślnych zdarzeń sercowych. Metoda ta jednak od początku stosowania wzbudzała kontrowersje. Wynikało to z faktu jej relatywnie mniejszej skuteczności, przy śmiertelności w granicach 10% i częstości reokluzji ok. 18% [120]. Krytycy tego sposobu leczenia podkreślają wysoką śmiertelność w przypadku nieskutecznego zabiegu ratunkowego PTCA, która może sięgać 39% [130–132]. Wcześniejsze badania, takie jak TIMI II-A i II-B, TAMI 1 i 5 (*Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction*) oraz ECSG (*European Cooperative Study Group*) sugerowały, że połączenie leczenia trombolitycznego z angioplastyką jest nieefektywne i zwiększa częstość istotnych zdarzeń sercowych w obserwacji

wewnątrzszpitalnej [132–136]. Wyniki późniejszego randomizowanego badania RESCUE (*Randomized comparison of Rescue angioplasty with conservative management of patients with early failure of thrombolysis for acute anterior myocardial infarction*) dotyczącego porównania leczenia zachowawczego lub za pomocą angioplastyki po nieskutecznej trombolizie w pierwszym zawałe serca ściany przedniej, wykazały przewagę leczenia inwazyjnego. W grupie chorych leczonych inwazyjnie w obserwacji 30-dniowej i rocznej stwierdzono wyższą powysiłkową frakcję wyrzutową lewej komory oraz mniej zgonów i objawowej niewydolności krążenia ocenianych łącznie [137]. Przedstawione powyżej wyniki pokazują, że śmiertelność w grupie chorych po nieskutecznym leczeniu trombolitycznym może być niższa po uzyskaniu przepływu TIMI 3 i bezpiecznym wykonaniu zabiegu PCI, w porównaniu do grupy leczonej zachowawczo. W ostatnio zakończonym badaniu REACT wykazano, że wykonanie PCI po nieskutecznej trombolizie wiąże się ze znacznie lepszym rokowaniem po upływie 6 mies. Niekorzystne zdarzenia w grupie *rescue-PCI* zostały zredukowane prawie o połowę [84a]. Nadal problemem pozostają jednak chorzy, u których nie udaje się przywrócić przepływu przez tętnicę wieńcową metodą angioplastyki.

Sekcja Kardiologii Inwazyjnej zaleca wykonanie ratunkowego PTCA u chorych z zawałem serca niepowikłanym wstrząsem kardiogenym:

- głównie u chorych z zawałem serca ściany przedniej lub przednio-bocznej;
- z zawałem serca o innej lokalizacji w przypadku utrzymujących się cech niedokrwienia serca i obecności przebytego zawału serca, cukrzycy, wielonaczyniowej choroby wieńcowej, przebytych zabiegów rewaskularyzacyjnych (PTCA, CABG), tętnem powyżej 100/min, obecnością innych czynników ryzyka wskazujących na duże prawdopodobieństwo rozwinięcia się wstrząsu kardiogenego w trakcie hospitalizacji;
- biorąc pod uwagę, że angioplastyka po trombolizie może zwiększyć liczbę powikłań naczyniowych w miejscu wkłucia oraz krwawień w obrębie ściany tętnicy wieńcowej, powinna być wykonywana przez operatorów posiadających największe doświadczenie w danym ośrodku. Chorzy po zabiegu wymagają szczególnej opieki na oddziale intensywnego nadzoru kardiologicznego.

Angioplastyka wczesna (do 24 godz. po leczeniu trombolitycznym)

Wcześniejsze badania wykazały, że wykonywanie angioplastyki po leczeniu trombolitycznym u chorych bezobjawowych z elektrokardiograficznymi cechami re-

perfuzji i prawidłowym przepływem w tętnicy dozawowej nie wykazuje przewagi nad strategią zachowawczą. Jednak należy podkreślić, że powyższe wyniki pochodzą z okresu, kiedy dostępność stentów była ograniczona. Nie ma wyników stosowania angioplastyki wczesnej z użyciem stentów wieńcowych i blokerów IIb/IIIa. Ostatnio przeprowadzone badania (SIAM III, GRACIA 1, CAPITAL-AMI oraz LPLS) wykazały korzyści z zastosowania strategii wczesnej koronarografii i PCI, jeżeli jest to możliwe u chorych po leczeniu trombolitycznym do 24 godz., niezależnie od obecności dławicy i niedokrwienia. Obserwowano zmniejszenie częstości występowania niekorzystnych zdarzeń sercowych [84a, 138, 139].

Mając na uwadze wyniki ostatnich badań i stanowisko Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Sekcja Kardiologii Inwazyjnej zaleca wykonywanie rutynowych koronarografii i PCI u chorych do 24 godz. po leczeniu trombolitycznym, jeżeli jest to możliwe. Biorąc pod uwagę trudności logistyczne oraz możliwości dostępu do takiego sposobu postępowania, uważamy, że ostateczna decyzja powinna być podejmowana indywidualnie przez zespół leczący ze zdecydowaną preferencją chorych wysokiego ryzyka.

Angioplastyka ułatwiona, torowana (*facilitated PCI*)

Złotym standardem leczenia świeżego zawału serca z uniesieniem odcinka ST jest pierwotna interwencja wieńcowa. Niestety, jej dostępność jest ograniczona, a opóźnienie podjęcia interwencji jest zwykle większe niż przy zastosowaniu terapii trombolitycznej. Jak wynika z badań EuroHeart Survey, wykonanie PCI w zawału serca powoduje średnio 50 min opóźnienia w rozpoczęciu leczenia w stosunku do leczenia farmakologicznego. Dlatego logiczną wydaje się próba wykorzystania pozytywnych skutków skojarzonego stosowania tych dwóch metod terapii, czyli szybkości uzyskania drożności i poprawy funkcji mikrokrążenia (dzięki farmakoterapii) oraz zwiększenia przepływu wieńcowego dzięki definitywnej, chociaż przeprowadzonej z opóźnieniem interwencji mechanicznej. Taki skojarzony sposób leczenia określa się mianem JIMI (*joint intervention in myocardial infarction*) lub ułatwioną przezskorną interwencją wieńcową (*facilitated PCI*). Jak się wydaje, dzięki takiemu podejściu łatwiej można doprowadzić do wczesnego przepływu na poziomie tętnicy nasierdziejowej i mikrokrążenia (przepływ tkankowy) oraz utrzymać ten przepływ w czasie odległym. Efekt ten można osiągnąć za pomocą leczenia trombolitycznego i zabiegu PCI, przy czym na rokowanie zarówno wczesne, jak i odległe największy wpływ ma obecność i jakość przepływu tkankowego, czyli osiągnięcie przepływu 3. stopnia wg skali opracowanej przez Vant Hofa i wsp. oraz

Gibsona i wsp. (tzw. MBG, *Myocardial Blush Grade* i TMPG-TIMI, *Myocardial Perfusion Grade* – Tabela VI), co w innych analizach koreluje z pełną normalizacją uniesień odcinka ST w zapisie elektrokardiograficznym [140–142].

W wielu badaniach zauważono, że obecność przynajmniej częściowej drożności tętnicy odpowiedzialnej za zawał w koronarografii wyjściowej poprawia skuteczność pierwotnej PCI. Brodie i wsp., analizując grupę 1490 chorych z STEMI leczonych za pomocą pierwotnej PCI, stwierdzili, że 81,7% ma w koronarografii wyjściowej przepływ TIMI 0,1, natomiast 18,3% przepływ TIMI 2,3. Pacjenci z przepływem TIMI 2,3 mieli w trakcie obserwacji szpitalnej mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia wstrząsu kardiogenego, istotnej dysfunkcji lewej komory, a skuteczność zabiegu PCI była w tej grupie wyższa. W obserwacji 30-dniowej w grupie tej frakcja wyrzutowa lewej komory była wyższa, a śmiertelność niższa [143].

W randomizowanym badaniu PACT (*Primary Angioplasty/Alteplase Compatibility Trial*) badano skuteczność i bezpieczeństwo połowy dawki alteplazy (wlew 50 mg) podawanej chorym przed zabiegiem PCI w grupie 606 chorych z STEMI. Okazało się, że ten schemat postępowania nie zwiększał ryzyka powikłań krwotocznych i udarów mózgu w porównaniu z pierwotnym PCI (bez t-PA). Nie udało się wykazać, pomimo większego odsetka chorych z wyjściowo drożną IRA w grupie alteplazy, istotnej różnicy w częstości zgonów, kolejnych zawałów mięśnia sercowego oraz stopniem uszkodzenia serca. Stwierdzono natomiast, że chorzy, u których przed PCI uzyskano przepływ TIMI-3, mieli wyższą frakcją wyrzutową lewej komory [144].

Po zachęcających wynikach badania TIMI-14, w którym w leczeniu reperfuzyjnym najbardziej skuteczny sposób terapii (w 60. min TIMI-3 u 72% chorych) polegał na zastosowaniu zredukowanej do połowy dawki alteplazy oraz pełnej dawki inhibitora glikoproteiny IIb/IIIa (abciximab), przeprowadzono badanie SPEED (*Strategies to Promote Early Reperfusion in the Emergency Department*), w którym oceniano skuteczność łączenia zredukowanej dawki reteplazy z pełną dawką abciximabu u chorych, u których następnie wykonywano koronarografię i zachęcano operatorów do wykonania wczesnej (60–90 min od rozpoczęcia leczenia farmakologicznego) PCI u wszystkich chorych. Taka strategia leczenia pozwoliła na uzyskanie przepływu TIMI-3 u 96% chorych. W badanej grupie zmarło 3,5% chorych [145, 146]. Dodatkowym argumentem, przemawiającym za tym sposobem postępowania jest analiza wyników podgrupy pacjentów leczonych uzupełniająco wczesną PCI z badania TIMI-14. W grupie chorych poddanych wczesnej PCI w 90–180 min od leczenia trom-

bolitycznego (1/2 alteplazy + abciksimab) stwierdzono większy stopień normalizacji odcinka ST i mniejsze prawdopodobieństwo ponownego jego uniesienia u tych osób, u których początkowo stosowano leczenie skojarzone, obejmujące abciksimab z alteplazą w porównaniu z otrzymującymi tylko lek fibrynolityczny. Ponadto sama procedura przezkórna wiązała się z większym stopniem normalizacji ST u tych pacjentów, którzy otrzymywali leczenie skojarzone, ale nie u leczonych jedynie lekiem fibrynolitycznym [145]. Wyniki tych dwóch badań wskazują na to, że ułatwiona przezkórna interwencja wieńcowa może być skutecznym i bezpiecznym sposobem leczenia. Ostateczna ocena tej metody musi zostać poddana weryfikacji w trwających kontrolowanych badaniach CADILLAC-2 oraz FINESSE (*Facilitated Intervention for Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events*), CARESS, a także podgrupach badań TIMI-20, TIMI-23 i TIMI-24.

Obecne stanowisko Sekcji Kardiologii Inwazyjnej w zakresie torowanej angioplastyki jest następujące:

1. Nie ma obecnie jednoznacznych dowodów, pochodzących z badań z randomizacją, świadczących o przewadze takiego postępowania nad angioplastyką pierwotną czy też leczeniem trombolitycznym z osiągnięciem pełnej perfuzji w tętnicy pozawałowej.
2. Dopuszcza się stosowanie torowanej angioplastyki u chorych podwyższonego ryzyka, u których czas transportu do ośrodka wykonującego PTCA przekracza 90 min.

Angioplastyka odroczone

Często po zastosowaniu skutecznego leczenia trombolitycznego w tętnicy dozawałowej pozostaje istotne zwężenie. Zwężenie to może być przyczyną ponownego zamknięcia tętnicy i zawału serca lub powodować występowanie objawów dławicy. Istnieje niewiele badań kontrolowanych, które wstępnie wykazały, że udrożnienie tętnicy dozawałowej lub poszerzenie krytycznego przewężenia w okresie 1. tyg. od zawału powoduje w obserwacji odległej redukcję zgonów, objawów niewydolności serca oraz ponownych zawałów. Przywrócenie prawidłowego przepływu ma powodować protekcyjny wpływ na pozawałową przebudowę lewej komory [147]. Inne badanie (SWIFT) porównywało angioplastykę wykonywaną rutynowo od 2. do 7. doby po zawałe serca do grupy postępowania zachowawczego z angioplastyką w przypadku niedokrwienia spoczynkowego lub indukowanego obciążeniem. Nie stwierdzono różnic w obu grupach pod względem frakcji wyrzutowej lewej komory, ponownych zawałów w trakcie hospitalizacji i różnic śmiertelności w ciągu obserwacji rocznej [148]. W badaniu DANAMI-1 [149] wykazano

istotne korzyści z wykonania rewaskularyzacji u chorych z indukowanym niedokrwieniem po leczeniu trombolitycznym stwierdzonym przed wypisem ze szpitala. W grupie chorych leczonych przezkórnie w obserwacji 4-letniej stwierdzono znamiennej redukcję niekorzystnych zdarzeń sercowych (zgon, ponowny zawał, konieczność ponownych hospitalizacji z powodu UA).

Sekcja Kardiologii Inwazyjnej zaleca wykonywanie zabiegów angioplastyki u chorych z istotnym zwężeniem tętnicy dozawałowej w przypadku potwierdzonego niedokrwienia spoczynkowego lub wywołanego obciążeniem.

Stentowanie naczyń w zawałe serca

Nawrót niedokrwienia po zabiegu balonowej angioplastyki wieńcowej u chorych ze świeżym zawałem serca dotyczy ok. 10–15% chorych w obserwacji wewnątrzszpitalnej, a reokluzja tętnicy potwierdzona angiograficznie po 6 tyg. od zabiegu sięga 17% [150, 151]. Było to istotne ograniczenie angioplastyki, gdyż wpływało na odległe wyniki leczenia chorych [152].

Uzyskanie trwałej drożności tętnicy odpowiedzialnej za zawał stanowi zasadniczy cel inwazyjnego leczenia zawału serca. Dlatego istotne było znalezienie sposobu zmniejszenia tego ograniczenia angioplastyki i przez to podniesienie jej skuteczności.

Zastosowanie w 1987 r. przez Sigwarta i wsp. stentów wieńcowych w przypadku powikłań angioplastyki planowej stanowiło duży krok naprzód w opanowaniu ograniczeń koronaroplastyki [153].

Od początku lat 90. XX w. pojawiały się w literaturze pojedyncze doniesienia na temat użycia stentów w leczeniu chorych z zawałem serca [154–157]. W latach 1998–2001 ukazało się wiele prac dotyczących stosowania stentów w leczeniu świeżego zawału serca oraz wiele randomizowanych badań porównujących wyniki angioplastyki balonowej i angioplastyki z założenia uzupełnionej o stent wieńcowy (*primary stenting*) w wybranych grupach chorych [158–160]. Prace te wykazują, że rutynowe stentowanie otwieranego naczynia nie poprawia przeżycia chorych, ale zmniejsza liczbę ponownych zawałów serca i ponownych interwencji – korzystny efekt stentowania wynika głównie ze zmniejszenia liczby reokluzji i częstości restenozy. Jedynie w badaniu PAMI-STENT [161] wykazano natomiast niekorzystny trend w odniesieniu do śmiertelności wśród chorych, którym implantowano stent (5,4 vs 3,0%, $p=NS$). Wyniki świadczące o przewadze stentowania uzyskano również w kolejnych badaniach w przypadku szerszego doboru chorych (wstrząs kardiogeny, nieskuteczna tromboliza) [159, 162–165].

Pojawiły się także prace mówiące o wyższej śmiertelności odległej w grupie chorych z *primary stenting* w porównaniu do grupy *primary* PTCA [141, 167–169]. W badaniu PAMI-STENT [161] zaobserwowano także mniejszy odsetek uzyskania pełnej reperfuzji, mierzony przepływem TIMI-3 u chorych poddanych stentowaniu, pomimo faktu stwierdzenia w tej grupie większego światła naczynia (*minimal lumen diameter*, MLD).

Nowe nadzieje wiązano z wprowadzeniem łącznego zastosowania leków blokujących glikoproteiny płytkowe IIb/IIIa, pierwotnej PCI oraz stentów wieńcowych u chorych ze świeżym zawałem mięśnia sercowego (badania ADMIRAL i CADILLAC). W badaniu ADMIRAL (*Abciximab before Direct angioplasty and stenting in Myocardial Infarction Regarding Acute and Long-term follow-up study*), w którym porównywano abciximab i placebo podawane przed pierwotną angioplastyką z implantacją stentu w grupie 300 chorych leczonych aspiryną i tiklopidyną w 30-dniowej obserwacji zanotowano zmniejszenie o 55% częstości występowania złożonego punktu końcowego (zgon, zawał serca oraz pilna rewaskularyzacja); podobny korzystny efekt utrzymany w obserwacji 6-mies. Nie zanotowano natomiast różnic w liczbie zgonów oraz ponownych zawałów w tych okresach [170]. W badaniu CADILLAC (*Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications trial*), które analizowało wpływ zarówno abciximabu, jak i stentu na przebieg STEMI, stwierdzono, że korzystny wpływ abciximabu w okresie wewnątrzszpitalnym ograniczony był do chorych, u których wykonano angioplastykę balonową. Podanie abciximabu nie poprawiało przebiegu choroby u chorych, którym implantowano stent. Ponadto uzyskane korzyści ze stosowania abciximabu nie utrzymywały się po roku. Natomiast w odniesieniu do stentów stwierdzono, że znamienne zmniejszają w stosunku do angioplastyki pierwotnej liczbę wystąpień złożonego punktu końcowego (zgon, ponowny zawał, udar mózgu, konieczność ponownej rewaskularyzacji) zarówno w obserwacji 6-mies., jak i rocznej ($p < 0,05$). Nie stwierdzono także wzrostu śmiertelności w grupie stentowanej w obserwacji odległej, co rozwiało niepokoje po badaniu PAMI-STENT [171].

Aktualnie przyjęte są 2 strategie postępowania u chorych ze świeżym zawałem mięśnia sercowego leczonych za pomocą PCI z implantacją stentu:

- stentowanie jedynie w przypadku powikłanej lub nieoptymalnie wykonanej angioplastyki;
- uzupełnianie każdej angioplastyki w świeżym zawałe serca o stent wieńcowy (*primary stenting*);
- odmianą tej drugiej strategii jest tzw. bezpośrednie stentowanie (*direct stenting*), czyli zastosowanie

stentu bez wcześniejszej predylatacji balonowej, której pierwsze wyniki są zachęcające [172], bowiem pozwalają skrócić czas trwania fluoroskopii i trwania zabiegu [173].

Biorąc pod uwagę liczne badania z zastosowaniem stentów wieńcowych (*bare metal stents*, BMS) Sekcja Kardiologii Inwazyjnej zaleca:

- stosowanie stentów wieńcowych rutynowo u wszystkich chorych z zawałem serca, gdy jest to możliwe;
- abciximab powinien być stosowany jak najwcześniej przed PCI, preferowany jest u chorych wysokiego ryzyka;
- stosowanie intensywnego leczenia przeciwplatekowego (ASA z klopidogrelem) w dawce nasycającej 600 mg i następnie przewlekle tienopirydyny (75 mg klopidogrelu lub 2 x 250 mg tiklopidyny) z ASA przez 3–4 tyg.

Angioplastyka we wstrząsie kardiogenym w przebiegu zawału serca

Wstrząs kardiogeny jest najgroźniejszym powikłaniem zawału serca i główną determinantą śmiertelności w tej chorobie. Częstość występowania wstrząsu w przebiegu zawału serca wynosi od 5 do 10% [174]. Śmiertelność w tym powikłaniu leczonym zachowawczo bez metod mechanicznego wspomaganie krążenia wynosi ok. 80–90% [175].

W zawale serca czynność skurczowa lewej komory podtrzymywana jest dzięki hiperkinezie wyrównawczej segmentów niezawałowych. W wielonaczyniowej chorobie wieńcowej, szczególnie w przypadku hipotonii, hiperkineza wyrównawcza może być nieobecna (jej brak jest jedną z ważnych przyczyn wiodących do wstrząsu w mechanizmie rozległego niedokrwienia warstwy podwierzwiowej) [176]. Poprawa przepływu w zmienionych miażdżycowo tętnicach nieodpowiedzialnych za zawał (np. angioplastyka naczyń niezawałowych) może spowodować stabilizację hemodynamiczną chorego.

Tak więc podstawowymi celami terapeutycznymi u chorych ze wstrząsem kardiogenym powinny być:

- przywrócenie drożności naczyń odpowiedzialnych za zawał;
- w przypadku utrzymywania się cech wstrząsu poprawa przepływu w zwężonych naczyniach niezawałowych;
- trwałe utrzymanie drożności naczyń wieńcowych.

Wiele badań obserwacyjnych chorych z wstrząsem kardiogenym (z wykluczeniem mechanicznych przyczyn wstrząsu, takich jak ostra niedomykalność mitralna, pęknięcie przegrody międzykomorowej lub wolnej ściany serca), u których wykonano zabieg an-

gioplastyki wykazało, że uzyskanie reperfuzji w zakresie naczynia odpowiedzialnego za zawał może zwiększyć przeżycie tych chorych. Wpływ angioplastyki wieńcowej na zmniejszenie śmiertelności we wstrząsie jest najbardziej wyraźny w jednonaczyniowej ChW, podczas gdy w wielonaczyniowej śmiertelność jest wyższa [177, 178].

W analizie SHOCK śmiertelność wyniosła 45,5% i została oceniona u 268 chorych, u których wykonano zabieg PTCA [179]. Jest to jak do tej pory największa grupa chorych analizowana w jednym badaniu.

Długo nie wiadomo było, czy leczenie rewaskularyzacyjne (PTCA, CABG) we wstrząsie, dokumentowane w badaniach obserwacyjnych, może dać lepsze wyniki niż postępowanie zachowawcze w przypadku przeprowadzenia prób porównawczych. Odpowiedzi udzieliły 2 randomizowane badania, porównujące obie strategie postępowania. O ile badanie SMASH, które zostało przedwcześnie zakończone z powodu braku odpowiedniej liczby chorych, nie wykazało istotnych różnic w śmiertelności między grupami leczonymi zachowawczo i inwazyjnie [180], to badanie SHOCK wykazało przewagę strategii inwazyjnej (PTCA, CABG) w 6. i 12. mies. obserwacji bez istotnych różnic w obserwacji 30-dniowej [181]. Szczególnie wyraźną korzyść z leczenia inwazyjnego odnoszą chorzy w wieku poniżej 75 lat, po przebytym wcześniej zawał mięśnia sercowego i leczeni wcześniej (<6 godz.) po wystąpieniu objawów zawału [182]. Wyniki badania SHOCK potwierdziły spostrzeżenia z pojedynczych doniesień obserwacyjnych wskazujących na lepsze rokowanie chorych poddanych leczeniu inwazyjnemu.

Uważa się, iż leczenie wstrząsu powinno mieć charakter kompleksowy, uwzględniający łączenie różnych metod, które zwiększają skuteczność leczenia, pozwalając odwrócić niekorzystne rokowanie w tej grupie. Jest to leczenie drogie, lecz usprawiedliwia je fakt 80–90% śmiertelności przy postępowaniu zachowawczym.

Sekcja Kardiologii Inwazyjnej zaleca wykonywanie PCI u chorych we wstrząsie kardiogennym:

- z objawami zawału serca trwającymi do 36 godz., u których czas rozwinięcia wstrząsu nie przekracza 18 godz. Postępowanie takie jest zalecane u chorych poniżej 75. roku życia [183]. Można je rozważać u chorych powyżej 75. roku życia ze wskazań indywidualnych;
- jeżeli jest to możliwe, w każdym przypadku należy stosować kontrapulsację wewnątrzortną;
- w przypadku utrzymywania się cech wstrząsu, pomimo przepływu TIMI-3 po angioplastyce i obecności wielonaczyniowej choroby wieńcowej, należy dążyć do PCI tętnic niezawałowych przy możliwości wykrzystania tej opcji rewaskularyzacji;

- zabiegi powinny być wykonywane przez najbardziej doświadczonych kardiologów inwazyjnych w pracowniach mających zabezpieczenie kardiologiczne;
- na leczenie kardiologiczne należy kierować chorych, u których nie uzyskano przepływu TIMI-3 w tętnicy dozawałowej lub pomimo uzyskania tego przepływu utrzymują się cechy wstrząsu i stwierdza się obecność wielonaczyniowej choroby wieńcowej ze zmianami niekwalifikującymi się do PCI. Chorymi preferowanymi do wykonania CABG są chorzy z zajęciem pnia LTW i obecnością wielonaczyniowej ChW.

4.10. Przeciwwskazania do angioplastyki

Przeciwwskazania do angioplastyki wieńcowej dzieli się na bezwzględne oraz względne.

Do przeciwwskazań bezwzględnych zalicza się:

- brak istotnej zmiany (>50% światła) w angiografii i/lub IVUS (pole powierzchni w miejscu zwężenia >4,0 mm² – z wyłączeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej) i brak niedokrwienia w testach prowokacyjnych;
- brak stentów w pracowni hemodynamicznej.

Natomiast na względne przeciwwskazania składają się:

- poszerzenie dystalnego odcinka i rozwidlenia niebezpiecznego chirurgicznie pnia LTW, szczególnie u pacjentów z cukrzycą i znacznie upośledzoną kurczliwością lewej komory (EF<35%), z uwagi na bardzo częstą restenozę nawet po zastosowaniu DES i jej konsekwencje;
- brak zabezpieczenia kardiologicznego w szpitalu. Jednak możliwe i, jak się wydaje, wystarczające jest zabezpieczenie kardiologiczne w innym szpitalu, z którym pracownia hemodynamiczna ma formalną umowę na leczenie pacjentów po powikłanej angioplastyce. Dla przykładu zapotrzebowanie na leczenie kardiologiczne z powodu powikłań zabiegów PCI w 2003 r. wynosiło w naszym kraju 0,2%;
- przewlekła niedrożność żylnego pomostu aortalno-wieńcowego;
- niedrożność tętnicy >6 mies. i/lub obraz angiograficzny przemawiający za niską przewidywaną skutecznością zabiegu;
- tzw. zmiana graniczna (zwężenie 50–70% referencyjnej średnicy światła) w angiografii, bez jednoznacznych danych klinicznych, przemawiających za niedokrwieniem obszaru unaczynianego przez zwężone naczynie;
- brak możliwości zastosowania kontrapulsacji wewnątrzortnej;
- koagulopatie (zaburzenia krzepnięcia, stany nadkrzepliwości krwi).

W przypadku wielonaczyniowej angioplastyki za względne przeciwwskazania uważa się:

- zmiany typu B lub C w dwóch lub więcej tętnicach zaopatrujących duże obszary żywego mięśnia sercowego. Szczególnie dotyczy to chorych z wyraźnie obniżoną frakcją wyrzucania lewej komory i zmianą zlokalizowaną w GPZ;
- zwiększone ryzyko powikłań zabiegu, szczególnie zgonu (patrz wyżej – wskaźnik potencjalnego uszkodzenia);
- duże prawdopodobieństwo zaistnienia późnych incydentów sercowych z uwagi na zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia restenozy (cukrzyca, zmiany obejmujące ujście, zmiany rozsiane w pomostach żylnych). To zastrzeżenie traci stopniowo na znaczeniu w dobie DES.

4.11. Powikłania zabiegów angioplastyki tętnic wieńcowych i ich leczenie

Nagłe zamknięcie tętnicy wieńcowej w czasie lub bezpośrednio po PCI, zdarzające się w 3–8% przypadków, jest główną przyczyną zgonów chorych poddawanych temu zabiegowi [184]. Przyczynę stanowi na ogół rozwarstwienie (dyssekcja) ściany tętnicy, często z wtórnie nałożoną skrzepliną. Poza tym jako powody nagłego zamknięcia naczynia można wymienić kurcz tętnicy oraz spadek ciśnienia tętniczego [185, 186]. Kurcz jest zwykle odwracalny po podaniu dotętniczego wlewu nitrogliceryny lub nifedypiny, natomiast wazopresory i kontrapulsacja wewnątrzaoortalna są metodą leczenia zamknięcia tętnicy wtórnego w stosunku do gwałtownego spadku ciśnienia. Dyssekcja ściany tętnicy wymaga ponownego udrożnienia naczynia za pomocą przewodnika i powtórnej angioplastyki. Często konieczne jest stosowanie dłuższego czasu wypełnienia balonika, balonowego cewnika przepływowego lub implantacji stentu [25, 187], która daje najlepsze efekty i jest obecnie uznawana za metodę z wyboru. Celowe może być szybkie zastosowanie kontrapulsacji wewnątrzaoortalnej.

Ważnym zagadnieniem, związanym z próbami przywrócenia przepływu krwi w zamkniętej tętnicy wieńcowej metodami przezskórnymi, jest nieprzeciąganie ich w czasie. Uważamy, że jeśli pacjent w trakcie PCI rozwija zawał serca obejmujący duży obszar mięśnia sercowego, a stosowanie metod dostępnych obecnie w kardiologii interwencyjnej nie przywraca przepływu krwi w tętnicy wieńcowej w ciągu 30 min od wystąpienia pierwszych objawów klinicznych, to dalsze przedłużanie prób udrożnienia jest przeciwwskazane – chory powinien być operowany.

Zabezpieczenie kardiochirurgiczne jest zagadnieniem towarzyszącym zabiegom angioplastyki przezskórnej od jej początków. Uważamy, że obecnie w Polsce należy przyjąć następujące zasady:

1. Zabiegi PCI mogą być wykonywane w ośrodkach, w których nie działa kardiochirurgia pod warunkiem, że przeprowadzający je lekarz jest doświadczonym operatorem (wykonał >500 zabiegów PCI) i ma możliwość szybkiego założenia stentu(ów) oraz zastosowania kontrapulsacji wewnątrzaoortalnej, a w przypadku powikłań wymagających leczenia operacyjnego jest możliwość transportu pacjenta do szpitala, dysponującego zapleczem kardiochirurgicznym.
2. Niektóre zabiegi PCI, np. planowa implantacja stentu do niezabezpieczonego pnia LTW u pacjenta wysokiego ryzyka, powinny być skorelowane z planem kardiochirurgicznym – jeżeli pacjent był w ogóle wcześniej rozważany jako kandydat do leczenia operacyjnego choroby wieńcowej.
3. Należy nawiązać formalną współpracę z ośrodkiem chirurgicznym w innym szpitalu dla zabezpieczenia zabiegów PCI o podwyższonym ryzyku.
4. Wiele zabiegów PCI może być obecnie wykonywanych *ad hoc*, tj. bezpośrednio po koronarografii diagnostycznej, jednak tylko przez doświadczony zespół operatorów i jeżeli są dostępne stenty.

4.12. Restenoza

Restenoza, czyli nawrót zwężenia po zabiegu angioplastyki (z ewentualnym zastosowaniem stentów BMS), występuje w ok. 20–30% przypadków, a w pewnych typach złożonych zmian miażdżycowych częściej [188]. Za angiograficzne kryterium restenozy przyjmuje się zwężenie poszerzanej uprzednio zmiany >50% światła [190], chociaż w pracowniach hemodynamicznych wyposażonych w cyfrową angiografię ilościową można posługiwać się także zmianą najmniejszej średnicy światła tętnicy (*minimal lumen diameter*), obliczonej bezpośrednio po zabiegu i w kontrolnej koronarografii, podzielonej przez wartość referencyjną średnicy naczynia (*relative loss*) [191].

Klinicznymi kryteriami restenozy są:

- nawrót dolegliwości dławicowych;
- zmiana ujemnego wyniku testu wysiłkowego na dodatni;
- przebyte zawału serca w strefie poszerzanej tętnicy.

Przyjmuje się, że ww. kryteria świadczą o wystąpieniu restenozy, jeżeli są spełnione w ciągu pierwszych 6 mies. po zabiegu PCI.

Pacjent, u którego na podstawie kryteriów klinicznych i angiograficznych rozpoznano restenozę, jest zwykle poddawany kolejnej angioplastyce w czasie kontrolnej koronarografii (*ad hoc PCI*). Skuteczność zabiegów PTCA restenozy jest nieco większa niż w zmianach *de novo*, przy mniejszej liczbie powikłań. Jednak kolejny nawrót zwężenia (druga restenoza) jest prawdopodobnie nieco częstszy niż w zmianach *de novo* [191]. Stwierdzono, że użycie stentu dla poszerzenia zmiany spowodowanej restenozą może zmniejszać częstość kolejnego nawrotu zwężenia [192].

Oddzielnym i ważniejszym problemem jest występowanie restenozy w obrebie implantowanego stentu (*inrastent restenosis*, ISR). Pomimo dość łatwego rozwiązania problemu za pomocą klasycznej angioplastyki balonowej, aterektomii (rotablator) lub implantacji drugiego stentu, częstość kolejnych nawrotów zwężenia jest wysoka [41]. Nie ma obecnie uznanego środka farmakologicznego, którego stosowanie w istotny sposób zmniejszałoby częstość występowania restenozy po zabiegach angioplastyki przezkórnej. Najskuteczniejszym rozwiązaniem tego problemu wydawała się do niedawna przezkórna **brachyterapia** (*vascular brachytherapy*, VBr), czyli użycie energii jonizującej γ lub β , prowadzące do zahamowania niekontrolowanych podziałów komórek [193, 194]. Redukcja restenozy po zastosowaniu brachyterapii wynosi ok. 50% w porównaniu do POBA, chociaż w miarę upływu lat po zabiegu redukcja ta staje się nieistotna statystycznie. Jednak obecnie zabiegi brachyterapii nie są już wykonywane w Europie, do czego przyczyniło się wprowadzenie **stentów uwalniających leki (DES)**, które mogą skutecznie ograniczać nawrót kolejnego zwężenia po implantacji do zmiany typu ISR, jednak wyniki dotychczasowych badań przeprowadzanych na niewielkich grupach pacjentów są rozbieżne, brak randomizowanych badań porównujących DES z brachyterapią i oceniających długoletnie następstwa tego typu leczenia [195, 196]. Chorzy, u których stwierdzono trzecią restenozę w zaopatrującej duży obszar mięśnia sercowego tętnicy wieńcowej i u których nie można zastosować brachyterapii, powinni być operowani.

Proponujemy następujące zasady leczenia restenozy w stencie:

1. Angioplastyka balonowa jest użyteczna do leczenia krótkich, ogniskowych zmian restenotycznych w stentach.
2. Brachyterapia jest nadal rekomendowana do leczenia proliferacyjnego typu zmian restenotycznych w stentach, zlokalizowanych w tętnicach natywnych i żylnych pomostach aortalno-wieńcowych, jednak ta metoda nie jest obecnie stosowana w Europie.

3. Nie ma jednoznacznych dowodów na to, że implantacja drugiego metalowego stentu (BMS) lub aterektomia rotacyjna mogą być skuteczne w leczeniu restenozy w stencie.
4. DES mogą być używane do leczenia restenozy w stencie, jednak ich skuteczność nie została jeszcze jednoznacznie udowodniona.

4.13. Leki stosowane w okresie angioplastyki tętnic wieńcowych

Preparaty ASA

Powinny być podawane na co najmniej 2 dni przed zabiegiem w dawce 150–350 mg/dobę. Ich podawanie powinno być kontynuowane po PTCA w dawce 75–150 mg/dobę przez okres niezdefiniowany. Dzienna dawka aspiryny w skojarzeniu z kłopidogrelem nie powinna przekraczać 75 mg.

Tienopirydyny: kłopidogrel (75 mg dziennie) lub tiklopidyna (2 x 250 mg dziennie)

Kłopidogrel lub tiklopidyna są rutynowo stosowane u pacjentów po implantacji stentu przez 2–4 tyg. w skojarzeniu z aspiryną. Przed planową implantacją stentu tiklopidynę należy włączyć na 48 godz. przed zabiegiem, kłopidogrel można podać w dawce nasycającej 300 mg w dniu zabiegu. Po zabiegu brachyterapii aspiryna z kłopidogrelem lub tiklopidyną powinna być stosowana przez 12 mies. DES-y rapamycynowy i paklitakselowy wymagają stosowania ww. skojarzonego leczenia przeciwplatekowego przez 3, a paklitakselowy przez okres 6–12 mies. Kłopidogrel działa szybciej niż tiklopidyna i powoduje mniej objawów ubocznych, ponadto w badaniach CLAS-SICS i CURE-PCI udowodniono jego wysoką skuteczność (w połączeniu z aspiryną) u pacjentów poddawanych zabiegom PCI z powodu ostrych zespołów wieńcowych bez uniesienia odcinka ST w elektrokardiogramie. Dlatego wydaje się, że powinien być preferowany u tych chorych [197, 198]. Stosowanie 600 mg kłopidogrelu jako dawki nasycającej może w pewnych przypadkach eliminować użycie blokerów IIb/IIIa [199], jednak obecnie nie jest to postępowania standardowe.

Heparyna niefrakcjonowana (UHF)

Bezpośrednio przed zabiegiem 100 j./kg, potem co 1 godz. (w razie trwania zabiegu) 2 500–5 000 jednostek pod kontrolą ACT (250–300 s). Dawka heparyny powinna zostać zmniejszona do 50–70 j./kg przy stosowaniu blokera IIb/IIIa, zalecany poziom ACT wynosi 200–250 s. Koszulka naczyniowa powinna zostać usunięta 6 godz. po podaniu wlewu heparyny (przy ACT < 90 s). Obecnie nie stosuje się rutynowo wlewu heparyny po usunięciu koszulki. Rutynowe użycie hepa-

ryn drobnocząsteczkowych (LMWH) przed zabiegiem PCI jest możliwe, ale wymaga jeszcze jednoznacznego potwierdzenia, dlatego nie jest oficjalnie rekomendowane jako terapia standardowa. Wyniki nieopublikowanego jeszcze badania SYNERGY wskazują na większy odsetek krwawień po stosowaniu LMWH w porównaniu do UFH u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi poddawanych wczesnemu leczeniu inwazyjnemu, jednak głównie u pacjentów, którym zmieniano leczenie z LMWH na UHF i odwrotnie. Podawanie **bezpośredniego inhibitora trombiny, biwalurydyny**, było wg badania REPLACE-2 równie skuteczne, jak stosowanie heparyny niefrakcjonowanej w połączeniu z blokerem receptora płytkowego IIb/IIIa i jednocześnie skutecznie ograniczało krwawienia u pacjentów poddawanych zabiegom PCI [200].

Leki blokujące płytkowe receptory IIb/IIIa obecnie dostępne na rynku to abciximab (ReoPro), tirofiban (Aggrastat) i eptifibatyd (Integrilin). Stosowane są we wstrzyknięciu i wlewie dożylnym w czasie i bezpośrednio po zabiegach PCI, przede wszystkim u pacjentów z niestabilną ChW i cukrzycą, u których zmniejszają liczbę nowych incydentów sercowych w obserwacjach odległych [201–203]. Pełne omówienie tego zagadnienia znajduje się w oddzielnej części standardów.

4.14. Opieka ambulatoryjna nad chorym po zabiegu angioplastyki

Podane poniżej zalecenia dotyczą sytuacji standardowych i są schematem postępowania ambulatoryjnego z pacjentem po zabiegu angioplastyki.

Większość pacjentów po skutecznym i niepowikłanym zabiegu PCI może być wypisana do domu po 24 godz. Obecnie nie jest wskazane wykonywanie rutynowo elektrokardiograficznego testu wysiłkowego w 2.–5. dobie po zabiegu. Tego typu postępowanie powinno być ograniczone do pacjentów z grup podwyższonego ryzyka (obniżona frakcja wyrzucania lewej komory, szczególnie u pacjentów z wielonaczyniową ChW, pacjenci po zatrzymaniu krążenia w wywiadach, po poszerzeniu pnia LTW, z suboptymalnym wynikiem PCI, z cukrzycą, bezobjawowi). U części pacjentów z grup podwyższonego ryzyka lepiej jest, w razie wątpliwości, wykonać kontrolną koronarografię niż test obciążeniowy. W razie uzasadnionej konieczności wykonania testu wysiłkowego należy preferować SPECT lub echokardiografię wysiłkową/dobutaminową, z uwagi na większą czułość tych prób oraz bezpośrednią wizualizację strefy niedokrwienia. Pacjenci po zabiegach PCI powinni być okresowo (co 6–12 mies.) kontrolowani w poradni przyklinicznej lub rejonowej.

4.15. Nowe techniki rewaskularyzacyjne

Okolo 5–12% pacjentów z zaawansowaną dławicą piersiową oporną na leczenie farmakologiczne i udowodnionym niedokrwieniem w wysiłkowym badaniu scyntygraficznym nie może być poddanych żadnej skutecznej formie klasycznej rewaskularyzacji przezskórnej lub chirurgicznej, z uwagi na stopień zaawansowania miażdżycy tętnic wieńcowych. Dla tych tzw. pacjentów *no-option* pojawiły się ostatnio różne **formy terapii przezskórnej: laserowej i genowej**, które mogą być dla nich szansą na powrót do aktywności życiowej i zawodowej.

Przezskórna aplikacja energii lasera do mięśnia lewej komory serca za pomocą systemu NOGA niestety nie spełniła pokładanych w niej oczekiwań – wyniki nie różniły się od uzyskanych w grupie *placebo* (DIRECT Study – wyniki nieopublikowane).

Czynnikami podawanym w celu wywołania terapeutycznej angiogenezy w niedokrwionym mięśniu lewej komory serca mogą być:

- geny odkodowujące czynniki wzrostu dla naczyń;
- czynniki wzrostu (białka) jako takie (*vascular endothelial growth factor, VEGF* lub *fibroblast growth factor, FGF*);
- wirusy przenoszące fragment DNA odkodowujący czynnik wzrostu.

Różne są również drogi podawania tych środków terapeutycznych, najczęściej dowieńcowo lub bezpośrednio do mięśnia lewej komory. Dotychczas opublikowane wyniki badań nie dają jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, czy stymulacja angiogenezy w mięśniu lewej komory jest skuteczna klinicznie [204–207]. Ponadto z podawaniem czynników wzrostu dla naczyń wiążą się nie w pełni jeszcze poznane zagadnienia bezpieczeństwa, kosztów itd. Również wieloośrodkowe, randomizowane badania EUROINJECT-1 i AGENT-4 nie przyniosły jednoznacznej odpowiedzi na temat skuteczności tej formy terapii (dane nieopublikowane).

Kolejną opcją terapeutyczną u pacjentów bez możliwości wykonania klasycznej rewaskularyzacji może być przezskórne wytworzenie **pomostu *in-situ*** między tętnicą przednią zstępującą a towarzyszącą jej żyłą serca, za pomocą specjalnego cewnika z igłą i głowicą ultradźwiękową. Niezbędna jest implantacja stentu w miejscu wytworzonej anastomozy i założenie specjalnego korka zamykającego żyłę. Brak opublikowanych wyników tej formy terapii.

Terapeutyczna miogeneza niesie ze sobą również dużo pytań i wątpliwości co angiogeneza. Tego typu terapia jest stosowana eksperymentalnie w ograniczonej grupie chorych, ze znacznie obniżoną frakcją wyrzucania lewej komory i nieodwracalnym (np. pozawałowym) uszkodzeniem jej mięśnia. Stosowane są m.in. odróżniane komórki mięśni szkieletowych, komórki auto-

logicznego szpiku kostnego, komórki płodowe i inne. Wstępne doniesienia, dotyczące małych grup pacjentów są zachęcające, jednak wskazują również na poważne problemy związane z tego typu terapią (komorowe zaburzenia rytmu serca). Z uwagi jednak na ograniczoną dostępność do zabiegów transplantacji serca wydaje się, że ta metoda ma szansę na szybki rozwój.

Stosowanie komórek macierzystych szpiku kostnego do leczenia pacjentów z ostrym zawałem serca, podanych uprzednio zabiegowi pierwotnej angioplastyki wieńcowej daje zachęcające wyniki [208, 209], jednak jest również doniesienie o niekorzystnym wpływie tego typu terapii [210].

Piśmiennictwo

1. Gruntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1979; 301: 61-8.
2. Graves EJ. National Hospital Discharge Survey: Annual Summary, 1991. National Center for Health Statistics 1993, *DHHS publication* (PHS): 93-1775, 44.
3. Togni M, Balmer F, Pfiffner D. Percutaneous coronary interventions in Europe 1992–2001. *Eur Heart J* 2004; 25: 1208-13.
4. Gil R, Brzezińska-Rajszyz G, Buszman P, Dąbrowski M, et al. Standardy postępowania w kardiologii inwazyjnej. *Folia Cardiologica* 1999; 6 (Suppl. IV): IV1-IV44.
5. Guidelines and indications for coronary artery bypass graft surgery. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 543-89.
6. Lembo NJ, King SB 3rd, et al. Randomized trials of percutaneous transluminal coronary angioplasty, coronary artery bypass grafting or medical therapy in patients with coronary artery disease. *Coron Art Dis* 1990; 1: 449-54.
7. Serruys PW, Unger F, Sousa JE, et al. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med* 2001; 344: 1117-24.
8. Serruys PW, Costa MA, Betriu A, et al. The influence of diabetes mellitus on clinical outcome following multivessel stenting or CABG in the ARTS trial. *Circulation* 1999; 100: 1364.
9. Costa MA, Alamgor Y, Salvi A, et al. The significance of myocardial enzyme release following multivessel stenting and CABG in the ARTS trial. *Circulation* 1999; 100: 1-215.
10. Rodriguez A, Bernardi V, Navia J, et al. Argentine Randomized Study: Coronary Angioplasty with Stenting versus Coronary Bypass Surgery in patients with Multiple-Vessel Disease (ERACI II): 30-day and one-year follow-up results. *ERACI II Investigators. J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 51-8.
11. Morrison DA, Sethi G, Sacks J, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass graft surgery for patients with medically refractory myocardial ischemia and risk factors for adverse outcomes with bypass: a multicenter, randomized trial. Investigators of the Department of Veterans Affairs Cooperative Study #385, the Angina With Extremely Serious Operative Mortality Evaluation (AWESOME). *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 143-9.
12. Parisi AF, Folland ED, Hartigan P, et al. A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single-vessel coronary artery disease. Veterans Affairs ACME Investigators. *N Engl J Med* 1992; 326: 10-6.
13. Folland ED, Hartigan PM, Parisi AF, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical therapy for stable angina pectoris: outcomes for patients with double-vessel versus single-vessel coronary artery disease in a Veterans Affairs Cooperative randomized trial. Veterans Affairs ACME InvestigatorS. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1505-11.
14. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. RITA-2 trial participants. *Lancet* 1997; 350: 461-8.
15. Hueb WA, Bellotti G, de Oliveira SA, et al. The Medicine, Angioplasty or Surgery Study (MASS): a prospective, randomized trial of medical therapy, balloon angioplasty or bypass surgery for single proximal left anterior descending artery stenoses. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1600-5.
16. Pitt B, Waters D, Brown WV, et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 70-6.
17. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003; 349: 1315-23.
18. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al. One-year clinical results with the slow-release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stent: the TAXUS-IV trial. *Circulation* 2004; 109: 1942-7.
19. Smith SC, Dove JT, Jacobs AK, et al. AHA/ACC Guideline for Percutaneous Coronary Intervention (Revision of the 1993 PTCA Guidelines). A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2001; 37: 2239i-2239 LXVI.
20. Dąbrowski M. Ocena skuteczności leczenia choroby wieńcowej przy pomocy PTCA. *Instytut Kardiologii, Warszawa, 1993.*
21. Talley JD, Hurst JW, King SB 3rd, et al. Clinical outcome 5 years after attempted percutaneous transluminal coronary angioplasty in 427 patients. *Circulation* 1988; 77: 820-9.
22. Kent KM, Cowley MJ, Detre KM, et al. Report of 5 year outcome for 1977–81 and 1985–86 cohorts of the NHLBI PTCA Registry. *Circulation* 1992; 86 (suppl. 1): 1-55.
23. King SB 3rd, Schlumpf M. Ten-year completed follow-up of percutaneous transluminal coronary angioplasty: the early Zurich experience. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 353-60.
24. Dąbrowski M, Dębski A, Norwa-Otto B, et al. Pięcioletnia obserwacja kliniczna chorych po skutecznej przezkórnej koronaroplastyce (PTCA). *Nowa Medycyna* 1997; 14: 31.
25. Witkowski A, Chmielak Z, Dąbrowski M, et al. High-Pressure Bail-out Coronary Stenting Without Anticoagulation: Early Outcome and Follow-up Results. *J Invasive Cardiol* 1998; 10: 83-8.
26. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1994; 331: 496-501.
27. Piana RN, Moscucci M, Cohen DJ, et al. Palmaz-Schatz stenting for treatment of focal vein graft stenosis: immediate results and long-term outcome. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1296-304.

28. Witkowski A, Rużyłto W, Gil A, et al. A randomized comparison of elective high-pressure stenting with balloon angioplasty: six-month angiographic and two-year clinical follow-up. On behalf of AS (Angioplasty or Stent) trial investigators. *Am Heart J* 2000; 140: 264-71.
29. Mudra H, Sunamura M, Figulla H, et al. Six month clinical and angiographic outcome after IVUS guided stent implantation (abstr). *J Am Coll Cardiol* 1997; 2 (Suppl. A): 171A.
30. Schiele F, Meneveau N, Vuilleminot A, et al. Impact of intravascular ultrasound guidance in stent deployment on 6-month restenosis rate: a multicenter, randomized study comparing two strategies-with and without intravascular ultrasound guidance. RESIST Study Group. REStenosis after Ivus guided STenting. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 320-8.
31. Oemrawsingh PV, Mintz GS, Schlij MJ, et al. Intravascular ultrasound guidance improves angiographic and clinical outcome of stent implantation for long coronary artery stenoses: final results of a randomized comparison with angiographic guidance (TULIP Study). *Circulation* 2003; 107: 62-7.
32. Wilson SH, Berger PB, Mathew V, et al. Immediate and late outcomes after direct stent implantation without balloon predilation. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 937-43.
33. Macaya C, van Hout BA, Nobuyoshi M, et al. Costs and effects of stent implantation versus balloon angioplasty (abstract). *Eur Heart J* 1997; 18 (suppl.): 473.
34. Di Mario C, Moses JW, Anderson TJ, et al. Randomized comparison of elective stent implantation and coronary balloon angioplasty guided by online quantitative angiography and intracoronary Doppler. DESTINI Study Group (Doppler Endpoint STenting INternational Investigation). *Circulation* 2000; 102: 2938-44.
35. Abizaid A, Pichard AD, Mintz GS, et al. Acute and long-term results of an intravascular ultrasound-guided percutaneous transluminal coronary angioplasty/provisional stent implantation strategy. *Am J Cardiol* 1999; 84: 1298-303.
36. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; 346: 1773-80.
37. Baim DS, Cutlip DE, Sharma SK, et al. Final results of the Balloon vs Optimal Atherectomy Trial (BOAT). *Circulation* 1998; 97: 322-31.
38. Simonton CA, Leon MB, Baim DS, et al. „Optimal” directional coronary atherectomy: final results of the Optimal Atherectomy Restenosis Study (OARS). *Circulation* 1998; 97: 332-9.
39. Tsuchikane E, Sumitsuiji S, Awata N, et al. Final results of the STent versus directional coronary Atherectomy Randomized Trial (START). *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1050-7.
40. Stankovic G, Colombo A, Bersin R, et al. Comparison of directional coronary atherectomy and stenting versus stenting alone for the treatment of de novo and restenotic coronary artery narrowing. *Am J Cardiol* 2004; 93: 953-8.
41. vom Dahl J, Dietz U, Haager PK, et al. Rotational atherectomy does not reduce recurrent in-stent restenosis: results of the angioplasty versus rotational atherectomy for treatment of diffuse in-stent restenosis trial (ARTIST). *Circulation* 2002; 105: 583-8.
42. Braden GA, Xenopoulos NP, Young T, et al. Transluminal extraction catheter atherectomy followed by immediate stenting in treatment of saphenous vein grafts. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 657-63.
43. Topaz O. Laser. Textbook of Interventional Cardiology. Topol EJ, 3rd ed. W. M. Saunders Company, 1999.
44. Mauri L, Bonan R, Weiner BH, et al. Cutting balloon angioplasty for the prevention of restenosis: results of the Cutting Balloon Global Randomized Trial. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1079-83.
45. Izumi M, Tsuchikane E, Funamoto M, et al. Final results of the CAPAS trial. *Am Heart J* 2001; 142: 782-9.
46. Baim DS, Wahr D, George B, et al. Randomized trial of a distal embolic protection device during percutaneous intervention of saphenous vein aorto-coronary bypass grafts. *Circulation* 2002; 105: 1285-90.
47. Stone GW, Rogers C, Hermiller J, et al. Randomized comparison of distal protection with a filter-based catheter and a balloon occlusion and aspiration system during percutaneous intervention of diseased saphenous vein aorto-coronary bypass grafts. *Circulation* 2003; 108: 548-53.
48. Napodano M, Pasquetto G, Sacca S, et al. Intracoronary thrombectomy improves myocardial reperfusion in patients undergoing direct angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1395-402.
49. Beran G, Lang I, Schreiber W, et al. Intracoronary thrombectomy with the X-sizer catheter system improves epicardial flow and accelerates ST-segment resolution in patients with acute coronary syndrome: a prospective, randomized, controlled study. *Circulation* 2002; 105: 2355-60.
50. Biggart S, Redwood S, Marber M, et al. Comparison between pressure-derived fractional flow reserve and quantitative coronary angiography-derived percentage diameter stenosis in patients with single-vessel coronary artery disease. *Eur Heart J* 1998; 19 (abstract suppl.): 278.
51. Hanekamp CE, Koolen JJ, Pijls NH, et al. Comparison of quantitative coronary angiography, intravascular ultrasound, and coronary pressure measurement to assess optimum stent deployment. *Circulation* 1999; 99: 1015-21.
52. Bech GJ, de Bruyne B, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: a randomized trial. *Circulation* 2001; 103: 2928-34.
53. Marco J, Fajadet J. Selection of patients for PTCA: A key elements for reasoning. Fifth complex coronary angioplasty course. Groupe Europa/Unite de Cardiologie Interventionnelle. *Toulouse, France* 1994.
54. Ryan TJ, Bauman WB, Kennedy JW, et al. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American Heart Association/American College of Cardiology Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). *Circulation* 1993; 88: 2987-3007.
55. Ellis SG, Myler RK, King SB 3rd, et al. Causes and correlates of death after unsupported coronary angioplasty: implications for use of angioplasty and advanced support techniques in high-risk settings. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1447-51.
56. Lincoff AM, Popma JJ, Ellis SG, et al. Percutaneous support devices for high risk or complicated coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 770-80.
57. Weintraub WS, King SB 3rd, Jones EL, et al. Completeness of revascularization after coronary angioplasty and coronary sur-

- gery: different strategies, different results. *J Am Cardiol* 1993; 21: 73A (abstract).
58. Meier B. Recanalization of complete chronic coronary occlusion: is it worth it? Which strategy? Fifth complex coronary angioplasty course. Groupe Europa/Unite de Cardiologie Interventionnelle. Toulouse, France, 1994.
59. Sirnes PA, Golf S, Myreng Y, et al. Stenting in Chronic Coronary Occlusion (SICCO): a randomized, controlled trial of adding stent implantation after successful angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1444-51.
60. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 804-47.
61. Black A, Cortina R, Bossi I, et al. Unprotected left main coronary artery stenting: correlates of midterm survival and impact of patient selection. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 832-8.
62. Tan WA, Tamai H, Park SJ, et al. Long-term clinical outcomes after unprotected left main trunk percutaneous revascularization in 279 patients. *Circulation* 2001; 104: 1609-14.
63. Bayet G, Commeau P, Sainsous J, et al. Stenting in unprotected left main coronary artery: 1-year follow-up in 240 consecutive elective procedures. *Am J Cardiol* 2001; 88 (abstract supplement): 5A.
64. Mulvihill NT, Boccalatte M, Farah B, et al. Lesion location predicts clinical outcome in unprotected left main coronary artery stenting. *Am J Cardiol* 2002; 90 (abstract supplement): 14H.
65. Chieffo A, Orlic D, Airolidi F, et al. Early and mid-term results of Cypher stents in unprotected left main coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 21A (abstract).
66. Lefevre T, Labrunie P, Silvestri M, et al. The French Registry of unprotected left main coronary artery treatment. *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics*, Washington, USA, 2003. Oral presentation.
67. Lemos PA, Serruys PW, van Domburg RT, et al. Unrestricted utilization of sirolimus-eluting stents compared with conventional bare stent implantation in the „real world”: the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. *Circulation* 2004; 109: 190-5.
68. Park SJ, Hong MK, Lee CW, et al. Elective stenting of unprotected left main coronary artery stenosis: effect of debulking before stenting and intravascular ultrasound guidance. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1054-60.
69. Marco J, Fajadet J. Unprotected left main stenting. Euro PCR 04. The Paris Course on Revascularization. *Europa Edition*, France, 2004.
70. Roffi M, Mukherjee D, Chew D, et al. Lack of benefit from intravenous platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition as adjunctive treatment for percutaneous interventions of aorto-coronary bypass grafts: a pooled analysis of five randomized clinical trials. *Circulation* 2002; 106: 3063-7.
71. Suryapranata H, van't Hof AW, Hoorntje JC. Randomized comparison of coronary stenting with balloon angioplasty in selected patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 2502-5.
72. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guideline update for management of patients with unstable angina and non-ST-elevation myocardial infarction: 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) 2002. www.acc.org.
73. O'Rourke RA, Hochman JS, Cohen MC, et al. New approaches to diagnosis and management of unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2001; 161: 674-82.
74. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000; 284: 835-42.
75. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 447-52.
76. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001; 344: 1879-87.
77. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338: 1488-97.
78. Anderson HV, Cannon CP, Stone PH, et al. One-year results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) IIIB clinical trial. A randomized comparison of tissue-type plasminogen activator versus placebo and early invasive versus early conservative strategies in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1643-50.
79. Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, et al. Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital (VANQWISH) Trial Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338: 1785-92.
80. 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: 708-15.
81. Mccullough PA, Gibson CM, Dibattiste PM, et al. Timing of angiography and revascularization in acute coronary syndromes: an analysis of the TACTICS-TIMI-18 trial. *J Interv Cardiol* 2004; 17: 81-6.
82. van't Hof AW, de Vries ST, Dambrink JH, et al. A comparison of two invasive strategies in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: results of the Early or Late Intervention in unStable Angina (ELISA) pilot study. 2b/3a upstream therapy and acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2003; 24: 1401-5.
83. Neumann FJ, Kastrai A, Pogatsa-Murray G, et al. Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment ('cooling-off' strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 1593-9.
84. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA, et al. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation; recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000; 21: 1406-32.

- 84a. Task Force Members: Silber S, Albertsson P, Avile's FF, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 804 - 847.
85. Serruys PW, de Jaegere P, Kimenei F, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331: 489-95.
86. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1994 Aug 25; 331 (8): 496-501.
87. Serruys PW, van Hout B, Bonnier H, et al. Randomised comparison of implantation of heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (Benestent II). *Lancet* 1998; 352: 673-81.
88. Lincoff AM, Califf RM, Anderson KM, et al. Evidence for prevention of death and myocardial infarction with platelet membrane glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade by abciximab (c7E3 Fab) among patients with unstable angina undergoing percutaneous coronary revascularization. EPIC Investigators. Evaluation of 7E3 in Preventing Ischemic Complications. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 149-56.
89. Boersma E, Akkerhuis KM, Theroux P, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition in non-ST-elevation acute coronary syndromes: early benefit during medical treatment only, with additional protection during percutaneous coronary intervention. *Circulation* 1999; 100: 2045-8.
90. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. The EPILOG Investigators. *N Engl J Med* 1997; 336: 1689-96.
91. 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.
92. ESPRIT Investigators. Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with Integrilin Therapy. Novel dosing regimen of eptifibatide in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 2037-44.
93. Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, et al. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 2001; 344: 1888-94.
94. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 2767-71.
95. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. 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.
96. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527-33.
97. Klein W, Buchwald A, Hillis SE, et al. Comparison of low-molecular-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: 61-8.
98. Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin with a 6-day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or non-Q wave myocardial infarction: FRAX. I. S. (FRAXiparine in Ischaemic Syndrome). *Eur Heart J* 1999; 20: 1553-62.
99. Collet JP, Montalescot G, Lison L, et al. Percutaneous coronary intervention after subcutaneous enoxaparin pretreatment in patients with unstable angina pectoris. *Circulation* 2001; 103: 658-63.
100. Young JJ, Kereiakes DJ, Grines CL, et al. Low-molecular-weight heparin therapy in percutaneous coronary intervention: the NICE 1 and NICE 4 trials. National Investigators Collaborating on Enoxaparin Investigators. *J Invasive Cardiol* 2000; 12 (suppl. E): E14-8.
101. Ferguson JJ. Combining low-molecular-weight heparin and glycoprotein IIb/IIIa antagonists for the treatment of acute coronary syndromes: the NICE 3 story. National Investigators Collaborating on Enoxaparin. *J Invasive Cardiol* 2000; 12 (suppl. E): E10-3.
102. Kereiakes DJ, Kleiman NS, Fry E, et al. Dalteparin in combination with abciximab during percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2001; 141: 348-52.
103. Goodman SG, Fitchett D, Armstrong PW, et al. Randomized evaluation of the safety and efficacy of enoxaparin versus unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes receiving the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor eptifibatide. *Circulation* 2003; 107: 238-44.
104. Serruys PW, Herrman JP, Simon R, et al. A comparison of hirudin with heparin in the prevention of restenosis after coronary angioplasty. Helvetica Investigators. *N Engl J Med* 1995; 333: 757-63.
105. Bittl JA, Strony J, Brinker JA, et al. Treatment with bivalirudin (Hirulog) as compared with heparin during coronary angioplasty for unstable or postinfarction angina. Hirulog Angioplasty Study Investigators. *N Engl J Med* 1995; 333: 764-9.
106. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, et al. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA* 2003; 289: 853-63.
107. Topol EJ. Evolution of improved antithrombotic and antiplatelet agents: genesis of the Comparison of Abciximab Complications with Hirulog [and back-Up Abciximab] Events Trial (CACHET). *Am J Cardiol* 1998; 82 (8B): 63P-8P.
108. Klootwijk P, Lenderink T, Meij S, et al. Anticoagulant properties, clinical efficacy and safety of efegatran, a direct thrombin inhibitor, in patients with unstable angina. *Eur Heart J* 1999; 20: 1101-11.
109. DeWood MA, Spores J, Nostke R, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980; 303: 897-902.
110. Forrester JS, Shah PK. Lipid lowering versus revascularization: an idea whose time (for testing) has come. *Circulation* 1997; 96: 1360-2.

111. Beręsewicz A, Kurzelewski M. Przewlekłe odwracalne zaburzenia kurczliwości mięśnia sercowego u osób z chorobą wieńcową; hibernacja czy ogłuszenie. *Kardiologia Polska* 1999; 51: 80-9.
112. Antoniucci D, Valenti R, Moschi G, et al. Relation between preintervention angiographic evidence of coronary collateral circulation and clinical and angiographic outcomes after primary angioplasty or stenting for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002; 89: 121-5.
113. Kloner RA, Jennings RB. Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications: part 2. *Circulation* 2001; 104: 3158-67.
114. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. The GUSTO Angiographic Investigators. *N Engl J Med* 1993; 329: 1615-22.
115. Rogers WJ, Canto JG, Lambrew CT, et al. Temporal trends in the treatment of over 1.5 million patients with myocardial infarction in the US from 1990 through 1999: the National Registry of Myocardial Infarction 1, 2 and 3. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2056-63.
116. Poloński L, Gąsior M, Gierlotka M, et al. Epidemiologia, leczenie i rokowanie w ostrych zespołach wieńcowych na Śląsku. Wyniki etapu pilotażowego ogólnopolskiego rejestru ostrych zespołów wieńcowych – PL-ACS. *Kardiologia Polska* 2005; 62: (supl. 1): 22-7.
117. Gibbons RJ, Holmes DR, Reeder GS, et al. Immediate angioplasty compared with the administration of a thrombolytic agent followed by conservative treatment for myocardial infarction. The Mayo Coronary Care Unit and Catheterization Laboratory Groups. *N Engl J Med* 1993; 328: 685-91.
118. Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) phase II trial. The TIMI Study Group. *N Engl J Med* 1989; 320: 618-27.
119. Meyer J, Merx W, Dorr R, et al. Successful treatment of acute myocardial infarction shock by combined percutaneous transluminal coronary recanalization (PTCR) and percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA). *Am Heart J* 1982; 103: 132-4.
120. Hartzler GO, Rutherford BD, McConahay DR, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty with and without thrombolytic therapy for treatment of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1983; 106: 965-73.
121. Stone GW, Grines CL, Browne KF, et al. Predictors of in-hospital and 6-month outcome after acute myocardial infarction in the reperfusion era: the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) trial. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 370-7.
122. Nunn CM, O'Neill WW, Rothbaum D, et al. Long-term outcome after primary angioplasty: report from the primary angioplasty in myocardial infarction (PAMI-I) trial. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 640-6.
123. Zijlstra F, de Boer MJ, Hoorntje JC, et al. A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 328: 680-4.
124. Keeley EC, Boura JA, Grines CL, et al. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; 361: 13-20.
125. Zijlstra F, Patel A, Jones M, et al. Clinical characteristics and outcome of patients with early (<2 h), intermediate (2–4 h) and late (>4 h) presentation treated by primary coronary angioplasty or thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2002; 23: 550-7.
126. Zahn R, Schiele R, Schneider S, et al. Decreasing hospital mortality between 1994 and 1998 in patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty but not in patients treated with intravenous thrombolysis. Results from the pooled data of the Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction (MITRA) Registry and the Myocardial Infarction Registry (MIR). *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2064-71.
127. Magid DJ, Calonge BN, Rumsfeld JS, et al. Relation between hospital primary angioplasty volume and mortality for patients with acute MI treated with primary angioplasty vs thrombolytic therapy. *JAMA* 2000; 284: 3131-8.
128. Widimsky P, Groch L, Zelizko M, et al. Multicentre randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs immediate thrombolysis vs combined strategy for patients with acute myocardial infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory. The PRAGUE study. *Eur Heart J* 2000; 21: 823-31.
129. Henning RA, et al. The Danish multicenter randomized trial on thrombolytic therapy vs acute coronary angioplasty in acute myocardial infarction – Danami-2. www.danami-2.dk.
130. Outcome of attempted rescue coronary angioplasty after failed thrombolysis for acute myocardial infarction. The CORAMI Study Group. Cohort of Rescue Angioplasty in Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 1994; 74: 172-4.
131. Gibson CM, Cannon CP, Greene RM, et al. Rescue angioplasty in the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 4 trial. *Am J Cardiol* 1997; 80: 21-6.
132. Abbottsmith CW, Topol EJ, George BS, et al. Fate of patients with acute myocardial infarction with patency of the infarct-related vessel achieved with successful thrombolysis versus rescue angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 770-8.
133. Immediate vs delayed catheterization and angioplasty following thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. TIMI II A results. The TIMI Research Group. *JAMA* 1988; 260: 2849-58.
134. Topol EJ, Califf RM, George BS, et al. A randomized trial of immediate versus delayed elective angioplasty after intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1987; 317: 581-8.
135. Califf RM, Topol EJ, Stack RS, et al. Evaluation of combination thrombolytic therapy and timing of cardiac catheterization in acute myocardial infarction. Results of thrombolysis and angioplasty in myocardial infarction-phase 5 randomized trial. TAMI Study Group. *Circulation* 1991; 83: 1543-56.
136. Simoons ML, Arnold AE, Betriu A, et al. Thrombolysis with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: no additional benefit from immediate percutaneous coronary angioplasty. *Lancet* 1988; 1: 197-203.
137. Ellis SG, da Silva ER, Heyndrickx G, et al. Randomized comparison of rescue angioplasty with conservative management of patients with early failure of thrombolysis for acute anterior myocardial infarction. *Circulation* 1994; 90: 2280-4.
138. Scheller B, Hennen B, Hammer B, et al. Beneficial effects of immediate stenting after thrombolysis in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 634-41.

139. Fernandez-Aviles F, Alonso JJ, Castro-Beiras A, et al. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1045-53.
140. Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, et al. Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs. *Circulation* 2000; 101: 125-30.
141. van 't Hof AW, Liem A, Suryapranata H, et al. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. Zwolle Myocardial Infarction Study Group. *Circulation* 1998; 97: 2302-6.
142. De Lemos JA, Braunwald E. ST segment resolution as a tool for assessing the efficacy of reperfusion therapy. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1283-94.
143. Brodie BR, Stuckey TD, Hansen C, et al. Benefit of coronary reperfusion before intervention on outcomes after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000; 85: 13-8.
144. Ross AM, Coyne KS, Reiner JS, et al. A randomized trial comparing primary angioplasty with a strategy of short-acting thrombolysis and immediate planned rescue angioplasty in acute myocardial infarction: the PACT trial. PACT investigators. Plasminogen-activator Angioplasty Compatibility Trial. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1954-62.
145. Antman EM, Gibson CM, de Lemos JA, et al. Combination reperfusion therapy with abciximab and reduced dose reteplase: results from TIMI 14. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 14 Investigators. *Eur Heart J* 2000; 21: 1944-53.
146. Herrmann HC, Moliterno DJ, Ohman EM, et al. Facilitation of early percutaneous coronary intervention after reteplase with or without abciximab in acute myocardial infarction: results from the SPEED (GUSTO-4 Pilot) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1489-96.
147. Horie H, Takahashi M, Minai K, et al. Long-term beneficial effect of late reperfusion for acute anterior myocardial infarction with percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1998; 98: 2377-82.
148. SWIFT Trial Group: SWIFT trial of delayed elective intervention vs conservative treatment after thrombolysis with anistreplase in acute myocardial infarction. *Br Med J* 1991; 302: 555-60.
149. Madsen JK, Grande P, Saunamaki K, et al. Danish multicenter randomized study of invasive versus conservative treatment in patients with inducible ischemia after thrombolysis in acute myocardial infarction (DANAMI). DANish trial in Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 1997; 96: 748-55.
150. Stone GW, Grines CL, Browne BR, et al. Implications of recurrent ischemia after reperfusion therapy in acute myocardial infarction: a comparison of thrombolytic therapy and primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 66-72.
151. Bauters C, Delomez M, Van Belle E, et al. Angiographically documented late reocclusion after successful coronary angioplasty of an infarct-related lesion is a powerful predictor of long-term mortality. *Circulation* 1999; 99: 2243-50.
152. Ellis SG, Topol EJ, Gallison L, et al. Predictors of success for coronary angioplasty performed for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 1407-15.
153. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, et al. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987; 316: 701-6.
154. Wong SC, Franklin M, Teirstein PS, et al. Stenting in acute myocardial infarction secondary to delayed vessel closure following balloon angioplasty. *J Invas Cardiol* 1992; 4: 331.
155. Wong PH, Wong CM. Intracoronary stenting in acute myocardial infarction. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1994; 33: 39-45.
156. Ahmad T, Webb JG, Carere RR, et al. Coronary stenting for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1995; 76: 77-80.
157. Walton AS, Oesterle SN, Yeung AC, et al. Coronary artery stenting for acute closure complicating primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1995; 34: 142-6.
158. Antoniucci D, Santoro GM, Bolognese L, et al. A clinical trial comparing primary stenting of the infarct-related artery with optimal primary angioplasty for acute myocardial infarction: results from the Florence Randomized Elective Stenting in Acute Coronary Occlusions (FRESCO) trial. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1234-9.
159. Suryapranata H, van't Hof AW, Hoorntje JC, et al. Randomized comparison of coronary stenting with balloon angioplasty in selected patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 2502-5.
160. Saito S, Hosokawa G. Primary Palmaz-Schatz stent implantation for acute myocardial infarction: the final results of Japanese PASTA (Primary Angioplasty versus Stent Implantation in Acute Myocardial Infarct in Japan) Trial [abstract]. *Circulation* 1997; 96: 1-595.
161. Stone GW, Brodie BR, Griffin JJ, et al. Prospective, multicenter study of the safety and feasibility of primary stenting in acute myocardial infarction: in-hospital and 30-day results of the PAMI stent pilot trial. Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Stent Pilot Trial Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 23-30.
162. Antoniucci D, Valenti R, Santoro GM, et al. Primary coronary infarct artery stenting in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999; 84: 505-10.
163. Kastrati A, Pache J, Dirschinger J. Primary intracoronary stenting in acute myocardial infarction: long-term clinical and angiographic follow-up and risk factor analysis. *Am Heart J* 2000; 139: 208-16.
164. Katz S, Green SJ, Kaplan B, et al. Nonrandomized comparison between stent deployment and percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2000; 139: 44-51.
165. Galli M, Zerboni S, Politi A, et al. Primary angioplasty in acute myocardial infarct with or without a stent implant: the experience and results at 6 months in the first 200 patients. *G Ital Cardiol* 1999; 29: 261-8.
166. Grines CL, Cox DA, Stone GW, et al. Stent PAMI: 12 month results and predictors of mortality (abstr.). *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 402A.
167. Grines CL, Cox DA, Garcia E, et al. Divergent effects of discretionary vs mandated stenting on acute myocardial infarction survival in women (abstr.). *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 56A.
168. Grines CL, Cox DA, Stone GW, et al. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 1949-56.

169. Maillard L, Hamon M, Khalife K, et al. A comparison of systematic stenting and conventional balloon angioplasty during primary percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute myocardial infarction. STENTIM-2 Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1729-36.
170. Montalescot G. Abciximab before Direct angioplasty and stenting in Myocardial Infarction Regarding Acute and Long-term follow-up (ADMIRAL). Presented at the 48th Scientific Session of the American College of Cardiology. *New Orleans*, 1999.
171. Stone GW, Grines CL, Cox DA, et al. A prospective, multicenter international randomized trial comparing four reperfusion strategies in acute myocardial infarction: principal report of the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1A-648A.
172. Loubeyre C, Morice MC, Lefevre T, et al. A randomized comparison of direct stenting with conventional stent implantation in selected patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 15-21.
173. Gąsior M, Wilczek K, Gierlotka M, et al. Safety and Effectiveness of Direct Stenting for Acute Myocardial Infarction. Preliminary In-hospital Results of DIRAMI Trial. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39, 9 (suppl. B): 29B (Abstract).
174. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. The GUSTO Angiographic Investigators. *Engl J Med* 1993; 329: 1615-22.
175. Goldberg RJ, Gore JM, Alpert JS, et al. Cardiogenic shock after acute myocardial infarction. Incidence and mortality from a community-wide perspective, 1975 to 1988. *N Engl J Med* 1991; 325: 1117-22.
176. Frid DJ, Young S, Woodlief LH, et al. Undercompensation: the role of the non-infarct related zone in the pathogenesis of cardiogenic shock. *Circulation* 1990; 82 (suppl. III): III-430 (abstract).
177. Lee L, Erbel R, Brown TM et al. Multicenter registry of angioplasty therapy of cardiogenic shock: initial and long-term survival. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 599-603.
178. Webb JG, Sanborn TA, Sleeper LA et al. Percutaneous coronary intervention for cardiogenic shock in the SHOCK Trial Registry. *Am Heart J* 2001; 141: 964-70.
179. Hochman JS, Boland J, Sleeper LA, et al. Current spectrum of cardiogenic shock and effect of early revascularization on mortality. Results of an International Registry. SHOCK Registry Investigators. *Circulation* 1995; 91: 873-81.
180. Urban P, Stauffer JC, Bleed D, et al. A randomized evaluation of early revascularization to treat shock complicating acute myocardial infarction. The (Swiss) Multicenter Trial of Angioplasty for Shock- (S) MASH. *Eur Heart J* 1999; 20: 1030-8.
181. Hochman JS, Sleeper LA, White HD, et al. One-year survival following early revascularization for cardiogenic shock. *JAMA* 2001; 285: 190-2.
182. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med* 1999; 341: 625-34.
183. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction. 2004; available at: www.acc.org, www.americanheart.org.
184. de Feyter PJ, van den Brand M, Laarman GJ, et al. Acute coronary artery occlusion during and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Frequency, prediction, clinical course, management, and follow-up. *Circulation* 1991; 83: 927-36.
185. Fischell TA, Derby G, Tse TM, et al. Coronary artery vasoconstriction routinely occurs after percutaneous transluminal coronary angioplasty. A quantitative arteriographic analysis. *Circulation* 1988; 78: 1323-34.
186. Lincoff AM, Popma JJ, Ellis SG, et al. Abrupt vessel closure complicating coronary angioplasty: clinical, angiographic and therapeutic profile. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 926-35.
187. Kuntz RE, Piana R, Pomerantz RM, et al. Changing incidence and management of abrupt closure following coronary intervention in the new device era. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1992; 27: 183-90.
188. Popma JJ, Topol EJ. Factors influencing restenosis after coronary angioplasty. *Am J Med* 1990; 88 (1N): 16N-24N.
189. Ellis SG, Muller DW. Arterial injury and the enigma of coronary restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 275-7.
190. Serruys PW, Foley DP, de Feyter PJ. Restenosis after coronary angioplasty: a proposal of new comparative approaches based on quantitative angiography. Fifth complex coronary angioplasty course. Groupe Europa/Unite de Cardiologie Interventionnelle. *Toulouse France*, 1994.
191. Glazier JJ, Varricchio TR, Ryan TJ, et al. Outcome in patients with recurrent restenosis after percutaneous transluminal balloon angioplasty. *Br Heart J* 1989; 61: 485-8.
192. Erbel R, Haude M., Hopp HW, et al. Restenosis Stent (REST) - Study: randomized trial comparing stenting and balloon angioplasty for treatment of restenosis after balloon angioplasty (abstr.). *J Am Coll Cardiol* 1996; 2 (suppl. A): 139A.
193. Teirstein PS, Massullo V, Jani S, et al. Catheter-based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med* 1997; 336: 1697-703.
194. Waksman R, Raizner AE, Yeung AC, et al. Use of localised intracoronary beta radiation in treatment of in-stent restenosis: the INHIBIT randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 551-7.
195. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, et al. Sirolimus-eluting stent for the treatment of in-stent restenosis: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation* 2003; 107: 24-7.
196. Radke PW, Kobella S, Kaiser A, et al. Treatment of in-stent restenosis using a paclitaxel-eluting stent: acute results and long-term follow-up of a matched-pair comparison with intracoronary beta-radiation therapy. *Eur Heart J* 2004; 25: 920-5.
197. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, et al. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation* 2000; 102: 624-9.
198. Mehta S, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527-33.
199. Kastrati A, Mehilli J, Schühlen H, et al. A clinical trial of abciximab in elective percutaneous coronary intervention after pretreatment with clopidogrel. *N Engl J Med* 2004; 350: 232-8.

200. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, et al. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA* 2003; 289: 853-63.
201. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. The EPIC Investigation. *N Engl J Med* 1994; 330: 956-61.
202. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. The RESTORE Investigators. Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and REstenosis. *Circulation* 1997; 96: 1445-53.
203. O' Shea JC, Hafley GE, Greenberg S, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin blockade with eptifibatid in coronary stent intervention: the ESPRIT trial: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2468-73.
204. Vale PR, Losordo DW, Milliken CE, et al. Randomized, single-blind, placebo-controlled pilot study of catheter-based myocardial gene transfer for therapeutic angiogenesis using left ventricular electromechanical mapping in patients with chronic myocardial ischemia. *Circulation* 2001; 103: 2138-43.
205. Hendel RC, Henry TD, Rocha-Singh K, et al. Effect of intracoronary recombinant human vascular endothelial growth factor on myocardial perfusion: evidence for a dose-dependent effect. *Circulation* 2000; 101: 118-21.
206. Grines CL, Watkins MW, Helmer G, et al. Angiogenic Gene Therapy (AGENT) trial in patients with stable angina pectoris. *Circulation* 2002; 105: 1291-7.
207. Losordo DW, Vale PR, Hendel RC, et al. Phase 1/2 placebo-controlled, double-blind, dose-escalating trial of myocardial vascular endothelial growth factor 2 gene transfer by catheter delivery in patients with chronic myocardial ischemia. *Circulation* 2002; 105: 2012-8.
208. Schachinger V, Assmus B, Britten MB, et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction: final one-year results of the TOPCARE-AMI Trial. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1690-9.
209. Wollert KC, Meyer GP, Lotz J, et al. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial. *Lancet* 2004; 364: 141-8.
210. Kang HJ, Kim HS, Zhang SY, et al. Effects of intracoronary infusion of peripheral blood stem-cells mobilised with granulocyte-colony stimulating factor on left ventricular systolic function and restenosis after coronary stenting in myocardial infarction: the MAGIC cell randomised clinical trial. *Lancet* 2004; 363: 751-6.