

## Perkutane koronarne intervencije u akutnom koronarnom sindromu

### *Percutaneous Coronary Interventions in the Acute Coronary Syndrome*

Šime Mihatov

Zavod za kardiovaskularne bolesti

Klinička bolnica "Sestre milosrdnice"

10000 Zagreb, Vinogradska c. 29

**Sažetak** Akutni koronarni sindrom (AKS) jedan je od najčešćih razloga za hospitalizaciju u razvijenim zemljama Zapada. Vodeće mjesto zauzima nestabilna angina pectoris (NAP) te akutni infarkt miokarda bez elevacije spojnice u EKG-u (NSTEMI). Taj je trend u stalnom porastu i nadmašuje broj bolesnika s infarktom miokarda s elevacijom spojnice u EKG-u (STEMI). Usprkos postignutim naprecima u liječenju, nestabilna angina pectoris još ima nepovoljnu prognozu s mogućnošću pogoršanja i nastanka akutnog infarkta miokarda (AIM). Veliki klinički pokusi o vrednovanju optimalnog liječenja NAP i NSTEMI pokazuju prednost ranog intervencijskog liječenja, koja traje i nakon šestomjesečnog ili jednogodišnjeg praćenja bolesnika. Rezultati su još bolji nakon primjene inhibitora receptora glikoproteina IIb/IIIa (GP IIb/IIIa). Najveću korist od ranog intervencijskog liječenja imaju bolesnici s visokim rizikom za progresiju i nastajanje srčanog infarkta ili smrti. Danas optimalno liječenje visoko rizičnih bolesnika s nestabilnom koronarnom bolešću podrazumijeva invazivni pristup i ranu primjenu perkutane koronarne intervencije (PCI) uz prethodnu antiishemijsku i antitrombotsku terapiju. U bolesnika s AIM ponovno uspostavljanje anterogradnog protoka unutar nekoliko sati od nastanka AIM povećava preživljavanje i spašava ugroženi miokard. Zbog toga je reperfuzijsko liječenje temeljni kamen u liječenju AIM. Ono obuhvaća trombolitičko liječenje i primjenu primarne perkutane koronarne intervencije (pPCI). Primarna PCI danas je terapija izbora u liječenju AIM.

**Ključne riječi:** perkutana koronarna intervencija, primarna angioplastika, akutni koronarni sindrom, nestabilna angina pectoris, akutni infarkt miokarda

**Summary** The acute coronary syndromes (ACS) is one of the most frequent reasons for hospitalization in the developed western countries. The leading place takes the unstable angina pectoris (UAP) and the acute myocardial infarction without the ST-segment elevation in the ECG (NSTEMI). This trend is constantly increasing and surpasses the number of patients with myocardial infarction and the ST-segment elevation in the ECG (STEMI). Despite the achieved improvements in treatment, the unstable angina pectoris still has an unfavorable prognosis with the possibility of aggravation and the occurrence of an acute myocardial infarction (AMI). Large clinical trials of the optimal treatment assessment, UAP and NSTEMI, show the advantage of early intervention treatment, which goes on after the six-month or one-year follow-up. The results are even better after the administration of the glycoprotein II b/IIIa receptor inhibitors (GP IIb/IIIa). The greatest benefits from the early intervention treatment have patients with a high risk for progression and onset of myocardial infarction or death. Today, the optimal treatment of the high-risk patients with unstable coronary disease comprises invasive approach and early application of percutaneous coronary intervention (PCI), with previous anti-ischemic and anti-thrombotic therapy. In patients with AMI the re-establishing of anterograde flow within a few hours after the occurrence of AMI increases survival and saves the jeopardized myocardium. Thus, the reperfusion treatment is the milestone in the treatment of AMI. It encompasses thrombolytic treatment and administration of primary percutaneous coronary intervention (pPCI). The primary PCI is nowadays the therapy of choice in the treatment of AMI.

**Key words:** percutaneous coronary intervention, primary angioplasty, acute coronary syndromes, unstable angina pectoris, acute myocardial infarction

Akutni koronarni sindrom jedan je od najčešćih razloga za hospitalizaciju u razvijenim zemljama Zapada. Vodeće mjesto zauzima nestabilna angina pectoris te akutni infarkt miokarda bez elevacije spojnice u EKG-u (NSTEMI). Taj je trend u stalnom porastu i nadmašuje broj bolesnika s infarktom miokarda s elevacijom spojnice u EKG-u (STEMI). Usprkos postignutim naprecima u liječenju,

nestabilna angina još ima nepovoljnu prognozu, s mogućnošću pogoršanja i nastanka akutnog infarkta miokarda, od samog početka pojave kliničke slike ili tijekom sljedećih mjeseci. Zbog tih razloga postoji sve veći interes za traženje novih terapijskih mogućnosti, koje su znatno poboljšane uvođenjem novih lijekova te novih pristupa u obliku perkutanih koronarnih intervencija.

Zahvaljujući brzom tehnološkom napretku, a poglavito uvođenju intrakoronarnih stentova u rutinsku primjenu te u posljednje vrijeme uvođenju tzv. "drug eluting stentova", tj. stentova presvučenih djelotvornom farmakološkom supstancijom sa sporim oslobađanjem, s vrlo povoljnim kratkoročnim i dugoročnim rezultatima, koji su još u fazi pomnog ispitivanja, znatno je prošireno indikacijsko područje primjene i sigurnost intervencijskih metoda.

Posljednjih se godina vode brojne rasprave, temeljene na velikim kliničkim pokusima, o prednostima invazivnog ili konzervativnog pristupa u liječenju nestabilne angine pektoris i NSTEMI. Za visokorizične bolesnike postignut je konsenzus o primjeni koronarografije, jedine metode kojom se može utvrditi postojanje i opseg koronarne bolesti, te na temelju tako dobivenog nalaza, prema potrebi, o nastavku liječenja primjenom interventnih revaskularizacijskih metoda.

Prednost ranog invazivnog pristupa je rano postavljanje dijagnoze, što brža stratifikacija bolesnika te što ranije i što uspješnije liječenje. Nedavno provedeni veliki klinički pokusi o vrednovanju optimalnog liječenja nestabilne angine pektoris i NSTEMI (FRISC II, TACTICS, RITA 3) pokazuju prednost ranog intervencijskog liječenja nakon trodnevnog, kao i šestomjesečnog ili jednogodišnjeg praćenja bolesnika (1, 2, 3). Rezultati su bili bolji nakon primjene inhibitora receptora glikoproteina IIb/IIIa (GP IIb/IIIa), a očitovali su se u manjem broju bolesnika s nastalim infarktom miokarda i manjem broju ponovnih hospitalizacija zbog rekurentne ishemijske.

Prema preporukama Europskoga kardiološkog društva skupinu bolesnika s visokim rizikom od progresije i nastajanja srčanog infarkta ili smrti čine bolesnici čija su klinička ili EKG obilježja opisana na tablici 1. Tipične EKG promjene koje govore u prilog nestabilnoj angini pektoris jesu spuštena spojnica za više od 1 mm u dva ili više susjednih odvoda (slika 1), uz odgovarajuću kliničku sliku, kao i negativni T-valovi u odvodima s dominantnim R-zupcima (slika 2). Veličina denivelacije spojnice u EKG-u

Tablica 1. Bolesnici s visokim rizikom za razvoj infarkta miokarda ili smrti u kojih je indicirano rano invazivno liječenje

**U skupinu bolesnika s visokim rizikom spadaju oni:**

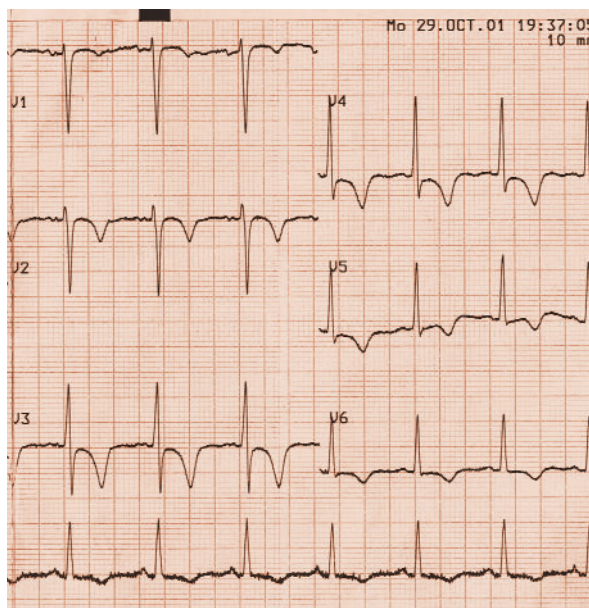
- s rekurentnom anginom; rekurentna bol u prsima ili dinamičke promjene ST-segmenta u EKG-u (denivelacija ili tranzitorna elevacija spojnice)
- s ranom postinfarktnom nestabilnom anginom
- s povišenim vrijednostima troponina
- koji razvijaju hemodinamsku nestabilnost za vrijeme opservacije
- s ozbiljnim aritmijama (repetitivna ventrikularna tahikardija, fibrilacija ventrikula)
- sa šećernom bolešću
- s EKG-om koji otežava procjenu promjena ST-segmenta

Preporuke "Task Force of the European Society of Cardiology"  
Eur Heart J 2002;23:1809-40.

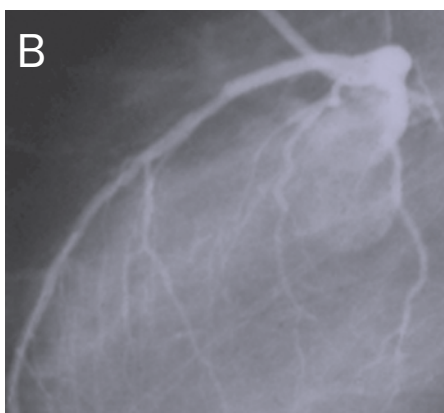
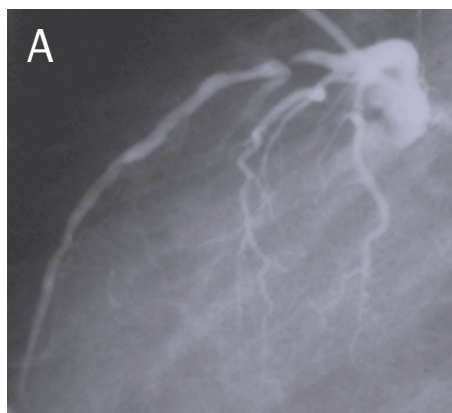


Slika 1. Elektrocardiogram bolesnika s akutnim koronarnim sindromom. Spuštena ST-spojica u  $V_4$ -odvodu za 0,3 mV i bifazični T-val. Koronarografski nalaz istog bolesnika prikazan je na sl. 3a i b.

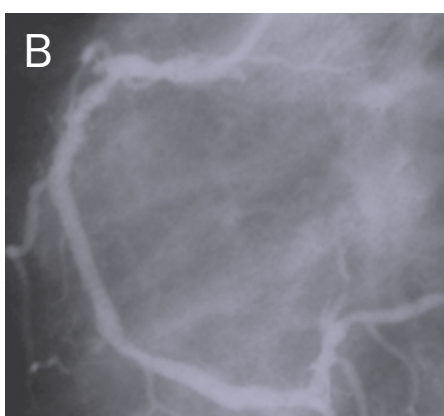
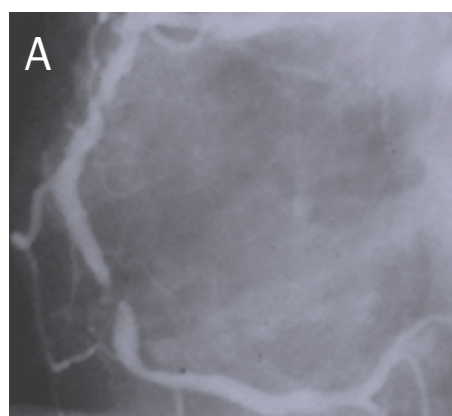
ima i prognostičko značenje. Veći je mortalitet nakon godinu dana u bolesnika s denivelacijom spojnice >2 mm u odnosu na one s denivelacijom <1 mm. Duboki, simetrični, negativni T-valovi u prekordijalnim odvodima najčešće su povezani sa signifikantnim stenotičnim promjenama prednje descendentne koronarne arterije. U tih je bolesnika indicirana PCI. Primjer takvih koronarografskih nalaza prije i nakon PCI prikazan je na slici 3, 4. i 5. Primjer dinamičnih promjena u EKG-u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom prije i za vrijeme boli



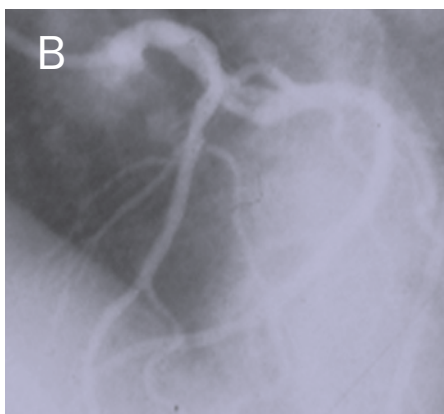
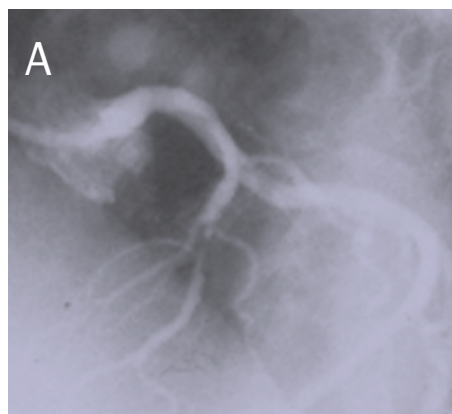
Slika 2. Elektrocardiogram bolesnika s akutnim koronarnim sindromom. Duboki, negativni T-valovi u prekordijalnim odvodima upućuju na stenotične promjene silazne grane lijeve koronarne arterije (RIVA). Koronarografski nalaz bolesnika prikazan je na sl. 5.



*Slika 3. Koronarografski nalaz bolesnika s akutnim koronarnim sindromom: stenozu visokog stupnja proksimalnog segmenta RIVA-e:  
a) prije perkutane koronarne intervencije (PCI) i  
b) nakon PCI i ugradnje intrakoronarnog stenta (potpornice)*



*Slika 4. Koronarografski nalaz istog bolesnika (sl. 3) s akutnim koronarnim sindromom. Stenozu visokog stupnja u srednjem segmentu desne koronarne arterije:  
a) prije PCI i  
b) nakon PCI i ugradnje intrakoronarnog stenta*

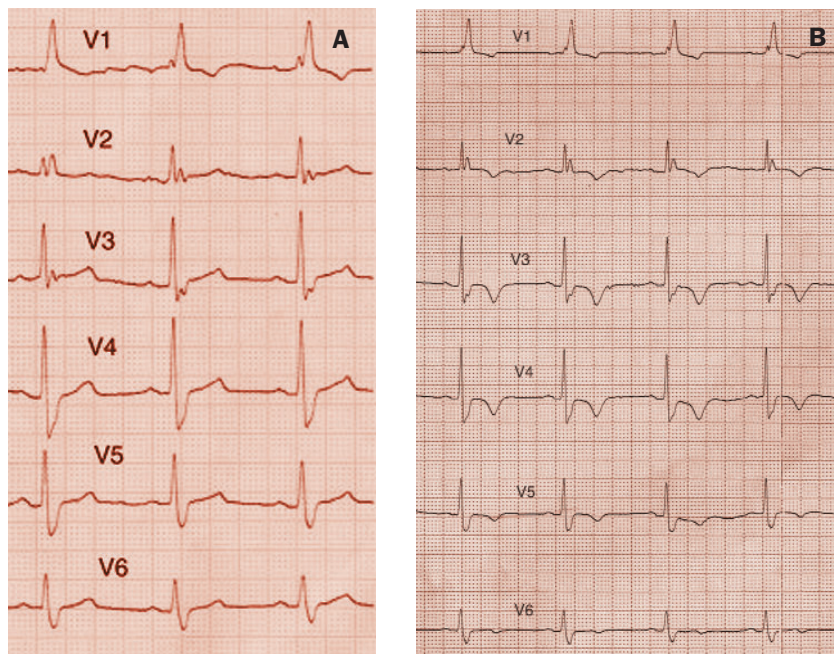


*Slika 5. Koronarografski nalaz bolesnika s akutnim koronarnim sindromom: nestabilni plak u proksimalnom segmentu RIVA-e:  
a) prije PCI i  
b) nakon PCI i ugradnje intrakoronarnog stenta. EKG bolesnika prikazan je na sl. 2.*

prikazan je na sl. 6a i b. Koronarografski nalaz istog bolesnika prije i nakon PCI prikazan je na sl. 7a i b.

Veoma je važno identificirati bolesnike koji će najviše profitirati od rane PCI. U tom postupku može pomoći algoritam stratifikacije bolesnika primijenjen u velikim kliničkim ispitivanjima. Tako su u studiji TACTICS najviše koristi od rane intervencije imali bolesnici s visokim i intermedijarnim rizikom, dok su u bolesnika s malim rizikom bili podjednaki rezultati, bez obzira na to je li primijenjeno invazivno ili konzervativno liječenje. Ti su rezultati prikazani na slici 8. U odabiru bolesnika koji će najviše

profitirati od ranog invazivnog liječenja od velike je koristi bilo određivanje troponina u serumu. Bolesnici s povišenim vrijednostima troponina imali su znatno bolje rezultate. Što se tiče ostalih podskupina bolesnika s visokim rizikom koji su imali veću korist od invazivnog liječenja, treba istaknuti skupinu starijih bolesnika, dijabetičara, bolesnike s postinfarktnom anginom pectoris i bolesnike s promjenama ST-segmenta u EKG-u (4, 5, 6). Zbog toga, sukladno preporukama Europskoga kardiološkog društva, kao i Američkih kardioloških društava (American College of Cardiology i American Heart Association) u



Slika 6. Dinamičke promjene EKG-a u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom:  
 a) EKG u mirovanju pokazuje sliku bloka desne grane  
 b) EKG za vrijeme boli: duboki, negativni T-valovi u prekordijalnim odvodima

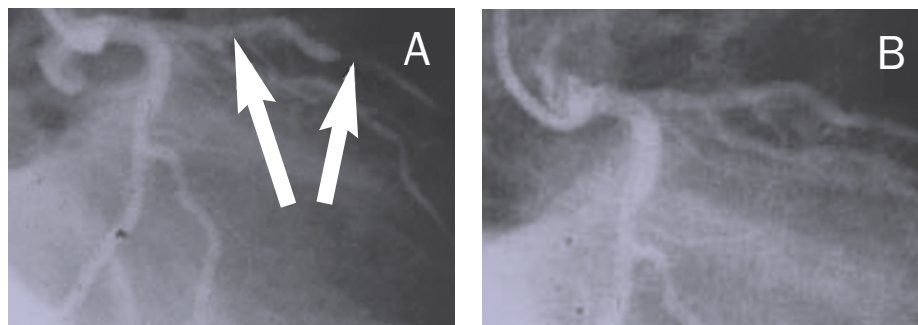
visokorizičnih bolesnika preporučuje se započeti liječenje s GP IIb/IIIa te nastaviti nakon koronarografije i perkutane revaskularizacije (PCI) kad god je to moguće. U bolesnika s niskim rizikom može se primijeniti konzervativno ili invazivno liječenje bez značajnijih razlika u postignutim rezultatima.

Nakon identifikacije bolesnika koji će najviše profitirati od ranog invazivnog liječenja od velike je važnosti odrediti najpovoljnije vrijeme za intervenciju. O tome postoje različita mišljenja. Jedni preferiraju primjenu rane PCI 24 sata do nekoliko dana nakon nastanka AKS-a, što omogućuje stabilizaciju aterosklerotskog plaka i postojanje manje količine tromba na mjestu intervencijskog zahvata. Drugi preferiraju što raniju intervenciju da bi se ograničila periferna mikroembolizacija i nastajanje infarkta miokarda, što će rezultirati i kraćim boravkom u bolnici. U kliničkoj studiji ISAR-COOL uspoređivani su rezultati rane revaskularizacije u odnosu na period "ohladijanja" ("cooling-off") u bolesnika s visokim rizikom koji su bili liječeni acetilsalicilnom kiselinom (Andol 100®, PLIVA), klopidogrelom i tirofibanom. Vrlo rana intervencija, što

se može realizirati samo u vrlo malom broju centara, u prosjeku 24 sata od početka simptoma, rezultirala je 50%-tnim smanjenjem primarnih nepovoljnih događanja (smrt i infarkt miokarda) u odnosu na kasniju intervenciju (86 sati od početka simptoma). "Srednji pristup" nije bio valoriziran u navedenoj studiji (7).

Većina drugih studija (TACTICS, CAPTURE, PURSUIT, PRISMA PLUS) pokazala je da su najbolje rezultate imali oni bolesnici u kojih su primijenjeni inhibitori receptora GP IIb/IIIa, a PCI je učinjena unutar 24 sata. Rezultati najnovijih studija (ENACT) pokazuju vrlo velike razlike u učestalosti primjene intervencije u pojedinim zemljama (Francuska u 50%, Velika Britanija 9%). Prema rezultatima studije "Euro Heart Survey on ACS" u bolesnika s NSTEMI koronarografija je učinjena u 52% slučajeva, PCI u 25%, uz primjenu GP IIb/IIIa u 27%, a implantacija intrakoronarnih stentova u 73% slučajeva (8, 9).

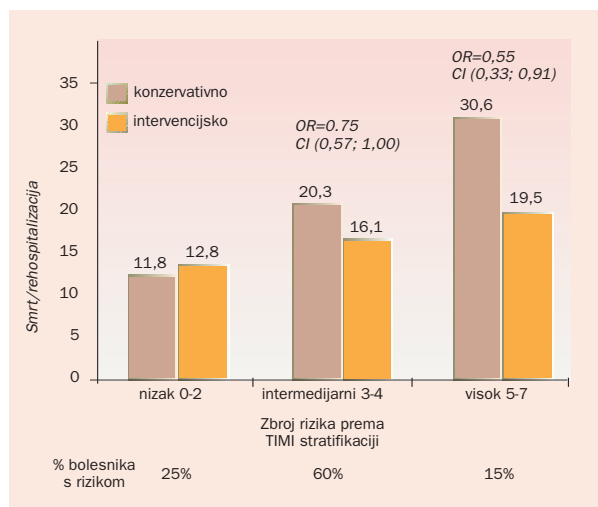
Sigurnost i uspješnost liječenja AKS-a primjenom PCI znatno je porasla upotrebom stentova i inhibitora receptora GP IIb/IIIa.



Slika 7. Koronarogram bolesnika s akutnim koronarnim sindromom (EKG prikazan na sl. 6)

a) Signifikantne stenozične promjene proksimalnog i srednjeg segmenta RIVA-e prije i

b) nakon PCI



Slika 8. Rezultati konzervativnog i invazivnog liječenja bolesnika s nestabilnom anginom pectoris (TACTICS studija) s niskim, intermedijarnim i visokim rizikom procijenjenim s "TIMI Unstable Angina Risk Score".

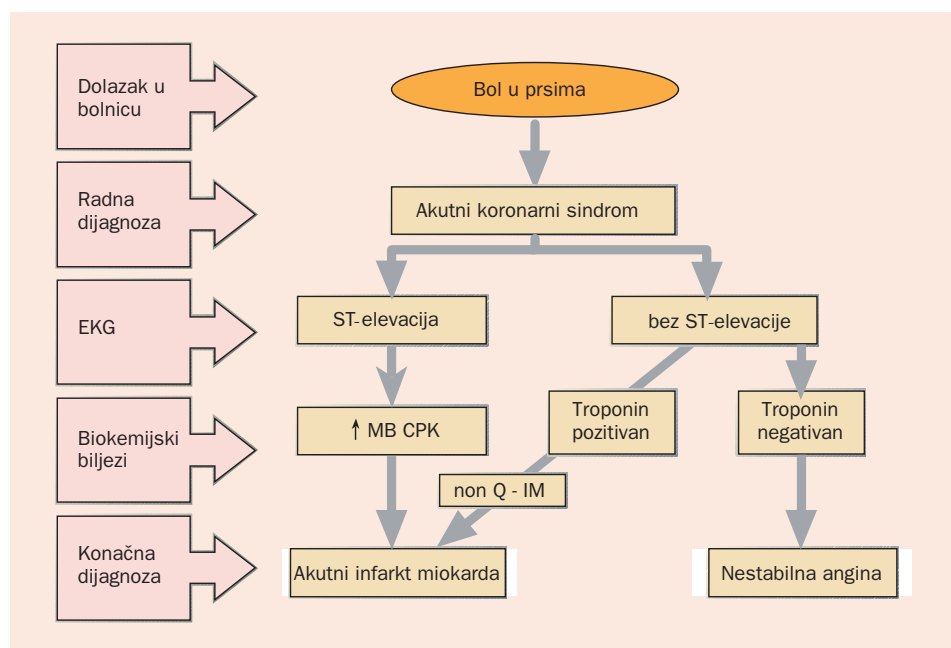
Ugradnja intrakoronarnih stentova u bolesnika s AKS-om pomaže mehaničkoj stabilizaciji rupturiranog aterosklerotskog plaka na mjestu lezije. Kliničkim je ispitivanjima utvrđeno da je implantacija stenta sigurna te da rezultira manjim stupnjem restenoze nakon 6-mjesečnog praćenja u odnosu na rezultate nakon PTCA (10). Stentovi presvučeni djelotvornom farmakološkom supstancijom još su uspješniji u smanjenju pojave restenoze. U skupini od 220 bolesnika s nestabilnom anginom pectoris u "RAVEL" studiji kojima su bili ugrađeni stentovi presvučeni rapamicinom (drug eluting stent) nije bilo restenoze.

U liječenju visokorizičnih bolesnika s AKS-om potrebno je što ranije započeti uvođenjem inhibitora receptora GP IIb/IIIa, nastaviti liječenjem za vrijeme intervencije i još 12 sati nakon toga, ako se daje abciximab, ili 24 sata, ako se daje tirofiban ili epifibatid.

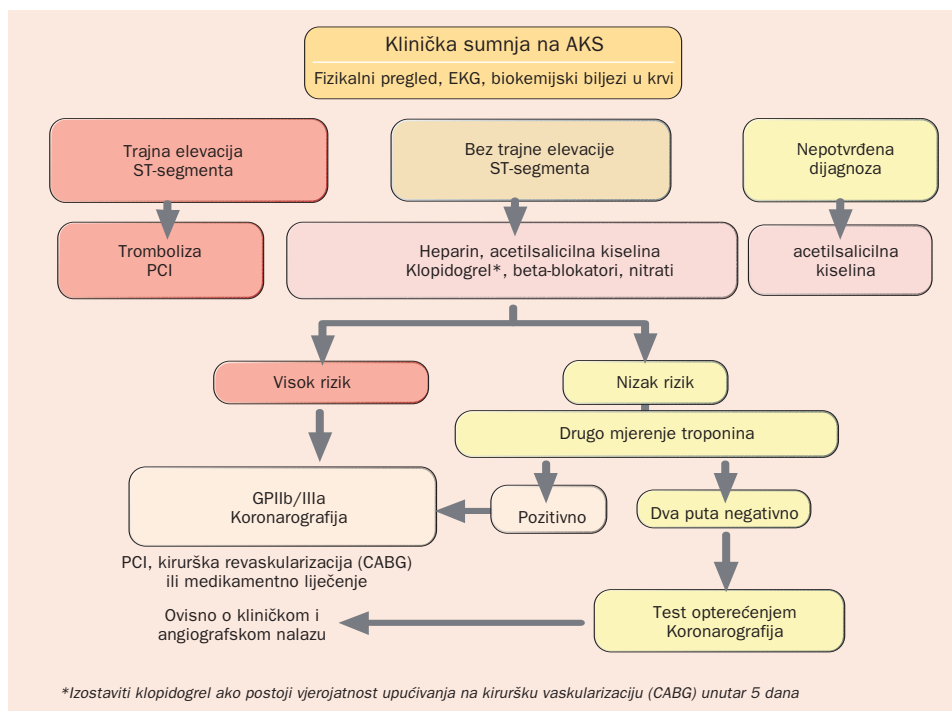
Rezultati kliničkih studija (CURE, PCI-CURE) upućuju na važnost istodobnog liječenja i tienopiridinima. Davanje klopidogrela prije interventnog zahvata i kontinuirano uzimanje lijeka nakon zahvata (do 9 mjeseci) značajno smanjuje pojavu neželjenih kardiovaskularnih događaja u bolesnika s nestabilnom anginom pectoris i NSTEMI koji su bili podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji (11). Zbog svega toga se u bolesnika s AKS preporučuje što prije započeti liječenje klopidogrelom ako se ne predviđa bolesnika uputiti na kiruršku revaskularizaciju. Ako je potrebno učiniti kirurški zahvat, treba najmanje 5 (do 11 dana) ranije prekinuti uzimanje klopidogrela radi smanjenja mogućnosti krvarenja.

U visokorizičnih bolesnika s AKS-om u kojih je indicirano učiniti PCI, uz navedene lijekove daje se i antikoagulantna terapija, ranije nefrakcionirani heparin, a danas se preferira niskomolekularni heparin.

Prema tome, optimalno liječenje bolesnika s AKS-om, nakon stratifikacije bolesnika prema veličini rizika od progresije bolesti, smrt ili razvoj infarkta miokarda, znači ranu primjenu perkutane koronarne intervencije, poglavito u bolesnika s visokim ili umjerenim rizikom. PCI treba učiniti odmah nakon koronarografije, u istom aktu. Među bolesnicima s AKS-om u 30 - 38% slučajeva radi se o bolesnicima s promjenama na jednoj koronarnoj arteriji i u njih je PCI preferirani izbor (12, 13). U bolesnika s dvožilnom ili trožilnom bolešću (44-59%) potrebna je individualna procjena, a potom treba donijeti odluku o optimalnom terapijskom pristupu. Danas se u sve većem



Slika 9a. Dijagnostički algoritam u akutnom koronarnom sindromu



Slika 9b. Terapijski algoritam u akutnom koronarnom sindromu

broju bolesnika i s trožilnom bolešću vrlo uspješno primjenjuje PCI, pa čak i u bolesnika s bolešću debila lijeve koronarne arterije (4-8%), koji su inače kandidati za kiruršku revaskularizaciju. Klinička ispitivanja (BARI i CABRI), provedena u nestabilnih bolesnika s AKS, nisu pokazala signifikantnih razlika u pojavi intrahospitalnog mortaliteta i infarkta miokarda između skupina bolesnika liječenih angioplastikom ili kirurškom revaskularizacijom (14, 15, 16). Značajne razlike postojale su u stopi ponovne revaskularizacije, koja je bila znatno viša za PTCA u odnosu na kirurški pristup (CABG) (oko 40% prema 60%). U bolesnika s višezilnom bolešću s disfunkcijom lijeve klijetke indicirana je kirurška revaskularizacija.

Udio bolesnika s nesignifikantnom koronarnom bolešću u AKS-u varira između 14% i 19%.

Shematski prikaz dijagnostičkog i terapijskog algoritma u bolesnika sa suspektnim AKS, prema preporuci ESC, prikazan je na slici 9a i 9b. Usporedbom liječenja bolesnika s višezilnom bolešću koronarnih arterija kirurškim pristupom u odnosu na PCI (ARTS trial) u 1200 bolesnika, od kojih je oko 36% činilo nestabilnu skupinu, nije nađena razlika između skupine stabilnih i nestabilnih bolesnika. Liječenje je bilo uspješno u 97% stentiranih bolesnika i u 96% operiranih bolesnika. Pojava neželjenih događaja (smrt, infarkt miokarda, moždana kap i potreba za revaskularizacijom) tijekom 30 dana u skupini stentiranih bolesnika iznosila je 8,7%, a u skupini operiranih bolesnika 6,8% (p=ns).

U zaključku možemo reći da, na temelju današnjih spoznaja i rezultata najnovijih kliničkih studija (FRISC II, TACTICS), optimalno liječenje visokorizičnih bolesnika s

nestabilnom koronarnom bolešću, podrazumijeva invazivni pristup i ranu primjenu perkutane koronarne intervencije, uz prethodnu antiishemijsku i antitrombotsku terapiju. Na taj se način smanjuje smrtnost, pojava infarkta miokarda, kliničkih simptoma i ponovne hospitalizacije u odnosu na konzervativno liječenje.

## Perkutane koronarne intervencije u akutnom infarktu miokarda

Akutni infarkt miokarda nastaje rupturiranjem stabilnog aterosklerotskog plaka i stvaranjem tromba koji okludira krvnu žilu. Ponovno uspostavljanje anterogradnog protoka unutar nekoliko sati nakon nastanka AMI povećava preživljavanje i spašava ugroženi miokard. Zbog toga je reperfuzijsko liječenje postalo temeljni kamen u liječenju akutnog infarkta miokarda. Idealno reperfuzijsko liječenje trebalo bi biti lako dostupno i jednostavno za primjenu, trebalo bi uspostaviti uspješni anterogradni protok u svih bolesnika i rezultirati maksimalnim oporavkom miokarda i poboljšati preživljavanje, trebalo bi pasivizirati nestabilni aterosklerotski plak i maksimalno smanjiti pojavu rekurentne ishemijske, trebalo bi osigurati minimalnu reperfuzijsku leziju miokarda i dugotrajno osigurati otvorenom infarciranu krvnu žilu bez opasnosti od ponovnog infarkta. Danas je reperfuzijsko liječenje akutnog infarkta miokarda općeprihvaćeno i obuhvaća trombolitičko liječenje i primjenu perkutane koronarne intervencije.

Iako bi se moglo očekivati da će kombinacija trombolitičke terapije i PTCA rezultirati boljim kliničkim ishodom,

rezultati kliničkih studija u kojima je ispitivana eventualna korist neposredne primjene PTCA nakon trombolize dale su vrlo slabe rezultate. Rezultati triju takvih studija pokazali su povećanu stopu akutne okluzije krvne žile, hemoragijske i vaskularne komplikacije, potrebu za hitnim kirurškim zahvatom i značajan porast mortaliteta među bolesnicima koji su liječeni invazivnim pristupom na ovakav način (17, 18, 19). Takvi se rezultati objašnjavaju kombinacijom učestale pojave hemoragije unutar aterosklerotskog plaka i unutar stijenke krvne žile te povećanom aktivacijom trombocita i prokoagulantnim učinkom nakon administracije trombolitika, što zbog povećanja agregacije trombocita inducirane PTCA može završiti pogubno (20, 21).

Perkutane koronarne intervencije u akutnom infarktu miokarda obuhvaćaju primarne PCI, PCI kombinirane s farmakološkom reperfuzijskom terapijom i "spašavajuće" ili tzv. "rescue PCI" nakon neuspjele fibrinolize.

"Primarna" ili "direktna" angioplastika s implantacijom stenta ili bez nje znači primjenu PTCA u bolesnika s akutnim infarktom miokarda bez prethodne fibrinolitičke terapije. Naziv "primarna PTCA" je na neki način neispravan, jer sadržaj terapijskog pristupa ustvari znači "hitnu koronarografiju", nakon čega slijedi najprikladniji način uspostavljanja reperfuzije primjereno kliničkom nalazu i anatomskim obilježjima individualnog bolesnika. PTCA je moguće primijeniti u oko 90% bolesnika, dok se u oko 5% bolesnika radi o teškim aterosklerotskim promjenama debila lijeve koronarne arterije, gdje je indicirana kirurška revaskularizacija. Ipak, danas se, zahvaljujući tehnološkom napretku u primjeni intervencijskih metoda, sve više i u takvih bolesnika primjenjuje PCI. U oko 5% bolesnika odvija se spontana reperfuzija s rezidualnom stenozom manjom od 70% i normalnim protokom (TIMI 3). U tih je bolesnika indicirana konzervativna terapija.

Prvu primarnu angioplastiku u AIM-u učinili su Hartzler i sur. 1982. godine (22). Nastala je kao zamjena za intrakoronarno davanje streptokinaze plus PTCA. Izbjegavanjem trombolitičke terapije smanjena je opasnost od ozbiljnih krvarenja unutar plaka ili intramuralno, a uspjeh otvaranja okludirane žile bio je znatno viši nakon PTCA nego nakon primjene trombolize.

Tromboliza u liječenju akutnog infarkta miokarda ima tri glavna nedostatka:

1. neki bolesnici nisu kandidati za trombolizu, zbog visokog rizika od hemoragijskih komplikacija ili zbog nedovoljno dijagnostički pouzdanih promjena u EKG-u;
2. otvaranje koronarne arterije i uspostavljanje normalnog protoka (TIMI 3) postiže se u manje od 70%, najčešće u manje od 60% bolesnika;
3. u oko 1% slučajeva nastaju ozbiljne komplikacije u obliku intrakranijalnog krvarenja. Primjenom primarne perkutane koronarne intervencije moguće je izbjeći navedena ograničenja, jer se u bolesnika s kontraindikacijama za trombolizu može primijeniti primarna PCI; otvaranje okludirane krvne žile postiže se

Tablica 2. Ograničenja trombolitičke terapije u akutnom infarktu miokarda

- Niska stopa rane i kasne prohodnosti arterije odgovorne za infarkt nakon trombolize:
  - otvorena žila nakon 90 min samo u 40-85% bolesnika
  - nakon 90 min uspostavljen TIMI III protok samo u 20% do 60% bolesnika
  - miokardijalni protok i tkivni metabolizam ostaje abnormalan u 20% do 40% bolesnika usprkos TIMI III protoku
  - reokluzija žile odgovorne za infarkt prije otpusta iz bolnice nastaje u 10% do 20% bolesnika
  - kasna reokluzija žile odgovorne za infarkt nastaje u oko 25% do 41% prethodno otvorenih žila
- Nema pouzdanih kliničkih pokazatelja uspjeha trombolize:
  - teško je selektivno primijeniti pristup "rescue PTCA" radi poboljšanja stope akutne prohodnosti žile.
- Povećana stopa nastanka reinfarkta nakon trombolize usporava oporavak miokarda i povećava rani i kasni mortalitet.
- Povećana stopa nastanka rekurentne ishemijske bolesti nakon trombolize produžuje vrijeme hospitalizacije, zahtijeva revaskularizacijske postupke prije otpusta i povećava cijenu liječenja
- Hemoragijske komplikacije trombolize:
  - za život opasno ili ozbiljno onesposobljavajuće krvarenje u 0,5% - 1,5% bolesnika
  - manje hemoragijske komplikacije u 5% - 30% bolesnika
- Ograničena uspješnost liječenja u bolesnika s najvećim rizikom (kardiogeni šok).
- Česte kontraindikacije za primjenu trombolize.

u više od 90% do 95% bolesnika; opasnost od intrakranijalnog krvarenja tijekom primjene primarne PCI ne postoji. Ograničenja trombolitičkog liječenja akutnog infarkta miokarda prikazana su na tablici 2.

Procjena različitih stupnjeva uspostavljenog protoka, nakon otvaranja okludirane koronarne arterije koja je uzrokovala infarkt miokarda, uobičajena je prema kliničkoj studiji Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI study), a prikazana je na tablici 3 (23).

Tablica 3. TIMI skala protoka

- TIMI stupanj 0:** nedostatak anterogradnog protoka distalno od mjesta okluzije
- TIMI stupanj I:** parcijalno širenje kontrasta dalje od opstrukcije uz nedostatak punjenja distalnog dijela žile
- TIMI stupanj II:** održana prohodnost žile s usporenim punjenjem i ispiranjem
- TIMI stupanj III:** normalan brzi anterogradni protok i ispiranje

*The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) N Engl J Med 1985;312:932-6.*

Primjeri primarne angioplastike u bolesnika s akutnim infarktom miokarda s prikazom koronarograma prije i nakon hitne ili primarne PCI prikazani su na slici 10. i sl. 11.

Objavljene su brojne studije u kojima su uspoređivani rezultati trombolize u odnosu na primjenu PCI u liječenju akutnog infarkta miokarda. U najvećem broju tih studija dokazana je prednost reperfuzije nakon primarne PCI u odnosu na trombolitičku terapiju (24, 25, 26, 27, 28). Jedna od najnovijih metaanaliza u kojoj su uspoređivani rezultati primarne angioplastike u odnosu na intravensku trombolitičku terapiju u akutnom infarktu miokarda obuhvaća ukupno 23 studije, s ukupno 7739 bolesnika, od kojih je u 3872 učinjena primarna PTCA, a 3867 bolesnika bilo je na trombolitičkoj terapiji (29). Streptokinaza je primijenjena u 8 studija ili 1837 bolesnika, a za fibrin specifični agensi u 15 studija ili 5902 bolesnika. Stentovi su implantirani u 12 studija, a inhibitori receptora GP IIb/IIIa u 8 studija. U zaključku se navodi da je primarna PTCA bila učinkovitija od trombolitičke terapije u kratkoročnom smanjenju neželjenih kardijalnih događaja, uključujući smrt. Ti su povoljni rezultati održani i tijekom dugotrajnog praćenja. Primarna PTCA je rezultirala boljim kliničkim ishodom u usporedbi s trombolitičkom terapijom, bez obzira na to koji je oblik trombolitičkog liječenja bio primijenjen, čak i kada je reperfuzija bila odgođena zbog transporta u drugi centar radi primarne PCI. Rezultati studije prikazani su na slici 12.

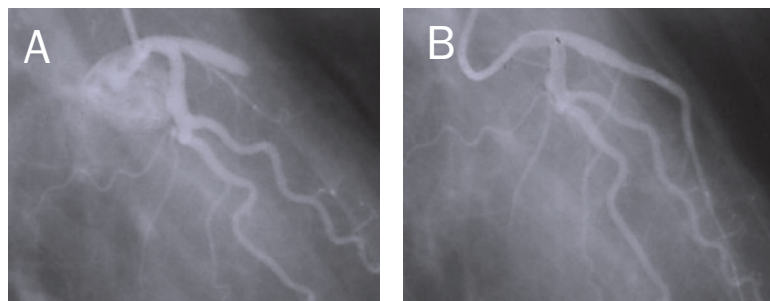
Jedno od ograničenja primarne PCI u reperfuzijskom liječenju AIM-a je činjenica da samo mali broj centara raspolaže tehničkim mogućnostima takvog liječenja, s potrebnom infrastrukturom i iskusnim kadrom, koji je na raspolaganju 24 sata na dan 7 dana u tjednu. Zbog toga

se sve češće postavlja pitanje hoće li bolesnici s AIM-om koji su primljeni u centar bez mogućnosti hitne PCI profitirati ako budu transportirani u tercijarne centre koji imaju te mogućnosti. Dva razloga mogu opravdati transport bolesnika s AIM-om u centre s mogućnošću primjene PCI: superiornost PCI u liječenju u odnosu na trombolitičku terapiju, poglavito u visokorizičnih bolesnika, te slaba korelacija vremena liječenja s PCI i mortaliteta, bar u bolesnika bez kardiogenog šoka, što nije slučaj s primjenom trombolize.

U posljednje vrijeme objavljene su studije koje su ispitali mogućnost liječenja bolesnika s AIM-om koji su bili transportirani u tercijarne centre radi primarne PCI, unutar 3 sata, u odnosu na liječenje trombolizom u regionalnoj bolnici bez mogućnosti primarne koronarne intervencije (PRAGUE 2, DANAMI-2) (30, 31). U DANAMI-2 studiji je prosječno vrijeme transporta bilo manje od 32 minute, a prosječno vrijeme od dolaska u regionalni centar do započinjanja primarne PCI u tercijarnom centru manje od 2 sata. Postignuto je značajno smanjenje praćenih događaja (smrt, reinfarkt, moždani udar) nakon 30 dana u bolesnika koji su transportirani radi primarne PCI (14,2% vs 8,5%,  $p < 0,002$ ). Prednost PCI je bila neovisna o vremenu početka simptoma.

Preporuke o transferu bolesnika s AIM-om radi primarne PCI, temeljene na rezultatima provedenih studija, uključuju tu mogućnost ako je prošlo manje od 12 sati od početka simptoma, poglavito u visokorizičnih bolesnika te u bolesnika s kontraindikacijama za trombolitičku terapiju, ali samo ako vremenska odgoda primjene PCI ne prelazi 2 sata (32).

Rezultati C-PORT studije pokazali su da primarna PCI može biti jednako uspješna i u centrima bez prateće kardiokirurške službe (33).

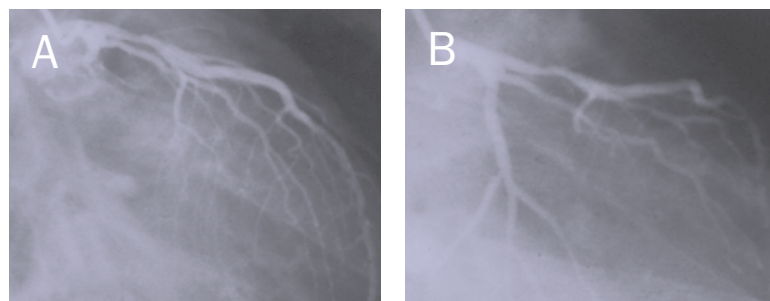


Slika 10. Koronarografski nalaz u bolesnika s opsežnim infarktom prednje stijenke lijeve klijetke:

a) prije i

b) nakon hitne PCI.

Otvorena je proksimalno okludirana koronarna arterija i ugrađen intrakoronarni stent.



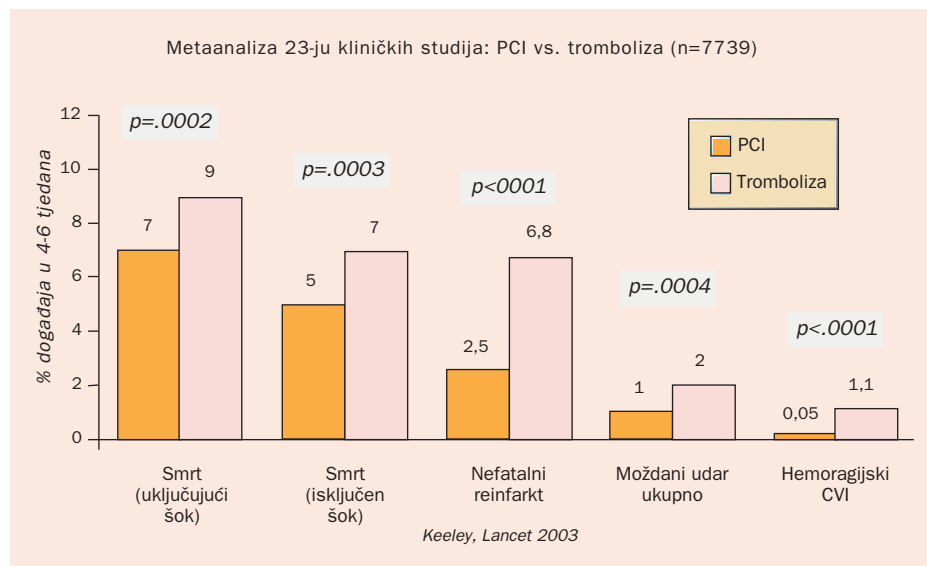
Slika 11. Koronarografski nalaz u bolesnika s akutnim infarktom infero-lateralne stijenke lijeve klijetke:

a) prije i

b) nakon hitne PCI.

Otvorena je proksimalno okludirana cirkumfleksna arterija i ugrađen intrakoronarni stent.





Slika 12. Rezultati metaanalize 23-ju randomiziranih studija o usporedbi liječenja trombolizom u odnosu na primarnu perkutanu koronarnu intervenciju u AIM.

Nakon trombolize često se javlja i rekurentna ishemija, u oko 18% do 32% bolesnika nakon uspješne trombolize, prije otpusta iz bolnice (34). Nažalost, kao što je teško predvidjeti u kojih će se bolesnika arterija odgovorna za infarkt ponovno zatvoriti, tako je teško i predvidjeti u kojih bolesnika će se razviti rekurentna ishemija nakon uspješne trombolitičke terapije.

Ozbiljna komplikacija trombolitičke terapije je intrakranijalno krvarenje koje se javlja u oko 0,5% do 1% bolesnika. Mortalitet nakon intrakranijalnog krvarenja kreće se između 40% i 75%, a većina preživjelih bolesnika trajno je onesposobljena. Incidencija intrakranijalnog krvarenja nakon trombolize raste sa životnom dobi, nakon upotrebe tPA, viših doza heparina, češća je u žena, u bolesnika s manjom tjelesnom težinom te u onih s izraženom hipertenzijom (35, 36, 37, 38). Zbog svega navedenoga postavlja se pitanje može li se uopće tolerirati bilo koji postotak javljanja intrakranijalnog krvarenja, ako postoji alternativa sigurnijeg oblika reperfuzije, u najmanju ruku sa sličnim kliničkim ishodom, ali bez takvih komplikacija.

U najtežih bolesnika s akutnim infarktom miokarda i kardiogenim šokom trombolitička terapija je nedjelotvorna.

Uzimajući u obzir relativno mali postotak ranog uspostavljanja normalnog protoka (TIMI 3), još manji postotak uspostavljanja normalne perfuzije miokardijalnog tkiva i visoku stopu rane i kasne reokluzije krvne žile koja je uzrokovala infarkt miokarda, Lincoff i Topol su zaključili da je manje od 25% od ukupnog broja bolesnika, u kojih je primijenjena trombolitička terapija, postiglo optimalnu reperfuziju (39).

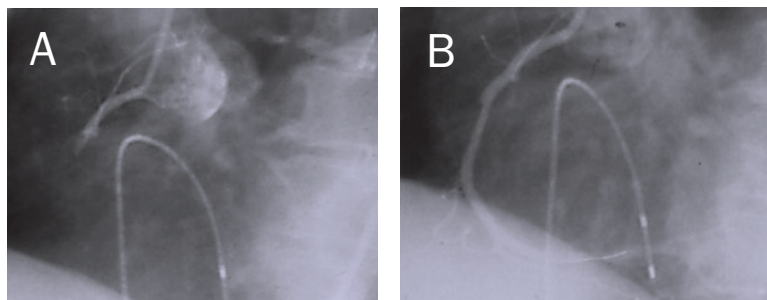
Usprkos visokom postotku angiografskog uspjeha primarne PCI, koji se kreće iznad 90%, uspjeh nije moguć u svih bolesnika. Izostanak angiografskog rezultata PCI povezan je, kratkoročno i dugoročno, s visokim bolničkim mortalitetom. Taj se postotak kreće od 7% do 37%. Utjecaj angiografskog neuspjeha na mortalitet još je od veće važnosti u bolesnika sa sistoličkim tlakom ispod 100 mmHg te u onih sa srčanom frekvencijom manjom od 100

u minuti. Bolesnici u kojih je neuspješna primarna PCI spadaju u skupinu bolesnika s visokim rizikom (klinički i angiografski). Najčešći uzrok smrti bolesnika u kojih se nije uspio postići angiografski zadovoljavajući rezultat jest kardiogeni šok. Bolesnici s višezilnom koronarnom bolešću također imaju manji postotak angiografskog uspjeha. Nadalje, to se odnosi i na bolesnike s ranije preboljelim infarktom miokarda, na one s kompletnom okluzijom u odnosu na djelomičnu okluziju koronarne arterije, na one koji su već dobivali trombolitičku terapiju, koji spadaju u skupinu Killip III i IV, imaju infarkt prednje stijenke ili blok lijeve grane ili istisnu frakciju < 40%.

Mortalitet hospitaliziranih bolesnika liječenih primarnom PCI kreće se između 0% do 13%, ovisno o kriterijima za uključivanje u ovaj način liječenja u pojedinoj ustanovi (32). Stopa preživljavanja godinu dana nakon otpusta iz bolnice kreće se između 88% i 98%, tri godine nakon otpusta 87% do 90%, a nakon pet godina 78% do 89% (32). Većina nepovoljnih kardijalnih događanja javlja se tijekom prve godine nakon intervencije, tako da je mortalitet bolesnika s AIM-om liječenih s PCI tijekom prve godine oko 5%, a sljedećih godina oko 1% na godinu. Zbog toga treba takve bolesnike češće kontrolirati tijekom prve godine nakon zahvata, posebno one s disfunkcijom lijeve klijetke, višezilnom bolešću i s drugim obilježjima povezanim s povećanim rizikom.

Najvažniji pretkazatelj mortaliteta u bolesnika s AIM-om jest nastanak kardiogenog šoka, koji može postojati pri prijmu bolesnika ili se razvija tijekom konzervativnog ili reperfuzijskog liječenja (40, 41).

O kardiogenom šoku govorimo ako je sistolički tlak niži od 80 mmHg, kardijalni indeks manje od 1,8 l/min/m<sup>2</sup>, a plućni kapilarni tlak viši od 18 mmHg. Patofiziološki supstrat je ekstenzivna nekroza miokarda. Bolesnici s infarciranim područjem većim od 40% miokardne mase lijeve klijetke umiru. U oko 60% do 75% bolesnika u kardiogenom šoku nađena je višezilna koronarna bolest (42, 43, 44). Hitna koronarografija i lijeva ventrikulografija u



Slika 13. Koronarogram bolesnika s akutnim infarktom infero-lateralne stijenke lijeve klijetke i desnog ventrikula u kardiogenom šoku

a) prije i

b) nakon hitne PCI.

Otvorena je proksimalno okludirana desna koronarna arterija i uspješno uspostavljen protok kroz desnu koronarnu arteriju.

takvih bolesnika pokazala se sigurnom uz hemodinamsku potporu vazopresorima i primjenu intraaortalne balonske pumpe (45). U bolesnika s kardiogenim šokom primjena PCI zaustavlja nekrozu miokarda, prevenira ekspanziju infarkta i povećava električnu stabilnost.

Incidencija kardiogenog šoka u bolesnika s AIM-om kreće se između 5% i 15%. Usprkos svim oblicima moderne intenzivne terapije uključujući monitoriranje u koronarnim jedinicama, profilaksu i liječenje aritmija, hemodinamičku potporu, vazopresorne lijekove i intraaortalnu balonsku pumpu, klinički ishod bolesnika u kardiogenom šoku nije se bitno promijenio. Na takav ishod nije utjecala ni primjena trombolitičke terapije. Primjena primarne PCI je, međutim, znakovito smanjila bolnički mortalitet, koji je od oko 80% prije primjene interventne strategije liječenja smanjen na oko 40% u bolesnika s uspješno primijenjenom PCI (46, 47).

Primjer bolesnika s opsežnim akutnim infarktom inferorne stijenke lijeve klijetke sa zahvaćanjem desne klijetke, u kardiogenom šoku, prije i nakon uspješne PCI prikazan je na slici 13.

U određenom broju bolesnika s AIM-om nakon primarne PCI, usprkos tomu što nije nađena značajna rezidualna stenoza u žili odgovornoj za infarkt, postoji vrlo oskudan protok koji odgovara stupnju TIMI 0 do 1. Taj se fenomen u literaturi naziva "no-reflow phenomenon" ili fenomen odsutnosti protoka. Uzrok fenomena nije poznat i najvjerojatnije je multifaktorski. Pretpostavlja se da je uzrokovano spazmom malih krvnih žila (mikrovaskularni spazam), blokadom kapilara distalnom embolizacijom, miokardijalnim edemom ili reperfuzijskom ozljedom s gubitkom integriteta mikrovaskulature (48, 49). Razvoj "no-reflow" fenomena za vrijeme primarne PCI rezultira većim gubitkom mase miokarda sa smanjenom regionalnom funkcijom lijeve klijetke i povećanom sklonošću rupturi miokarda i smrti. Ako se nakon primarne PTCA razvije "no-reflow" fenomen, potrebno je isključiti mehanički uzrok kao što je disekcija ili makroembolizacija, te ako nije nađen vidljivi razlog, treba započeti liječenjem koje se sastoji u primjerenoj hidraciji, davanju intrakoronarnih vazodilatatora, npr. verapamil, adenozin, papaverin, nitrati, diltiazem i možda uvođenju intraaortalne balonske pumpe. U refrakternim slučajevima može pomoći intrakoronarno davanje natrijeva nitroprusida ili adrenalina.

Primarna PCI ima i određena ograničenja. U 1-5% bolesnika ne postiže se angiografski uspjeh i ti bolesnici imaju lošiju prognozu. Za vrijeme boravka u bolnici nakon primarne PCI u 5-15% slučajeva nastaju ishemijske hospitalne komplikacije (rekurentna ishemija, reokluzija). Stopa restenoze nakon primarne PTCA varira između 37% i 49% u roku od 6 mjeseci. Restenoza najčešće nastaje tijekom prva 4 mjeseca. Vaskularne komplikacije (femorale areje) koje zahtijevaju kiruršku intervenciju javljaju se u bolesnika nakon primarne PCI u oko 2% slučajeva. U oko 25% bolesnika s angiografski uspješnom rekanalizacijom i normalnim protokom (TIMI 3) izostaje elektrokardiografsko poboljšanje elevacije ST-segmenta.

Primarna PCI kombinirana s fibrinolitičkom terapijom (facilitated primary PCI) temelji se na spoznaji da je postizanje TIMI 3 protoka na početnom angiogramu u bolesnika s AMI prije primarne PCI povezano s poboljšanim ishodom. S druge strane u AMI postoji tzv. "crveni tromb", koji sadržava fibrin, ali i "bijeli tromb" koji ima puno trombocita. Zbog takve građe tromba koji okludira krvnu žilu kombinacija inhibitora receptora GP IIb/IIIa i reducirane doze trombolitika rezultira većom stopom normalnog protoka (TIMI 3) bez povećanja rizika intrakranijalnog krvarenja (TIMI -14, RAPID trial). Intrakoronarna ugradnja stentova uz davanje moćnih antitrombocitnih lijekova (GP IIb/IIIa i tienopiridina) učinili su primarnu PCI nakon fibrinolize učinkovitijom i sigurnom. Stentove treba implantirati, kad god je to moguće, bez prethodne dilatacije (primary ili direct stenting) da bi se smanjio rizik periferne embolizacije trombom i postigla bolja perfuzija miokarda.

Ako na kraju pokušamo rezimirati i odgovoriti komu i kako primijeniti primarnu PCI, onda, na temelju smjernica ESC, te ACC/AHA možemo reći ovo:

Reperfuzijska terapija primarnom PCI indicirana je u svih bolesnika s boli u prsima unutar manje od 12 sati, s elevacijom ST-segmenta ili novonastalim blokom lijeve grane u EKG-u.

Primarna PCI je preferirani terapijski pristup, ako ga može primijeniti iskusan tim unutar manje od 90 minuta od prvog medicinskog kontakta. Indiciran je u bolesnika s kardiogenim šokom i u onih s kontraindikacijama za trombolitičko liječenje. Mogu se davati i inhibitori receptora GP IIb/IIIa s implantacijom ili bez implantacije stentova.

Spašavajuća ili "rescue" PCI primjenjuje se u bolesnika s velikim infarktom u kojih je tromboliza bila bezuspješna.

U najnovije je vrijeme u žarištu interesa mnogih istraživanja regeneracija srčanog mišića u bolesnika s infarktom miokarda davanjem matičnih stanica.

## Literatura

1. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multi-centre study. Fragmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. *Lancet* 1999 ;354:705-15.
2. CANNON CP, WEINTRAUB WS, DEMOPOULOS LA et al. Invasive versus conservative strategies in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction following treatment with tirofiban: rationale and study design of the international TACTICS-TIMI 18 trial. Treat Angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy. Thrombolysis in Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 1998; 82:731-6.
3. FOX KA, POOLE-WILSON PA, HENDERSON RA. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction:the British Heart Foundation RITA 3 randomized trial. Randomized Intervention Trial of unstable Angina. *Lancet* 2002; 360:743-51.
4. BAZZINO O R, DIAZ C, TAJER C et al. Clinical predictors of in-hospital prognosis in unstable angina:ECLA 3. The ECLA Collaborative Group. *Am Heart J* 1999; 137: 322-31.
5. SAVONITTO S, ARDISSINO D, GRANGER CB. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999;281:707-13.
6. SOLOMON DH, STONE PH, GLYNN RJ. Use of risk stratification to identify patients with unstable angina likeliest to benefit from an invasive versus conservative management strategy. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:969-76.
7. RONNER E, BOERSMA E, AKKERHUIS KM et al. Patients with acute coronary syndromes without persistent ST elevation undergoing percutaneous coronary interventions benefit most from early intervention with protection by glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker. *Eur Heart J* 2002;23:239-46.
8. YUSUF S, FLATHER M, POGUE J et al. Variations between countries in invasive cardiac procedures and outcomes in patients with suspected unstable angina or myocardial infarction without initial ST elevation. OASIS (Organisation to Assess Strategies for Ischaemic syndromes) Registry Investigators. *Lancet* 1998; 352: 507-14.
9. HASDAI D, BEHAR S, WALLENTIN L et al. A prospective survey of their characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin: the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J* 2002;23:1190-201.
10. 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.
11. 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 interventions:the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358:527-33.
12. TIMI IIIB investigators. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB Trial. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. *Circulation* 1994; 89:1545-56.
13. FRISC II investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery diseases: FRISC II prospective randomised multicentre study. Fragmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. *Lancet* 1999;354: 708-15.
14. BARI investigators. Five-year clinical and functional outcome comparing bypass surgery and angioplasty in patients with multivessel coronary disease. A multicenter randomised trial. Writing Group for the Bypass Angioplasty Revascularisation Investigation (BARI) Investigators. *JAMA* 1997;177:715-21
15. CABRI investigators. First-year results of CABRI (Coronary Angioplasty versus Bypass Revascularisation Investigation. *Circulation* 1996;93:847.
16. RITA investigators. Coronary angioplasty versus coronary artery bypass surgery: the Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA) trial. *Lancet* 1993;341: 573-80.
17. TOPOL EJ, CALIFF RM, GEORGE BS et al. A randomised trial of immediate versus delayed elective angioplasty after intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1987;317:197-202.
18. The TIMI Research Group: Immediate vs. Delayed catheterization and angioplasty following thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *JAMA* 1988; 260: 2849-58.
19. SIMMONS ML, ARNOLD AER, BETRIC A et al. Thrombolysis with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: No additional benefit from immediate

- percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Lancet* 1988;1:197-202.
20. MERLINI PA, CATTANEO M, SPINOLA A et al. Activation of the hemostatic system during thrombolytic therapy. *Am J Cardiol* 1993 ;72 (Suppl G): 59G-65G.
  21. COLLIER BS. Platelets and thrombolytic therapy. *N Engl J Med* 1990;322:33-42.
  22. 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* 1083;106:965-73.
  23. The TIMI study group: The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial: Phase 1 findings. *N Engl J Med* 1985;312:932-6.
  24. ZILJSTRA F, DeBOER MJ, HOORNTJE JCA et al. A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;328: 680-4.
  25. DeBOER MJ, HOORNTJE JCA, OTTERVANGER JP et al. Immediate coronary angioplasty versus intravenous streptokinase in acute myocardial infarction: Left ventricular ejection fraction, hospital mortality and reinfarction. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:1004-8.
  26. RIBEIRO EE, SILVA LA, CARDEIRO R et al. Randomized trial of direct coronary angioplasty versus intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993 ;22:376-80.
  27. ZILJSTRA F, BEUKEMA W, VA'T HOF AWJ et al. Randomized comparison of primary coronary angioplasty with thrombolytic therapy in low risk patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 908-12.
  28. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO-IIb) Angioplasty Substudy Investigators: A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997;336:1621-8.
  29. KELLEY EC, BOURA JA, GRINES CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomized trials. *Lancet* 2003;361:13-20.
  30. WIDIMSKI P, BUDESINSKY T, VORAC D et al. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial - PRAGUE - 2. *Eur Heart J* 2003; 24: 94-104.
  31. ANDERSEN H. DANAMY-2: The Danish trial in acute coronary angioplasty in acute myocardial infarction. *Clin Cardiol* 2002;25:301.
  32. GARCIA E, MORENO R, ABEYTUA M, MARCO J. Mechanical reperfusion in AMI searching for optimal myocardial perfusion. *The Paris Course on Revascularization* 2003: 219-41.
  33. AVERSANO T, AVESRANO LT, PASSAMANI E et al. Thrombolytic therapy vs primary percutaneous coronary intervention for myocardial infarction in patients presenting to hospitals without on-site cardiac surgery: a randomized trial. *JAMA* 2002;287: 1943-51.
  34. ELLIS SG, TOPOL EJ, GEORGE BS et al. Recurrent ischemia without warning: Analysis of risk factors for in-hospital ischemic events following successful thrombolysis with intravenous tissue plasminogen activator. *Circulation* 1989;80:1159-65.
  35. O'CONNOR CM, CALIFF RM, MASSEY EW et al. Stroke and acute myocardial infarction in the thrombolytic era: Clinical correlates and long-term prognosis. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:533-40.
  36. GORE JM, SLOAN M, PRICE TR et al. Intracerebral hemorrhage, cerebral infarction, and subdural hematoma after acute myocardial infarction and thrombolytic therapy in the Thrombolysis in Myocardial Infarction trial. *Circulation* 1991; 83:448-59.
  37. SOBEL BE. Intracranial bleeding, fibrinolysis, and anticoagulation: Causal connections and clinical implications. *Circulation* 1994; 90:2147-52.
  38. GORE JM, GRANGER CB, SIMOONS ML et al. Stroke after thrombolysis: Mortality and functional outcomes in the GUSTO-I trial. *Circulation* 1995;2:2811-8.
  39. LINCOFF MA, TOPOL EJ. Illusion of reperfusion: Does anyone achieve optimal reperfusion during acute myocardial infarction? *Circulation* 1993;88:1361-74.
  40. RACKLEY CE, RUSSELL RP, MANTLE JA et al. Cardiogenic shock. *Cardiovasc Clin* 1981;11:15- 24.
  41. HANDS ME, RUTHERFORD JD, MULLER JE et al. The in-hospital development of cardiogenic shock after acute myocardial infarction: Incidence, predictors of occurrence, outcome and prognostic factors. *J AM Coll Cardiol* 1989; 14: 40-6.
  42. WACKERS FJ, LIE KI, BECKER AE et al. Coronary artery disease in patients dying from cardiogenic shock or congestive heart failure in the setting of acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1976;38:906-12.
  43. 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.
  44. HIBBARD MD, HOLMES DR, BAILEY KR et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with cardiogenic shock. *J Em Coll cardiol* 1992;19:639-46.
  45. DeWOOD MA, NOTSKE RN, HENSLEY GR et al. Intra-aortic balloon counterpulsation with and without reperfusion for myocardial infarction shock. *Circulation* 1980; 61:1105-12.
  46. 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.
  47. HOCHMAN JS, SLEEPER LA, WHITE HD et al. One-year survival following early revascularization for cardiogenic shock. *JAMA* 2001;285:190-2.
  48. FELD H, LICHSTEIN E, SCHACTER J et al. Early and late angiographic findings of "no-reflow" phenomenon following direct angioplasty as primary treatment for acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1992;123:782-4.
  49. PIANA RN, PAIK GY, MOSCUCCI M et al. Incidence and treatment of "no-reflow" after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 1994;89:2514-8.