

# Ghidul 2014 de revascularizare miocardică al Societății Europene de Cardiologie/Asociației Europene de Chirurgie Cardio-Toracică

## Grupul de Lucru pentru revascularizare miocardică al Societății Europene de Cardiologie (ESC) și al Asociației Europene de Chirurgie Cardio-Toracică (EACTS)

Dezvoltat cu contribuția specială a Asociației Europene pentru Intervenții Cardiovasculare Percutane (EAPCI)

**Autori/Membrii ai Grupului de Lucru:** Stephan Windecker\* (Președinte ESC) (Elveția), Philippe Kolh\* (președinte EACTS) (Belgia), Fernando Alfonso (Spania), Jean-Philippe Collet (Franța), Jochen Cremer (Germania), Volkmar Falk (Elveția), Gerasimos Filippatos (Grecia), Christian Hamm (Germania), Stuart J. Head (Olanda), Peter Jüni (Elveția), A. Pieter Kappetein (Olanda), Adnan Kastrati (Germania), Juhani Knuuti (Finlanda), Ulf Landmesser (Elveția), Günther Laufer (Austria), Franz-Josef Neumann (Germania), Dimitrios J. Richter (Grecia), Patrick Schauer (Germania), Miguel Sousa Uva (Portugalia), Giulio G. Stefanini (Elveția), David Paul Taggart (UK), Lucia Torracca (Italia), Marco Valgimigli (Italia), William Wijns (Belgia), and Adam Witkowski (Polonia).

\* **Prim autor și autor corespondent:** Stephan Windecker, Departamentul de cardiologie, Bern University Hospital, Freiburgstrasse 4, CH-3010 Bern, Elveția. Tel: +41 31 632 47 70; Fax: +41 31 632 42 99; E-mail: stephan.windecker@insel.ch  
Philippe Kolh, Departamentul de Chirurgie Cardiovasculară, University Hospital (CHU, ULg) of Liege, Sart Tilman B 35, 4000 Liege, Belgia. Tel: +32 4 366 7163; Fax: +32 4 366 7164; E-mail: philippe.kolh@chu.ulg.ac.be

Referenții Societăților de Cardiologie Naționale: listați în Addenda

Conținutul acestor ghiduri ale Societății Europene de Cardiologie (ESC) și Asociației Europene de Chirurgie Cardio-Toracică (EACTS) a fost publicat pentru utilizare personală și educațională. Nu este autorizată utilizarea comercială. Nici o parte a ghidurilor ESC nu pot fi traduse sau reproduse sub nici o formă fără permisiunea scrisă a ESC. Permisuniunea poate fi obținută prin trimiterea unei cereri scrise către Oxford University Press, editura revistei European Heart Journal și diviziunii care este autorizată să se ocupe de aceste permisiuni legate de ESC.

### † Alte entități ESC care au participat la elaborarea acestui document:

**Asociații:** Acute Cardiovascular Care Association (ACCA), European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Heart Rhythm Association (EHRA), Heart Failure Association of the ESC (HFA).

**Grupuri de lucru:** Working Group on Cardiac Cellular Electrophysiology, Working Group on Cardiovascular Magnetic Resonance, Working Group on Cardiovascular Pharmacology and Drug Therapy, Working Group on Cardiovascular Surgery, Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation, Working Group on Nuclear Cardiology and Cardiac Computed Tomography, Working Group on Peripheral Circulation, Working Group on Thrombosis, Working Group on Valvular Heart Disease

**Consilii:** Council for Cardiology Practice, Council on Cardiovascular Primary Care, Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions.

**Exonerare de răspundere 2014:** Ghidurile ESC/EACTS reprezintă viziunea ESC și EACTS și au fost elaborate după o considerare atentă a informațiilor medicale și dovezilor științifice disponibile la timpul la care au fost scrise.

ESC și EACTS nu sunt responsabile de nici o contradicție, discrepanță și/sau ambiguitate între ghidurile ESC/EACTS și alte recomandări oficiale sau ghiduri elaborate de autorități de sănătate publică. Cadrele medicale sunt încurajate să ia în considerare ghidurile ESC/EACTS în judecata clinică precum și în determinarea și implementarea strategiilor preventive, diagnostice sau terapeutice; totuși, ghidurile ESC/EACTS nu trec peste responsabilitatea individuală a fiecărui cadru medical de a lua decizii adecvate și corecte, luând în considerare condiția medicală a fiecărui pacient și, când este adecvată și/sau necesară, în colaborare cu pacientul și medicul curant al pacientului. Ghidurile ESC/EACTS nu scutesc cadrele medicale de a lua în considerare alte recomandări oficiale sau ghiduri elaborate de autorități de sănătate publică competente, pentru a trata fiecare pacient în lumina datelor științifice acceptate în contextul obligațiilor etice și profesionale ale lor. Este obligația fiecărui cadru medical de a verifica regulile de administrare a diferitelor medicamente sau dispozitive medicale la momentul prescripției lor.

© The European Society of Cardiology 2014. Toate drepturile rezervate. Pentru acordarea permisiunii, vă rugăm trimiteți email: journals.permissions@oup.com.

Comitetul ESC pentru Ghiduri Practice (CPG): Jose Luis Zamorano (Președinte) (Spania), Stephan Achenbach (Germania), Helmut Baumgartner (Germania), Jeroen J. Bax (Olanda), Héctor Bueno (Spania), Veronica Dean (Franța), Christi Deaton (UK), Çetin Erol

(Turcia), Robert Fagard (Belgia), Roberto Ferrari (Italia), David Hasdai (Israel), Arno W. Hoes (Olanda), Paulus Kirchhof (Germania/UK), Juhani Knuuti (Finlanda), Philippe Kolh (Belgia), Patrizio Lancellotti (Belgia), Ales Linhart (Republica Cehă), Petros Nihoyannopoulos (UK), Massimo F. Piepoli (Italia), Piotr Ponikowski (Polonia), Per Anton Sirnes (Norvegia), Juan Luis Tamargo (Spania), Michal Tendera (Polonia), Adam Torbicki (Polonia), William Wijns (Belgia), și Stephan Windecker (Elveția).

**Comitetul EACTS pentru Ghiduri Practice:** Miguel Sousa Uva (Președinte) (Portugalia).

**Referenți Document:** Stephan Achenbach (Coordonator CPG al ESC) (Germania), John Pepper (Coordonator CPG al EACTS) (UK), Anelechi Anyanwu (USA), Lina Badimon (Spania), Johann Bauersachs (Germania), Andreas Baumbach (UK), Farzin Beygui (Franța), Nikolaos Bonaros (Austria), Marco De Carlo (Italia), Christi Deaton (UK), Dobromir Dobrev (Germania), Joel Dunning (UK), Eric Eeckhout (Elveția), Stephan Gielen (Germania), David Hasdai (Israel), Paulus Kirchhof (UK/Germania), Heyman Luckraz (UK), Heiko Mahrholdt (Germania), Gilles Montalescot (Franța), Domenico Paparella (Italia), Ardawan J. Rastan (Germania), Marcelo Sanmartin (Spania), Paul Sergeant (Belgia), Sigmund Silber (Germania), Juan Tamargo (Spania), Jurrien ten Berg (Olanda), Holger Thiele (Germania), Robert-Jan van Geuns (Olanda), Hans-Otto Wagner (Germania), Sven Wassmann (Germania), Olaf Wendler (UK), și Jose Luis Zamorano (Spania).

Declarațiile de interes ale autorilor și recenzorilor sunt disponibile pe pagina web ESC [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)

**Cuvinte-cheie:** Sindroame coronariene acute • Stenturi metalice • Bypass aortocoronarian • Boală cardiacă ischemică • Stenturi farmacologic active • EuroSCORE • Ghiduri • Heart Team • Infarct miocardic • Ischemie miocardică • Revascularizare miocardică • Terapie medicamentoasă • Intervenție coronariană percutană • Recomandare • Revascularizare • Stratificarea riscului • Stenturi • Angină stabilă • Boală cardiacă ischemică stabilă • Infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST • scor SYNTAX.

Traducerea a fost efectuată sub coordonarea Grupului de Lucru de Cardiopatie Ischemică, Președinte Dr. Adrian Mereuță, Secretar Dr. Camelia Nicolae de către de un colectiv condus Dr. Adrian Mereuță, compus din: Dr. Lucian Marius Predescu, Dr. Emilian Dumitru Mihai, Dr. Radu Mircea Pretorian, Dr. Iulian Călin, Dr. Radu Andrei Stăvaru, Dr. Eugen Nicolae Țieranu.

## CUPRINS

Abrevieri si acronime.....	468	6.3.1 Boala coronariană ischemică ce implică artera descendentă anterioară proximală.....	485
1. Preambul.....	472	6.3.2 Boala coronariană ischemică cu afectare a trunchiului comun al coronarei stângi .....	485
2. Introducere .....	473	6.3.3 Boala coronariană aterosclerotică trivasculară.....	487
3. Scoruri și stratificarea riscului .....	474	7. Revascularizarea în sindroamele coronariene fără supradenivelare de segment ST.....	489
4. Procesul de luare a deciziilor și informarea pacientului .....	477	7.1 Strategia invazivă precoce vs. strategia conservatoare.....	489
4.1 Informarea pacientului si consimțământul informat .....	477	7.2 Planificarea coronarografiei și a intervenției de revascularizare.....	490
4.2 Luarea deciziilor prin echipa multidisciplinară (Heart Team).....	479	7.3 Tipul de revascularizare .....	490
4.3 Planificarea revascularizării și intervenția coronariană percutană ad hoc.....	479	7.3.1 Bypass-ul aortocoronarian .....	491
5. Strategii pentru diagnostic: testele funcționale și imagistice .....	480	7.3.2 Intervențiile coronariene percutane .....	492
5.1 Testele noninvazive.....	480	8. Revascularizarea în infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST.....	492
5.2 Testele invazive.....	481	8.1 Întârzierea reperfuziei .....	492
5.3 Detectia viabilității miocardice .....	481	8.2 Selecția strategiei de reperfuzie .....	492
6. Revascularizarea în boala cardiacă ischemică stabilă .	481	8.3 Intervenția coronariană percutană primară .....	493
6.1 Argumentele pentru revascularizare.....	481	8.4 Fibrinoliza .....	495
6.2 Dovezile pentru revascularizare.....	482	8.5 Intervenția coronară percutană secundară .....	496
6.2.1 Revascularizarea prin intervenție coronariană percutană.....	482	8.6 Bypass-ul aortocoronarian .....	496
6.2.2 Intervenția coronariană percutană cu stenturi metalice simple vs. stenturi farmacologic active .....	484	9. Revascularizarea la pacienții cu insuficiență cardiacă și șoc cardiogen.....	497
6.2.3 Revascularizarea miocardică prin bypass aortocoronarian .....	484	9.1 Insuficiența cardiacă cronică.....	497
6.3 Intervențiile coronariene percutane vs. bypass aortocoronarian.....	485	9.1.1 Revascularizarea.....	497
		9.1.2 Viabilitatea miocardică și revascularizarea.....	497
		9.1.3 Reconstrucția ventriculară .....	498
		9.2 Șocul cardiogen.....	498
		9.2.1 Revascularizarea.....	498
		9.2.2 Suportul circulator mecanic.....	499

9.2.3 Insuficiența ventriculară dreaptă.....	499	15.1.3 Revascularizarea după stopul cardiac produs în afara spitalului.....	516
9.2.4 Complicații mecanice.....	500	15.2 Aritmiile atriale.....	517
10. Revascularizarea la pacienții cu diabet zaharat.....	500	15.2.1 Fibrilația atrială ca și complicație a intervenției coronariene percutane.....	517
10.1 Dovezi pentru revascularizarea miocardică.....	500	15.2.2 Fibrilația atrială ca și complicație a bypass-ului aortocoronarian.....	517
10.1.1 Boală cardiacă ischemică stabilă.....	500	15.2.3 Fibrilația atrială postoperatorie și riscul de accident vascular cerebral.....	517
10.1.2 Sindroamele coronariene acute.....	501	15.3 Proceduri chirurgicale concomitente pentru tratamentul fibrilației atriale sau a accidentului vascular cerebral.....	5183
10.2 Tipul de revascularizare miocardică.....	501	16. Aspecte procedurale ale intervenției de bypass aortocoronarian.....	518
10.2.1 Studii clinice randomizate.....	501	16.1 Managementul preoperator.....	518
10.2.2 Metaanalize.....	503	16.2 Managementul sângelui.....	518
10.3 Revascularizare prin intervenție coronariană percutană.....	503	16.2.1 Intervenții pentru recuperarea sângelui.....	518
10.4 Revascularizare prin bypass aortocoronarian....	503	16.2.2 Strategii farmacologice.....	519
10.5 Farmacoterapia antitrombotică.....	504	16.2.3 Transfuzia de sânge.....	519
10.6 Medicația antidiabetică.....	504	16.3 Proceduri chirurgicale.....	519
11. Revascularizarea la pacienții cu boală renală cronică.	505	16.3.1 Recoltarea grafturilor.....	519
11.1 Baza de dovezi pentru revascularizare.....	505	16.3.2 Arterele coronare.....	519
11.1.1 Pacienții cu boală renală moderată.....	505	16.3.3 Revascularizarea completă.....	519
11.1.2 Pacienți cu afectare renală severă și boală renală în stadiul terminal sau cu hemodializă	505	16.3.4 Construcția anastomozei centrale.....	519
11.2 Prevenirea nefropatiei induse de substanța de contrast.....	506	16.3.5 Tipuri de bypass.....	520
12. Revascularizarea la pacienții care necesită chirurgie valvulară.....	506	16.3.6 Proceduri cu circulație extracorporeală și fără circulație extracorporeală.....	521
12.1 Indicație primară de chirurgie valvulară.....	506	16.3.7 Proceduri minim invazive.....	521
12.2 Indicație primară de revascularizare chirurgicală.....	508	16.4 Raportarea rezultatelor perioperatorii.....	521
13. Boală arterială periferică/carotidiană asociată.....	508	17. Aspecte procedurale ale intervenției coronariene percutane.....	521
13.1 Boală coronariană și carotidiană asociată.....	508	17.1 Dispozitive utilizate în intervenția coronariană percutană.....	521
13.1.1 Factori de risc pentru accident vascular cerebral asociat cu revascularizarea miocardică.....	508	17.1.1 Angioplastia cu balon.....	521
13.1.2 Măsuri preventive pentru a reduce riscul de accident vascular cerebral după bypass aortocoronarian.....	509	17.1.2 Stenturi coronariene.....	521
13.1.3 Revascularizarea carotidiană la pacienții programați pentru revascularizare miocardică.....	509	17.1.3 Stenturi bioresorbabile.....	522
13.1.4 Tipuri de revascularizare la pacienții cu boală coronariană și carotidiană asociate.....	510	17.1.4 Baloane farmacologic active.....	523
13.2 Asocierea bolii coronariene cu boala arterială periferică.....	511	17.1.5 Alte dispozitive.....	523
14. Proceduri de repetare a revascularizării și proceduri hibride.....	511	17.2 Metode adjuvante de diagnostic invaziv.....	523
14.1 Disfuncția precoce de graft.....	511	17.2.1 Ecografia intravasculară.....	523
14.2 Progresia bolii și disfuncția tardivă de graft.....	512	17.2.2 Tomografia în coerență optică.....	523
14.3 Eșecul intervenției coronariene percutane.....	513	17.2.3 Rezerva de flux coronarian.....	525
14.4 Repetarea intervenției coronariene percutane..	513	17.3 Tipuri de leziuni specifice.....	525
14.5 Proceduri hibride.....	514	17.3.1 Stenozele la nivelul bifurcațiilor.....	525
15. Aritmiile.....	516	17.3.2 Ocluzia coronariană cronică totală.....	526
15.1 Aritmiile ventriculare.....	516	17.3.3 Leziunile ostiale.....	527
15.1.1 Revascularizarea pentru prevenția morții subite cardiace la pacienții cu boală coronariană stabilă și funcție redusă a ventriculului stâng.....	516	18. Tratamentul antitrombotic.....	527
15.1.2 Revascularizarea pentru tratamentul furtunii electrice.....	516	18.1 Intervențiile coronariene percutane în boala coronariană stabilă.....	527
		18.1.1 Terapia antiplachetară orală.....	527
		18.1.2 Terapia antiplachetară intravenoasă.....	528
		18.1.3 Anticoagularea.....	529
		18.2 Sindromul coronarian acut fără supradenivelare de segment ST.....	529
		18.2.1 Terapia antiagregantă plachetară orală.....	529

18.2.2	Terapia antiagregantă plachetară cu administrare intravenoasă .....	530
18.2.3	Anticoagularea .....	531
18.3	Infarctul miocardic acut cu supradenivelare de segment ST .....	532
18.3.1	Terapia antiagregant plachetară orală .....	532
18.3.2	Terapia antiplachetară intravenoasă .....	533
18.3.3	Anticoagularea .....	534
18.4	Condiții speciale .....	535
18.4.1	Pretratamentul cu inhibitori de P2Y <sub>12</sub> .....	535
18.4.2	Inhibitori P2Y <sub>12</sub> intravenoși .....	536
18.4.3	Anticoagularea după intervenția coronariană percutanată la pacienții cu sindroame coronariene acute .....	537
18.4.4	Anticoagularea pe parcursul intervenției coronariene percutanate la pacienții cu anticoagulare orală .....	538
18.4.5	Terapia antitrombotică după intervenția percutanată coronariană la pacienții care necesită anticoagulare orală .....	538
18.4.6	Durata dublei terapii antiplachetare după intervenția coronariană percutanată .....	540
18.4.7	Interacțiuni medicamentoase: un subiect referitor la clopidogrel .....	541
18.4.8	Disfuncția renală .....	541
18.4.9	Chirurgia la pacienții cu dublă terapie antiplachetară .....	542
18.4.10	Monitorizarea terapiei antiplachetare și testarea genetică .....	544
18.4.11	Pacienți cu hipersensibilitate la acid acetilsalicilic .....	545
18.4.12	Trombocitopenia indusă de heparină .....	545
19.	Relația volum de lucru-rezultate în procedurile de revascularizare .....	545
19.1	Bypass-ul aortocoronarian .....	546
19.2	Intervenția coronariană percutanată .....	546
20.	Terapia medicală, prevenția secundară și strategii de urmărire .....	548
21.	Addenda .....	548
	Bibliografie .....	548

## ABREVIERI ȘI ACRONIME

ACCA	Acute Cardiovascular Care Association
ACCF	American College of Cardiology Foundation
ACD	artera coronară dreaptă
ACEF	modelul vârstă, creatinină, fracție de ejeție (age, creatinine, ejection fraction model)
ACCOAST	studiul Comparison of Prasugrel at the Time of Percutaneous Coronary Intervention (PCI) Or as Pre-treatment At the Time of Diagnosis in Patients With

	Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (NSTEMI)
ACUITY	studiul Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy
ACx	artera circumflexă
ADA	artera descendentă anterioară
ADAPT-DES	studiul Assessment of Dual AntiPlatelet Therapy with Drug-Eluting Stents
AHA	American Heart Association
AIT	accident ischemic tranzitoriu
AINS	antiinflamatoare nesteroidiene
AMI	artera mamară internă
APPRAISE-2	studiul The Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events
ARCTIC	studiul Assessment by a double Randomization of a Conventional antiplatelet strategy vs. a monitoring-guided strategy for drug-eluting stent implantation and, of Treatment Interruption vs. Continuation 1 year after stenting
ARMYDA-5	studiul Antiplatelet Therapy for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty
ART	studiul Arterial Revascularisation Trial
ARTS	studiul Arterial Revascularisation Therapies Study
ASA	aspirină (acetylsalicylic acid)
ASCERT	American College of Cardiology Foundation–Society of Thoracic Surgeons Database Collaboration on the comparative effectiveness of revascularization strategies
ATLAS ACS 2	– TIMI 51 studiul Anti-Xa Therapy to Lower cardiovascular events in Addition to Standard therapy in subjects with Acute Coronary Syndrome – Thrombolysis In Myocardial Infarction 51
ATOLL	studiul Acute STEMI Treated with primary PCI and intravenous enoxaparin Or UHF to Lower ischemic and bleeding event at short and Long-term follow up
AVC	accident vascular cerebral
AVK	antagoniști de vitamină K
AWesome	studiul Angina With Extremely Serious Operative Mortality Evaluation
BAP	boală arterială periferică
BARC	Bleeding Academic Research Consortium
BARI-2D	studiul Bypass Angioplasty Revascularization investigation 2 Diabetes

BASKET-PROVE	studiul Basel Stent Kosten Effektivitäts Trial–Prospective Validation Examination	CTO	ocluzie totală cronică (chronic total occlusion)
BCI	boală cardiacă ischemică	CURE	studiul Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events
BCRP	proteina de rezistență la cancerul de sân (breast cancer resistance protein)	CURRENT-OASIS 7	studiul Clopidogrel and Aspirin Optimal Dose Usage to Reduce Recurrent Events – Seventh Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes 7
BMS	stent metalic simplu (bare metal stent)	CV	cardiovascular
BMV	boală multivasculară	CYP450	citocromul hepatic P450
BRA	blocanți ai receptorilor angiotensinei	DANAMI	studiul DANish trial in Acute Myocardial Infarction
BRAVE	studiul Bavarian Reperfusion Alternatives	DAPT	terapia antiplachetară dublă (dual anti-platelet therapy)
BRC	boală renală cronică	DEB-AMI	studiul Drug Eluting Balloon in Acute Myocardial Infarction
BRIDGE	studiul Bridging Anticoagulation in Patients who Require Temporary Interruption of Warfarin Therapy for an Elective Invasive Procedure or Surgery	DES	stent farmacologic activ (drug eluting stent)
BTHC	butilrihexil citrat	DI-DO	timpul de la intrarea pe ușa până la ieșirea pe ușa (door-in to door-out)
CABG	bypass aortocoronarian (coronary artery bypass grafting)	DIGAMI-2	studiul Diabetes, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction
CARDia	studiul Coronary Artery Revascularization in Diabetes	DPP-4	dipeptidil-peptidaza 4
CAS	stentare carotidiană (carotid artery stenting)	DSA	angiografia digitală cu substracție (digital subtraction angiography)
CASS	studiul Coronary Artery Surgery Study	DSV	defect septal ventricular
CCS	Canadian Cardiovascular Society	DTB	timpul de la ușa-la-balon (door-to-balloon)
CE	Conformitatea Europeană (Conformité Européenne)	EACPR	European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation
CEA	endarterectomie carotidiană (carotid endarterectomy)	EACTS	Asociația Europeană de Chirurgie Cardio-Toracică (European Society of Cardio-Thoracic Surgery)
CHAMPION	studiul Cangrelor vs. Standard Therapy to Achieve Optimal Management of Platelet Inhibition	EACVI	European Association of Cardiovascular Imaging
CI	interval de confidență (confidence interval)	EAPCI	Asociația Europeană pentru Intervenții Cardiovasculare Percutane (European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions)
CIN	nefropatie indusă de contrast (contrast-induced nephropathy)	EARLY-ACS	studiul Early glycoprotein IIb/IIIa inhibition in non-ST segment elevation acute coronary syndrome
COMFORTABLE AMI	studiul Comparison of Biotin Eluted From an Erodible Stent Coating With Bare-Metal Stents in Acute ST-Elevation Myocardial Infarction	ECG	electrocardiogramă
COURAGE	studiul Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation	EHRA	European Heart Rhythm Association
COX I	ciclooxigenaza I	ESC	Societatea Europeană de Cardiologie (European Society of Cardiology)
CPG	Comitetul ESC pentru Ghiduri Practice (ESC Committee for Practice Guidelines)	EUROMAX	studiul European Ambulance Acute Coronary Syndrome Angiography
CREDO	studiul Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation	EXCELLENT	studiul Efficacy of Xience/Promus vs. Cypher in reducing Late Loss After stenting
CT	tomografie computerizată (computed tomography)		

FAME	studiul Fractional Flow Reserve vs. Angiography for Multivessel Evaluation	IMA	infarct miocardic acut
FDA	US Food and Drug Administration	INR	raportul normalizat internațional (international normalized ratio)
FE	fracție de ejeecție	IPP	inhibitorii de pompă de protoni
FEVS	fracție de ejeecție a ventriculului stâng	IRA	insuficiență renală acută
FFR	rezervă fracțională de flux	ISAR-CABG	studiul Is Drug-Eluting-Stenting Associated with Improved Results in Coronary Artery Bypass Grafts
FINESSE	studiul Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events	ISAR-REACT 3	studiul Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen- Rapid Early Action for Coronary Treatment
FMCTB	timpul de la primul-contact-medical-până la balon (first-medical-contact-to-balloon)	ISAR-SAFE	studiul Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Safety And eFficacy of a 6-month DAT after drug-Eluting stenting
FREEDOM	studiul Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus	i.v.	intravenos
FRISC-2	studiul Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease-2	IVUS	ecografie intravasculară (intravascular ultrasound)
GP IIb/IIIa	glicoproteină IIb/IIIa	LDL-C	colesterolul legat de lipoproteina cu densitate mică (low-density lipoprotein cholesterol)
GRACE	studiul Global Registry of Acute Coronary Events	LVAD	sistem de asistare circulatorie mecanică (left ventricular assist device)
GRAVITAS	studiul Gauging Responsiveness with A VerifyNow assay: Impact on Thrombosis And Safety	LVESVI	volum telesistolic indexat al VS
GUSTO	studiul Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries	MACE	evenimente adverse cardiovasculare majore (major adverse cardiovascular events)
HbA1c	hemoglobină glicată	MACCE	evenimente adverse cardiace și cerebrovasculare majore (major adverse cardiac and cerebrovascular events)
Heart Team	echipă multidisciplinară formată din cardiologi clinicieni, chirurghi cardiovasculari și cardiologi intervenționiști	MADIT II	studiul Multicentre Automatic Defibrillator Implantation Trial II
HEAT-PPCI	studiul How Effective are Antithrombotic Therapies in PPCI	MADIT-CRT	studiul Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial – Cardiac Resynchronization Therapy
HFA	Heart Failure Association of the ESC	MASS II	studiul Medical, Angioplasty or Surgery Study II
HGMM	heparine cu greutate moleculară mică	MDCT	tomografia computerizată multidetector
HNF	heparină nefracționată	MIDCAB	bypass aortocoronarian efectuat prin chirurgie minim invazivă (minimally invasive direct coronary artery bypass grafting)
HORIZONS-AMI	studiul Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction	MVD	afectare multivasculară
HPR	reactivitate plachetară crescută (high platelet reactivity)	NASCET	studiul North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
HR	rata de risc (hazard ratio)	NCDR	registrul National Cardiovascular Database Registry
IABP	balon de contrapulsie intraaortic (intraaortic balloon pump)	NOAC	noile anticoagulante orale (non-vitamin K antagonist oral anticoagulant)
IABP-SHOCK II	studiul Intraaortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock		
ICD	defibrilator automat implantabil (implantable cardioverter defibrillator)		
IECA	inhibitori de enzimă de conversie a angiotensinei		
iFR	raportul fără flux instant (instantaneous wave-free ratio)		
IM	infarct miocardic		

NSTE-ACS	sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST (non- ST-segment elevation acute coronary syndrome)	Artery Disease After Graded Stent-induced Intimal
NSTEMI	infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST (non- ST-segment elevation myocardial infarction)	PROTECT AF studiul Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation
NYHA	New York Heart Association	PSU polisulfon
OASIS-5	studiul Optimal Antiplatelet Strategy for Interventions	PVA polivinil acetat
OCT	tomografie de coerență optică (optical coherence tomography)	PVP polivinilpirolidon
ON-TIME 2	studiul Continuing Tirofiban in Myocardial Infarction Evaluation	RCT studiu clinic randomizat (randomized clinical trial)
OPTIMIZE	studiul Optimized Duration of Clopidogrel Therapy Following Treatment With the Zotarolimus-Eluting Stent in Real-World Clinical Practice	REPLACE 2 studiul The Randomized Evaluation in PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events
OR	odds ratio	RESET studiul Real Safety and Efficacy of a 3-month Dual Antiplatelet Therapy Following Zotarolimus-eluting Stents Implantation Hyperplasia study
PACCOCATH-I	studiul Paclitaxel-Coated Balloon Catheter I	revasc. revascularizare
PARIS	studiul Patterns of Non-Adherence to Anti-Platelet Regimens In Stented Patients	RFG rata de filtrare glomerulară
PCAT-2	analiza coroborată Primary Coronary Angioplasty vs. Thrombolysis	RIVAL studiul Radial Vs. femoral access for coronary intervention
PCI	intervenție coronariană percutană (percutaneous coronary intervention)	RM rezonanță magnetică
PCL	poli (L-lactid co- $\epsilon$ -caprolactona)	RR riscul relativ
PDLLA	acid poli(d,l)lactic	RRR reducere relativă a riscului (relative risk reduction)
PEPCAD-II	studiul Paclitaxel-Eluting PTCA-Catheter In Coronary Disease	RVC reconstrucție ventriculară chirurgicală
PES	stent cu paclitaxel (paclitaxel-eluting stent)	SAVOR-TIMI 53 studiul Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus
PET	tomografia cu emisie de pozitroni (positron emission tomography)	s.c. subcutanat
PHMA	poliexil metacrilat	SCA sindrom coronarian acut
PLATO	studiul Platelet Inhibition and Patient Outcomes	SCAAR registrul Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry
PLGA	poli (lactid-co-glicolid)	SCD-HEFT studiul Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial
PLLA	poli-L-acid lactic	SES stent cu sirolimus (sirolimus-eluting stent)
PMBA	poli n-butil metacrilat	SHOCK studiul Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock
PRAMI	studiul Preventive Angioplasty in Acute Myocardial Infarction	SOLVD studiile Studies of Left Ventricular Dysfunction
PRECOMBAT	studiul Premier of Randomized Comparison of Bypass Surgery vs. Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease	SPECT tomografie cu emisie fonică (single photon emission computed tomography)
PRODIGY	studiul PROlonging Dual Antiplatelet Treatment In Patients With Coronary	STEEPLE studiul The Safety and Efficacy of Intravenous Enoxaparin in Elective Percutaneous Coronary Intervention Randomized Evaluation
		STEMI infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST (ST-segment elevation myocardial infarction)

STICH	studiul Surgical Treatment IsChemic Heart Disease
STREAM	studiul STrategic Reperfusion Early Af-ter Myocardial infarction
STS	Societatea de Chirurgi Toracici (Society of Thoracic Surgeons)
Sx-Score	scorul SYNTAX
SYNTAX	studiul Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery
TACTICS-TIMI 18	studiul Treat Angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy- Thrombolysis in Myocardial Infarction 18
TARGET	studiul Do Tirofiban and Reo-Pro Give Similar Efficacy Outcome Trial
TASTE	studiul Thrombus Aspiration during PCI in Acute Myocardial Infarction
TAVI	implantare valvulară aortică transcater (transcatheter aortic valve implan-tation)
TC	trunchi comun al coronarei stângi
TIMACS	studiul Timing of Intervention în Pati-ents with Acute Coronary Syndromes
TIME	studiul Trial of Invasive Medical therapy in the Elderly
TIMI	studiul Thrombolysis în Myocardial In-farction
TM	terapie medicamentoasă
TRIGGER-PCI	studiul Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel
TRITON –TIMI-38	studiul TRial to Assess Im-provement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet InhibitioN with Prasugrel – Thrombolysis In Myocardial Infarction 38
TVR	revascularizarea vasului țintă (target vessel revascularisation)
TXA2	tromboxan A2
VS	ventricul stâng
vs.	versus
WOEST	studiul What is the Optimal antipla-telet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary StenTing
ZEST-LATE/REAL-LATE	studiul The Zotarolimus- Eluting Stent, Sirolimus-Eluting Stent, or PacliTaxel-Eluting Stent Implantation

for Coronary Lesions – Late Coronary Arterial Thrombotic Events/REAL-world Patients Treated with Drug-Eluting Stent Implantation and Late Coro-nary Arterial Thrombotic Events

## I. PREAMBUL

Ghidurile rezumă și evaluează toate dovezile clinice disponibile la momentul scrierii despre o anumita pro-blemă particulară cu scopul de a-l sprijini pe medic în selecția celor mai bune strategii de management pen-tru un pacient cu a boală dată luând în considerare impactul asupra prognosticului cât și raportul risc be-neficiu în cazul unui diagnostic particular sau al unor mijloace terapeutice. Ghidurile și recomandările ar tre-bui să îl ajute pe medic pentru a lua decizii în practica de zi cu zi; totuși, decizia finala pentru fiecare pacient individual trebuie să fie luată de medicul curant, în co-laborare cu pacientul și aparținătorii acestuia.

Un mare număr de ghiduri a fost publicat în ulti-mii ani de către Societatea Europeană de Cardiologie (ESC) și Asociația Europeană de Chirurgie Cardio-Toracică (EACTS), cât și de alte societăți și organi-zații. Datorită impactului pe care le au aceste ghiduri în practica clinică, au fost stabilite criteriile de calitate pentru dezvoltarea ghidurilor în scopul de a face cât mai clar modul de luare a deciziilor pentru cei care le utilizează. Recomandările pentru formularea și pu-blicarea ghidurilor pot fi găsite pe site-ul ESC (<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/about/Pages/rules-writing.aspx>). Ghidurile ESC/EACTS reprezintă poziția oficială a acestor două societăți față de o anumită problemă și sunt reînnoite periodic.

Membrii acestui Grup de Lucru au fost selectați de ESC și EACTS pentru a reprezenta specialiștii implicați în îngrijirea medicală a pacienților cu această patologie. Experții selectați din domeniu au efectuat o revizuire cuprinzătoare a dovezilor publicate pentru manage-mentul (incluzând diagnosticul, tratamentul, prevenția și reabilitarea) afecțiunii date, în acord cu criteriile Co-mitetului ESC pentru ghiduri practice (CGP) și politica comitetului pentru ghiduri ale EACTS. S-a efectuat o evaluare critică a procedurilor diagnostice și terapeutice incluzând evaluarea raportului risc beneficiu. Au fost incluse estimări ale rezultatelor finale pentru populații mari acolo unde astfel de date au fost disponibile. Ni-velul de evidență și clasa de indicație ale unei opțiuni particulare de tratament au fost evaluate și gradate conform unor scale predefinite așa cum este subliniat în Tabelul 1 și 2.



Experții comitetelor de scriere și revizuire au completat formularele de “declarații de interes” care ar putea fi percepute ca surse reale sau potențiale de conflict de interes. Aceste formulare au fost îmbinate într-un singur formular care poate fi găsit pe site-ul SEC (<http://www.escardio.org/Guidelines>). Orice modificare a declarațiilor de interes ce poate apărea pe parcursul procesului de scriere trebuie adusă la cunoștința ESC/EACTS și actualizată. Grupul de Lucru a primit întregul sprijin financiar de la ESC și EACTS fără nici o implicare a industriei medicale.

CGP al ESC supraveghează și coordonează pregătirea noilor ghiduri de către Grupul de Lucru, grupuri de experți sau comitete pentru consensuri. Comitetul este de asemenea responsabil pentru procesul de aprobare al acestor ghiduri. Ghidurile ESC și ghidurile în colaborare suportă o revizuire extensivă efectuată de către CGP și experți externi. După o revizuire adecvată, sunt aprobate de către toți experții implicați în Grupul de Lucru. Documentul finalizat este aprobat pentru publicare simultană de către CGP/EACTS în *European Heart Journal* și în revista parteneră, cum este în acest caz *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. A fost dezvoltat după luarea în considerare cu atenție a informațiilor și dovezilor medicale și științifice disponibile la timpul scrierii ghidului.

Sarcina dezvoltării ghidurilor ESC/EACTS cuprinde nu numai integrarea celor mai recente cercetări dar și crearea de mijloace educaționale și programe de implementare ale recomandărilor. Pentru a implementa ghidurile sunt redactate ediții de buzunar în rezumat, dispozitive rezumat pentru nespecialiști, broșuri cu mesaje esențiale, versiuni electronice pentru aplicații digitale (smart phone etc). Aceste versiuni sunt scurte și astfel, în caz că este necesar, cineva se poate întotdeauna referi și la versiunea pe larg disponibilă gratuit pe site-ul ESC și EACTS. Societățile Naționale ale ESC sunt încurajate să gireze, să traducă și să implementeze ghidurile ESC. Programele de implementare sunt necesare pentru că s-a observat că prognosticul bolii poate fi influențat favorabil de aplicarea riguroasă a recomandărilor clinice.

Sondajele și registrele sunt necesare pentru a verifica dacă practica medicală de zi cu zi din viața reală ține cont de recomandările făcute în ghiduri completând astfel bucla între cercetarea clinică, scrierea ghidurilor și implementarea acestora.

Personalul medical este încurajat să ia în considerare ghidurile ESC/EACTS în judecata clinică, precum și în stabilirea și implementarea strategiilor medicale de prevenție, diagnostic și tratament. Cu toate acestea,

**Tabelul 1. Nivel de recomandare**

Clasă de recomandare	Definiție	Terminologie
I	Condiții pentru care există dovezi și/ sau acordul unanim asupra beneficiului și eficienței unei proceduri diagnostice	Este recomandat/ indicat
II	Condiții pentru care dovezile sunt contradictorii sau există o divergență de opinie privind utilitatea/ eficacitatea tratamentului	
Ila	Dovezile/opiniile pledează pentru eficiență sau beneficiu	Ar trebui luată în considerare
IIb	Beneficiul/ eficiența sunt mai puțin concludente	Poate fi considerată
III	Condiții pentru care există dovezi și/ sau acordul unanim că tratamentul nu este util/ eficient, iar în unele cazuri poate fi chiar dăunător	Nu este recomandat

**Tabelul 2. Nivele de evidență**

Nivel de evidență A	Date derivate din multiple trialuri clinice randomizate sau metaanalize
Nivel de evidență B	Date derivate dintr-un singur trial clinic randomizat sau mai multe studii mari nerandomizate
Nivel de evidență C	Consens al opiniilor experților și/ sau studii mici, studii retrospective sau registre.

ghidurile ESC/EACTS nu subminează responsabilitatea individuală a profesioniștilor din domeniul medical în a lua decizii adecvate în circumstanțe clinice în funcție de particularitățile fiecărui pacient, de comun acord cu pacientul sau, acolo unde este cazul, cu cel care are grijă de pacient. Este de asemenea în responsabilitatea medicului să verifice regulile și reglementările aplicabile medicamentelor și dispozitivelor la momentul prescrierii.

## 2. INTRODUCERE

### 50 de ani de revascularizare miocardică

În 2014, bypassul aortocoronarian (CABG) își sărbătorește cea de-a 50-a aniversare de la prima procedură efectuată în 1964.<sup>1</sup> Treisprezece ani mai târziu, a fost efectuată prima intervenție coronariană percutană (PCI).<sup>2</sup> De atunci, ambele tehnici de revascularizare au înregistrat progrese continue, în particular în utilizarea sistematică a grafturilor arteriale în cazul CABG, respectiv în introducerea stenturilor. Între timp, PCI a devenit una dintre cele mai frecvent efectuate proceduri terapeutice din medicină<sup>3</sup> și progresele obținute au dus la scăderea constantă a evenimentelor adverse periprocedurale, ducând la rezultate excelente cu ambele tehnici de revascularizare. În ciuda acestor lucruri, diferențele dintre cele două strategii de revasculariza-

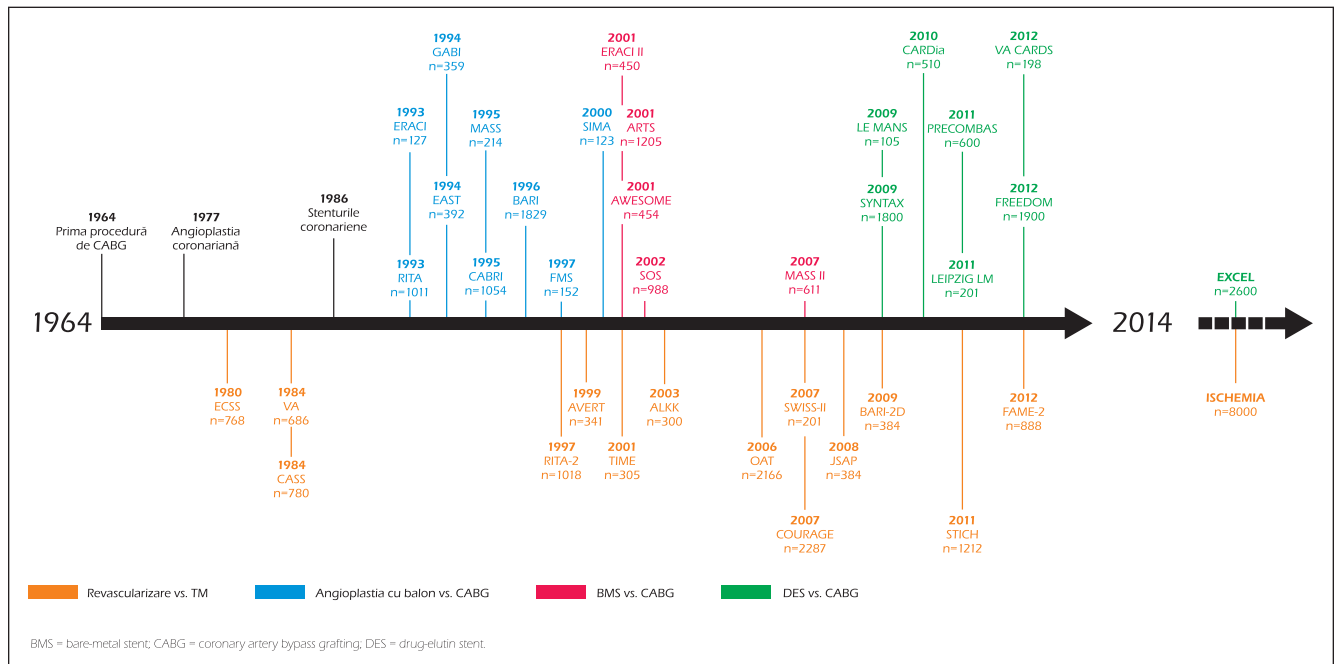


Figura 1. Studii randomizate în terapia de revascularizare miocardică de peste cinci decenii.

re trebuie recunoscute. La CABG, bypassurile sunt inserate în segmentele medii ale arterelor coronare dincolo de leziunea semnificativă, asigurând o sursă suplimentară de sânge către miocard și protejând astfel de consecințele agravării bolii obstructive proximale. În contrast, stenturile coronariene au ca obiectiv restabilirea fluxului sanguin normal la nivelul arterelor coronare native prin tratamentul local al leziunilor obstructive fără a oferi protecție împotriva leziunilor noi apărute proximal de stent.

Revascularizarea miocardică a reprezentat subiectul a numeroase studii clinice randomizate (RCT) mai mult decât oricare altă intervenție (Figura 1). Pentru documentarea acestui ghid, Grupul de Lucru a revizuit toate RCT efectuate începând cu 1980, ce compară cap la cap diferitele strategii de revascularizare – incluzând CABG, angioplastia cu balon și PCI cu stenturi metalice simple (BMS) sau diferite stenturi farmacologic active aprobate de *US Food and Drug Administration* (FDA) – cu terapia medicamentoasă, și a găsit 100 RCT ce au inclus 93533 pacienți cu 262090 pacient per an de urmărire.<sup>4</sup>

Alegerea celei mai bune metode de revascularizare, ținând cont de contextul social și cultural, necesită adesea interacțiunea dintre cardiolog și chirurg cardiovascular, medicul de familie și alți specialiști în funcție de necesități. Pacienții au nevoie de ajutor în luarea unei decizii informate legate de tratamentul lor și sfatul cel mai valoros va fi probabil oferit de către "Heart Team".<sup>5</sup> Recunoscând importanța interacțiunii

dintre cardiolog și chirurg cardiovascular, conducerile ESC și EACTS au oferit acestui Grup de Lucru Unificat, precum și comitetelor lor de ghiduri și recenzorilor acestui document, misiunea să scrie ghiduri practice de revascularizare miocardică echilibrate, centrate pe pacient și bazate pe dovezi. Președinților acestor două asociații și președintelui CGP li s-a dat sarcina de a se supune la politica declarației de interese și de a se asigura că membrii grupului de lucru au urmat-o pe parcursul dezvoltării ghidului. În situația în care oricare dintre membrii grupului de lucru a avut un potențial conflict de interese de declarat, ea/el nu a participat în decizia finală a grupului de lucru pe subiectul respectiv.

### 3. SCORURI ȘI STRATIFICAREA RISCULUI

Revascularizarea miocardică în condiții electivă este indicată atunci când beneficiile așteptate, în termeni de supraviețuire și prognostic (simptome, status funcțional și/sau calitatea vieții) depășesc consecințele negative probabile ale procedurii. Alegerea dintre terapia medicamentoasă, PCI sau CABG depinde de raportul risc-beneficiu al acestor terapii, punând în balanță riscul de deces periprocedural, infarct miocardic (IM) și accident vascular cerebral (AVC) cu îmbunătățirea calității vieții, precum și prevenirea pe termen lung a decesului, IM și repetării revascularizării. *Heart Team*-ul trebuie să ia în considerare anatomia coronariană, vârsta, comorbiditățile, preferința pacientului și experiența spitalului/ operatorului.

Au fost dezvoltate numeroase modele pentru stratificarea riscului, bazate pe complexitatea anatomică și riscul clinic, care și-au demonstrat valoarea lor în luarea deciziei.<sup>6</sup> Modelele cele mai frecvent utilizate într-o anumită situație clinică sunt rezumate în tabelele de recomandare [modelele pentru estimarea prognosticului pe termen scurt (intraspital și la 30 de zile) și pe termen mediu (la un an)].

- (1) EuroSCORE prezice mortalitatea chirurgicală.<sup>7,8</sup> Se bazează pe date vechi și s-a demonstrat că supraestimează riscul de deces, și, astfel, nu ar mai trebui utilizat.<sup>9,10</sup>
- (2) EuroSCORE II este o actualizare a modelului logistic EuroSCORE și este derivat dintr-un set de date mai contemporan, reflectând mai bine practica chirurgicală actuală.<sup>11</sup> Valoarea sa a fost demonstrată în cohorte specifice de pacienți ce au efectuat CABG.<sup>12</sup> În comparație cu versiunea sa originală, EuroSCORE II poate avea o mai bună abilitate în predicția mortalității.<sup>12-14</sup>
- (3) Scorul Societății de Chirurgi Toracici (STS) este un model de predicție al riscului, validat la pacienții pentru chirurgie cardiacă, cu modele specifice pentru intervenția de CABG și intervenția combinată CABG și valve.<sup>15,16</sup> Poate fi utilizat în predicția mortalității intraspitalicești sau la 30 de zile (oricare se produce ultima) și a morbidității intraspitalicești.
- (4) Scorul SYNTAX (Tabelul 3) a fost dezvoltat pentru a grada complexitatea anatomică a leziunilor coronariene la pacienții cu boală de trunchi comun sau boală trivasculară și s-a demonstrat a fi un factor predictor independent al evenimentelor adverse cardiace și cerebrovasculare majore pe termen lung (MACCE) la pacienții tratați prin PCI și nu prin CABG.<sup>17,18</sup> El facilitează selecția tratamentului optim prin identificarea pacienților cu riscul cel mai înalt de evenimente adverse după PCI. Variabilitatea interobservator a scorului SYNTAX (din studiul Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery) este semnificativă,<sup>19</sup> cu toate că evaluarea noninvazivă poate simplifica calcularea scorului SYNTAX.<sup>20</sup>
- (5) Scorul de risc *The National Cardiovascular Data-Base Registry* (NCDR CathPCI) a fost elaborat pentru a prezice riscul la pacienții ce efectuează PCI și trebuie utilizat doar în acest context.<sup>21</sup>
- (6) Modelul ACEF este un scor simplu pentru că conține doar trei variabile (vârstă, creatinină, fracție de ejeție) și a fost dezvoltat utilizând

datele dintr-o cohortă de pacienți chirurgicali.<sup>22</sup>

De asemenea, ACEF a fost validat pentru a prezice mortalitatea la pacienții ce efectuează PCI.<sup>23</sup>

- (7) Scorul SYNTAX clinic este o combinație între ACEF și scorul SYNTAX. Deși, inițial a fost dezvoltat ca un model aditiv, dezvoltarea ulterioară a lui ca un scor logistic a dus la o evaluare mai precisă a riscului.<sup>24</sup>
- (8) Scorul SYNTAX II este o combinație a parametrilor anatomici și clinici (vârsta, clearance la creatinină, funcția ventriculului stâng (VS), sex, boala pulmonară cronică obstructivă și boala vasculară periferică) și prezice mortalitatea pe termen lung la pacienții cu boală trivasculară complexă și boală de trunchi comun.<sup>25</sup> S-a demonstrat că este superior scorului SYNTAX în ghidarea alegerii dintre CABG și PCI în trialul SYNTAX și a fost ulterior validat în registrul DELTA la pacienții cu boală de trunchi comun la care s-au folosit stenturi farmacologic active (DES).
- (9) În studiul ASCERT (*American College of Cardiology Foundation–Society of Thoracic Surgeons Database Collaboration*),<sup>26</sup> au fost folosite două seturi de date din NCDR (*National Cardiovascular Data Registry*) și STS pentru a elabora câteva modele pentru predicția mortalității la diferite perioade după CABG și PCI.<sup>27,28</sup>

Analizele comparative ale acestor modele sunt puține deoarece studiile disponibile au evaluat modele de risc în populații de pacienți diferite, au raportat diferite evenimente la diferite perioade și cele mai multe modele sunt limitate doar la un singur tip de revascularizare. În plus, câteva variabile importante, precum fragilitatea, gradul de independență fizică și aorta de porțelan, nu sunt încorporate în scorurile de risc curente. Un model ideal de risc-beneficiu permite compararea beneficiilor pe termen scurt ale PCI cu beneficiile pe termen lung ale CABG; cu toate acestea, deși modelele de risc pot furniza informații utile pentru predicția mortalității și evenimentelor adverse majore, predicția pacienților care vor beneficia în termeni ai calității vieții nu este posibilă în acest moment.

Aceste limitări fac imposibilă recomandarea doar a unui anumit model. Este important de ținut minte că nici un scor de risc nu poate prezice cu acuratețe evenimentele la un pacient anume. În plus, limitări există în toate bazele de date utilizate la crearea acestor modele de risc, iar diferențele în definiții și conținutul variabilelor pot afecta performanța scorurilor de risc

Tabelul 3. Ghid pentru calcularea scorului SYNTAX		
Etapa	Variabila evaluată	Descrierea
Etapa 1	Dominanța	Ponderea fiecărui segment coronarian variază în funcție de dominanța coronariană (dreaptă sau stângă). Codominanța nu există ca opțiune în scorul SYNTAX.
Etapa 2	Segmentul de coronară	Segmentul coronarian implicat afectează direct scorul deoarece fiecărui segment coronarian îi este atribuit un factor de pondere, în funcție de localizare, mergând de la 0.5 (ramuri posterolaterale) până la 6 (trunchi comun, în caz de dominanță stângă). <div style="text-align: center;"> </div>
Etapa 3	Diametrul stenozei	Scorul fiecărui segment coronarian afectat este înmulțit cu 2 în caz de stenoză 50-99% și cu 5 în caz de ocluzie totală. În caz de ocluzie totală, vor fi adăugate puncte adiționale după cum urmează: - Vechime >3 luni sau necunoscută +1 - Lipsă bont +1 - Colaterale +1 - Primul segment vizibil distal +1 pentru fiecare segment nevizualizabil - Ram secundar la nivelul ocluziei +1 dacă diametru <1.5 mm +1 dacă ambele au diametru <1.5 sau ≥1.5 mm +0 dacă diametru ≥1.5 mm (leziune de bifurcație)
Etapa 4	Leziune de trifurcație	Prezența leziunii de trifurcație adaugă puncte adiționale în funcție de numărul de segmente afectate - 1 segment +3 - 2 segmente +4 - 3 segmente +5 - 4 segmente +6
Etapa 5	Leziune de bifurcație	Prezența unei leziuni de bifurcație adaugă puncte adiționale bazându-se pe tipul de bifurcație conform clasificării Medina: <sup>29</sup> - Medina 1,0,0 sau 0,1,0 sau 1,1,0: se adaugă 1 punct adițional. - Medina 1,1,1 sau 0,0,1 sau 1,0,1: se adaugă 2 puncte adiționale. Adițional, prezența unui unghi de bifurcație <700 adaugă un punct adițional.
Etapa 6	Leziunea aorto-ostială	Prezența leziunii aorto-ostiale adaugă 1 punct adițional.
Etapa 7	Tortuozitate severă	Prezența tortuozității severe proximale în segmentul afectat adaugă 2 puncte adiționale.
Etapa 8	Lungimea leziunii	Lungimea leziunii >20 mm adaugă 1 punct adițional.
Etapa 9	Calcificări	Prezența calcificărilor importante adaugă 2 puncte adiționale.
Etapa 10	Tromb	Prezența trombului adaugă 1 punct adițional.
Etapa 11	Afectare difuză/ vase mici	Prezența afectării difuze distal de leziune (când cel puțin 75% din lungimea segmentului distal de leziune are un diametru <2 mm) adaugă 1 punct adițional pe segment.

Modelele de risc pentru estimarea prognosticului pe termen scurt (intraspital și la 30 de zile)											
Scorul	Cohorta (pacienții, design)	Pacienții incluși	Procedura	Numărul de variabile		Obiectiv	Recomandare		Studii de validare	Calculator	Ref <sup>a</sup>
				Clinic	Anatomic		CABG	PCI			
Scorul STS	N=774 881 Multicentric	01/2006 - 12/2006	100% (i) (CABG)	40	2	Mortalitatea la 30 de zile sau intraspital <sup>b</sup> , morbiditatea intraspitalc	I B		5-10	<a href="http://riskcalc.sts.org">http://riskcalc.sts.org</a>	15,16
EuroSCORE II	N=16 828 Multicentric	05/2010 - 07/2010	47% (i) (CABG)	18	0	Mortalitatea intraspital	Ila B	IIb C	>10	<a href="http://www.euroscore.org/calc.html">www.euroscore.org/calc.html</a>	11
ACEF	N=4557 Centru unic	2001 - 2003	-	3	0	Mortalitatea la 30 de zile sau intraspital <sup>b</sup>	IIb C	IIb C	5-10	[varsta/ fracție de ejectie (%)] + 1 <sup>d</sup>	22
NCDR CathPCI	181 775 Multicentric	01/2004 - 03/2006	100% PCI	8	0	Mortalitatea intraspital		IIb B	<5	-	21
EuroSCORE	N=19 030 Multicentric	09/1995 - 11/1995	64% (i) (CABG)	17	0	Mortalitatea operatorie	III B	III C	>50	<a href="http://www.euroscore.org/calcold.html">www.euroscore.org/calcold.html</a>	7,8

ACEF = vârstă, creatinină, fracție de ejeție (age, creatinine, ejection fraction); (i) CABG = bypass aortocoronarian (izolat) [(isolated) coronary artery bypass grafting]; NCDR = National Cardiovascular Data Registry; PCI = intervenție coronariană percutană (percutaneous coronary intervention); STS = Societatea de Chirurgii Toracici (Society of Thoracic Surgeons).  
<sup>a</sup> Bibliografie.  
<sup>b</sup> Oricare se produce ultima.  
<sup>c</sup> Accident vascular cerebral, insuficiență renală, ventilație prelungită, infecție sternală, reintervenție, spitalizare <6 sau >14 zile.  
<sup>d</sup> Dacă creatinina >2 mg/dl.

Modelele de risc pentru estimarea prognosticului pe termen mediu și lung (≥1 an)											
Scorul	Cohorta	Pacienții incluși	Procedura	Numărul de variabile		Obiectiv	Recomandare		Studii de validare	Calculator	Ref <sup>a</sup>
				Clinic	Anatomic		CABG	PCI			
SYNTAX	Nici una, opinia experților	Nici unul	-	0	11 (3 generale, 8 per leziune)	MACCE	I B	I B	>50	<a href="http://www.syntaxscore.com">www.syntaxscore.com</a>	30
SYNTAX II	1800 multicentric	03/2005 - 04/2007	50% (CABG), 50% PCI	6	12	Mortalitatea la 4 ani	IIa B	IIa B	<5	-	25
ASCERT CABG	174 506 multicentric	01/2002 - 12/2007	100% (i) CABG	23	2	Mortalitatea la >2 ani	IIa B		<5	-	27
ASCERT PCI	206 081 multicentric	2004 - 2007	100% PCI	17	2	Mortalitatea la >1 an		IIa B	<5	-	28
SYNTAX clinic logistic	6 508 multicentric	03/2005 - 04/2007	100% PCI	3	11	MACE la 1 an și mortalitatea		IIa B	<5	-	24

ASCERT - American College of Cardiology Foundation–Society of Thoracic Surgeons Database Collaboration (ACCF–STS) on the comparative effectiveness of revascularization strategies; (i) CABG = bypass aortocoronarian (izolat) [(isolated) coronary artery bypass grafting]; MACCE = evenimentele adverse cardiace și cerebrovasculare majore (major adverse cardiac and cerebrovascular event); PCI = intervenție coronariană percutană (percutaneous coronary intervention); SYNTAX = synergy between percutaneous coronary intervention with TAXUS and cardiac surgery.  
<sup>a</sup> Bibliografie.

atunci când sunt aplicate unor populații diferite. În cele din urmă, statificarea riscului trebuie utilizată ca un fel de ghidaj, în timp de judecata clinică și dialogul multidisciplinar (Heart Team) rămân esențiale.<sup>25</sup>

## 4. PROCESUL DE LUARE A DECIZIILOR ȘI INFORMAREA PACIENTULUI

### 4.1 Informarea pacientului și consimțământul informat

Procesul de luare a deciziilor și informarea pacientului sunt ghidate de către “cele patru principii” ale eticii medicale: autonomie, beneficiu, nevățămăre și

Tabelul 4. Algoritmul decizional multidisciplinar, consimțământul informat al pacientului și momentul intervenției					
	Sindromul coronarian acut			BCI stabilă multivasculară	BCI stabilă cu indicație ad-hoc de PCI conform protocoalelor predefinite de Heart-Team
	Șoc	STEMI	NSTE-ACS		
Algoritmul decizional multidisciplinar	Nu este necesar în timpul fazei acute. Suport circulator mecanic conform protocolului Heart-Team.	Nu este necesar în timpul fazei acute.	Nu este necesar în timpul fazei acute. După stabilizare recomandarea este similară cu cea din BCI stabilă multivasculară.	Necesar.	Necesar.
Consimțământul informat	Consimțământ informat verbal în prezența de martori sau consimțământul familiei fără întârziere dacă se poate.	Consimțământ informat verbal în prezența de martori este suficient, doar dacă nu este necesar din punct de vedere legal consimțământul scris.	Consimțământul informat scris. <sup>a</sup>	Consimțământul informat scris. <sup>a</sup>	Consimțământul informat scris. <sup>a</sup>
Timul până la revascularizare	Urgență: fără întârziere.	Urgență: fără întârziere.	Prioritate: în primele 24 de ore dacă este posibil și nu mai târziu de 72 de ore.	Pentru pacienții cu simptome severe (CCS 3) sau pentru cei cu anatomie la risc înalt (boală de trunchi comun sau echivalență, boală trivasculară sau ADA proximală sau funcție ventriculară deprimată), revascularizarea (PCI sau CABG) trebuie efectuată în decurs de 2 săptămâni. Pentru ceilalți pacienți cu BCI stabilă, revascularizarea (PCI sau CABG) trebuie efectuată în decurs de 6 săptămâni.	Ad hoc.
Procedura	Efectuarea intervenției bazată pe cele mai bune dovezi/disponibilități. Leziunile non-culprit tratate conform protocolului instituțional sau deciziei Heart-Team.	Efectuarea intervenției bazată pe cele mai bune dovezi/disponibilități. Leziunile non-culprit tratate conform protocolului instituțional sau deciziei Heart-Team.	Efectuarea intervenției bazată pe cele mai bune dovezi/disponibilități. Leziunile non-culprit tratate conform protocolului instituțional sau deciziei Heart-Team.	Planificarea celei mai adecvate intervenții, permițând suficient timp între diagnosticul intervențional și intervenție.	Efectuarea intervenției conform protocolului instituțional definit de Heart-Team.

CABG = – bypass aortocoronarian (coronary artery bypass grafting); CCS = Canadian Cardiovascular Society; ADA = artera descendentă anterioară; NSTE-ACS = sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST (non-ST-segment elevation acute coronary syndrome); PCI = intervenție coronariană percutană (percutaneous coronary intervention); BCI = boală cardiacă ischemică; STEMI = sindrom coronarian acut cu supradenivelare de segment ST (ST-segment elevation myocardial infarction)

<sup>a</sup> Acesta poate să nu se aplice țărilor care în mod legal nu cer consimțământ informat scris, ESC și EACTS susțin documentarea consimțământului pacientului pentru toate procedurile de revascularizare.

dreptate.<sup>31</sup> Consimțământul informat sau în cunoștință de cauză nu trebuie privit ca o necesitate legală ci ca o oportunitate de optimizare a procesului decizional. Factorii ce țin de pacient, factorii instituționali și modelele de sesizare au un impact asupra procesului decizional.

Consimțământul informat necesită transparență, în special dacă există vreo controversă legată de diferitele opțiuni terapeutice. Colaborarea medicală necesită comunicare, înțelegere și încredere. Deciziile legate de tratament nu trebuie să fie bazate doar pe rezultatele științifice, ci și pe situația dată a pacientului, având în vedere că participarea activă a pacientului în algoritmul decizional poate îmbunătăți prognosticul. Pacienții

sunt supuși riscului de eroare când aleg modalitatea de revascularizare coronariană<sup>32</sup> și uneori alegerea lor poate contrazice practica curentă. Pacienții pot avea o înțelegere limitată a bolii lor și uneori pot avea așteptări nerezonabile legate de prognosticul intervenției propuse. Până la 68% dintre pacienți nu sunt conștienți de strategiile de revascularizare alternative.<sup>33</sup> Riscurile și beneficiile legate de procedură pe termen scurt, cât și pe termen lung – precum supraviețuirea, controlul anginei, calitatea vieții, necesarul potențial pentru re-intervenție tardivă, incertitudinile asociate cu diferitele strategii terapeutice – trebuie discutate pe larg. Pacienții pot pune în balanță aceste informații în funcție de valorile personale și condiția culturală și, astfel, trebuie

să aibă timpul necesar pentru a reflecta asupra promiselor impuse de estimările asupra prognosticului.

Pentru a putea cere o a doua opinie și a discuta diagnosticul și consecințele acestuia cu medicul referent, trebuie acordat pacientului timp suficient – până la câteva zile, în funcție de necesități – între cateterismul diagnostic și intervenție. Informarea pacientului trebuie să nu fie eronată, ci bazată pe dovezi, actuală, sigură, accesibilă, relevantă și în concordanță cu cerințele legale. Utilizarea consecventă a terminologiei pe care pacientul o poate înțelege este esențială. Un consimțământ informat scris este necesar. Aceste recomandări se aplică pacienților într-o condiție stabilă, pentru care variante diferite de tratament există și care pot face o alegere fără constrângerea dată de o situație urgentă sau prioritară (Tabelul 4).

Tratamentul anonim trebuie evitat. Pacientul are dreptul de a obține informații legate de nivelul de experiență al operatorului, volumului de munca al centrului și dacă toate opțiunile terapeutice incluzând chirurgia sunt disponibile în centrul respectiv. Pacienții propuși pentru revascularizare trebuie informați clar despre necesitatea continuării terapiei medicamentoase, precum și de necesitatea schimbării stilului de viață și alte strategii de prevenție secundară (secțiunea 20).

#### 4.2 Procesul decizional multidisciplinar (*Heart Team*)

Echipa multidisciplinară (*Heart Team*), formată din cardiologi clinicieni sau nonintervenționiști, chirurghi cardiovasculari și cardiologi intervenționiști, asigură un proces decizional multidisciplinar adecvat.<sup>5</sup> Intervenții adiționale pot fi necesare din partea altor specialiști implicați în îngrijirea pacientului. Echipa multidisciplinară trebuie să se întâlnească într-un mod regulat pentru a analiza și interpreta dovezile diagnostice disponibile, a pune în context condiția clinică a pacientului, a determina necesitatea pentru o intervenție, siguranța și eficiența revascularizării fie prin PCI, fie prin CABG.

Necesitatea unei abordări interdisciplinare este subliniată de rapoarte legate de (i) subutilizarea procedurilor de revascularizare în 18-40% dintre pacienții cu BCI,<sup>34</sup> și (ii) utilizarea inadecvată a strategiilor de revascularizare și lipsa dezbaterii cazului.<sup>35</sup> Variabilitatea mare între țările europene în ceea ce privește raportul dintre PCI și CABG (variind între 2.0 și 8.6 în 2007) a ridicat suspiciuni privind selecția adecvată a revascularizării în Europa.<sup>36</sup> S-au raportat ratele de utilizare inadecvată a PCI (11-15%) sau de îndoială legată de utilizarea adecvată a PCI (40-50%)<sup>5,37</sup> și, într-un grad mai mic pentru CABG (1-2% și, respectiv, 0-9%).<sup>5,38</sup> Subuti-

lizarea în creștere a CABG este explicată de tratamentul prin PCI al pacienților cu indicație chirurgicală.<sup>39,40</sup> Dacă procesul decizional se face de către o echipă multidisciplinară, se pot minimaliza erorile și se poate preveni autoreferirea către o anumită procedură, oferind astfel un tratament optim pentru pacient.<sup>32,41</sup>

Protocoalele instituționale standard, interdisciplinare, bazate pe dovezi pot fi utilizate pentru cele mai comune situații, pentru a evita necesarul sistematic de reevaluare caz după caz a tuturor coronarografiilor diagnostice, dar cazurile complexe trebuie discutate individual. În aceste cazuri, revascularizarea trebuie să nu fie efectuată la timpul coronarografiei diagnostice, pentru a oferi timp suficient în evaluarea informațiilor disponibile, și explicarea și discutarea clară a constatrilor cu pacientul.<sup>41</sup> Raționamentul pentru o anumită decizie sau consens legat de metoda de revascularizare optimă trebuie documentat pe foaia de observație a pacientului. În spitalele fără unitate de chirurgie cardiovasculară sau în condiții de ambulator, protocoalele trebuie definite în colaborare cu un cardiolog intervenționist și un chirurg cardiovascular experimentat. Deciziile luate de Heart Team par a fi reproductibile.<sup>42</sup>

#### 4.3 Timpul optim de revascularizare și intervenția coronariană percutană ad hoc

Studiile pe pacienții care au fost programați pentru revascularizare au arătat că o mortalitate și morbiditate considerabilă este asociată cu întârzierea în tratament.<sup>43,44</sup> Perioada de așteptare pentru diagnosticul invaziv trebuie să fie minimă. Odată ce decizia pentru revascularizare a fost luată după diagnosticul coronarografic, Grupul de Lucru recomandă ca pacienții cu simptome severe clasă CCS (*Canadian Cardiovascular Society*)<sup>3</sup> sau cei cu anatomie la risc crescut (boală de trunchi comun sau echivalent; boală trivasculară sau afectarea proximală a arterei descendentă anterioară sau disfuncție ventriculară) să fie supuși revascularizării în decurs de două săptămâni. Pentru toți ceilalți pacienți cu boală cardiacă ischemică (BCI) stabilă și indicație pentru revascularizare, este de dorit să se efectueze revascularizarea (PCI sau CABG) în decurs de 6 săptămâni (Tabelul 4).<sup>44</sup>

PCI ad hoc este definită ca o intervenție terapeutică efectuată în timpul aceleiași ședințe precum coronarografia diagnostică. PCI ad hoc este convenabilă, asociată cu mai puține complicații legate de accesul vascular și frecvent mai cost eficientă și sigură.<sup>45</sup> Cu toate acestea, în Statele Unite până la 30% dintre pacienții care efectuează PCI ad hoc sunt candidați potențiali pentru CABG.<sup>45</sup> Cu toate că acest număr poate

Recomandările pentru algoritmul decizional și informarea pacientului în condiții electivă			
Recomandările	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
Este recomandat ca pacienții care vor efectua coronarografie să fie informați legat de beneficiile și riscurile precum și de potențialele consecințe terapeutice înainte de procedură.	I	C	-
Este recomandat ca pacienții să fie informați adecvat despre beneficiile pe termen scurt și lung și riscurile revascularizării precum și de opțiunile terapeutice. Trebuie lăsat timp necesar pentru luarea unei decizii informate.	I	C	-
Este recomandat ca protocoalele instituționale să fie elaborate de către Heart Team pentru a implementa strategia de revascularizare optimă în concordanță cu ghidurile actuale. În cazul centrelor de PCI fără chirurgie disponibilă, protocoalele instituționale trebuie să fie elaborate în parteneriat cu instituții care pot asigura chirurgie cardiacă.	I	C	-
Este recomandat ca pacienții care trebuie să ia o decizie complexă sau la care condiția clinică nu este cuprinsă în protocoalele instituționale să fie discutați de către Heart Team.	I	C	-

PCI=intervenție coronariană percutană (percutaneous coronary intervention)  
<sup>a</sup> Clasă de recomandare  
<sup>b</sup> Nivel de evidență  
<sup>c</sup> Bibliografie

fii mai mic în Europa,<sup>35</sup> PCI ad hoc nu trebuie să fie o abordare de primă intenție.<sup>45,46</sup> PCI ad hoc la pacienții stabili este justificată doar după informarea adecvată a pacientului (vezi secțiunea 4.1) și dacă un diagnostic complet este disponibil, incluzând teste funcționale (secțiunea 5). Protocoalele instituționale dezvoltate de

Heart Team în concordanță cu ghidurile actuale trebuie să definească criteriile anatomice specifice și subseturi clinice care pot fi – sau care nu pot fi – tratate ad hoc. Patologiile complexe la pacienții stabili, incluzând leziunile de trunchi comun sau ADA proximală sau boală trivasculară, trebuie să nu fie tratate în general ad hoc, ci discutate de către Heart Team.

## 5. STRATEGII PENTRU DIAGNOSTIC: TESTELE FUNCȚIONALE ȘI IMAGISTICE

Testul de efort și imagistica cardiacă sunt utilizate pentru a confirma diagnosticul de BCI, pentru a documenta ischemia la pacienții cu simptome stabile, pentru stratificarea riscului, și pentru a ajuta alegerea opțiunilor de tratament și a evalua eficacitatea lor precum este explicat în detaliu în ghidul ESC despre managementul BCI stabile.<sup>47</sup>

Altă indicație pentru imagistica noninvasivă înainte de revascularizare este pentru detecția viabilității miocardice la pacienții cu funcție VS scăzută.

### 5.1 Testele neinvazive

Documentarea ischemiei utilizând testele funcționale este recomandată înainte de procedurile invazive electivă la pacienții cu suspiciune de BCI stabilă, preferabil utilizând teste noninvazive înainte de coronarografie. Cu toate că pot fi utilizate o serie de teste, este important de evitat etape diagnostice necesare. Dovezile actuale ce susțin utilizarea variatelor teste pentru detectarea BCI se bazează pe metaanalize și studii multicentrice și ele utilizează doar evaluarea anatomică prin

Indicațiile pentru testele diagnostice la pacienții cu suspiciune de BCI și simptome stabile										
	Asimptomatic <sup>a</sup>		Simptomatic						Ref <sup>e</sup>	
	Probabilitatea de boală semnificativă <sup>b</sup>									
			Scăzută (<15%)		Intermediară (15-85%)		Înaltă (>85%)			
	Clasa <sup>c</sup>	Nivel <sup>d</sup>	Clasa <sup>c</sup>	Nivel <sup>d</sup>	Clasa <sup>c</sup>	Nivel <sup>d</sup>	Clasa <sup>c</sup>	Nivel <sup>d</sup>		
<b>Detecția anatomică a BCI</b>										
Coronarografie	III	A	III	A	IIb	A	I	A	50-52,54	
Angiografie CT <sup>f,g</sup>	III	B	III	C	IIa	A	III	B	57-62	
<b>Test funcțional</b>										
Ecografie de stres	III	A	III	A	I	A	III	A	63-65	
Imagistica nucleară	III	A	III	A	I	A	III	A	60,66-70	
RM de stress	III	B	III	C	I	A	III	B	71-75	
PET	III	B	III	C	I	A	III	B	67,69,70,76,77	
<b>Test imagistic combinat sau hibrid</b>										
	III	C	III	C	IIa	B	III	B	78-83	

BCI = boală cardiacă ischemică; CT = tomografie computerizată (computed tomography); RM = rezonanță magnetică; PET = tomografia cu emisii de pozitroni (positron emission tomography);  
<sup>a</sup> Screening pentru ischemie miocardică silențioasă (asimptomatică) poate fi considerat la pacienții selecționați la risc înalt, cum sunt cei cu diabet zaharat.<sup>84</sup>  
<sup>b</sup> Probabilitatea pre-test de BCI. Scăzută 0-15%; intermediară 15-85%; înaltă >85% conform criteriilor din ghidul ESC de BCI.5,47  
<sup>c</sup> Clasă de recomandare.  
<sup>d</sup> Nivel de evidență.  
<sup>e</sup> Bibliografie  
<sup>f</sup> Se referă la angiografia prin CT și nu la scorul de calcii.  
<sup>g</sup> CT este considerat în special în partea inferioară a intervalului de probabilitate intermediară (15-50%).<sup>47</sup>



coronarografie ca standard de referință.<sup>47</sup> Riscurile efortului, agenților farmacologici, agenților de contrast, procedurii invazive și radiațiilor ionizante cumulate trebuie puse în balanță cu riscurile bolii și întârzierii diagnosticului.<sup>48</sup>

Tomografia computerizată multidetector (MDCT) poate detecta ateroscleroza coronariană și stenozele și este sigură pentru excluderea BCI semnificative la pacienții cu probabilitate scăzută sau moderată de BCI.<sup>49</sup> Aceste teste pentru detecția ischemiei se bazează fie pe reducerea perfuziei, fie pe inducția anomaliilor de cinetică în timpul efortului sau stresului farmacologic. Cele mai bune tehnici imagistice de stress sunt ecocardiografia și scintigrama de perfuzie. Ambele pot fi utilizate în combinație cu efortul fizic sau stresul farmacologic. Tehnicile imagistice de stress noi includ rezonanța magnetică (RM), tomografia cu emisii de protoni (PET) și tehnicile combinate. Termenul de "imagistică hibridă" se referă la sistemele imagistice în care două modalități [MDCT și PET; MDCT și single photon emission computed tomography (SPECT)] sunt combinate în același sistem de scanare, permițând ca ambele studii să fie efectuate în aceeași sesiune. Detecția imagistică a ischemiei este considerată adecvată la pacienții cu probabilitate pre-test intermediară de BCI semnificativă (15-85%),<sup>47</sup> în timp ce la pacienții asimptomatici sau la cei cu probabilitate pre-test scăzută sau înaltă, aceste teste sunt în general nerecomandate. Mai multe informații detaliate despre testele imagistice utilizate în detecția BCI sunt disponibile în ghidul ESC pentru BCI stabile<sup>47</sup> și în Web addenda.

### 5.2 Testele invazive

Coronarografia a fost privită ca un standard în detecția și evaluarea severității BCI dar, ca procedură invazivă, este asociată cu diverse evenimente adverse legate de procedură. Nici cardiologii intervenționiști experimentați nu pot să prezică cu acuratețe, în absența informațiilor funcționale, semnificația stenozelor intermediare pe baza estimării vizuale sau a angiografiei coronariene cantitative. Când imagistica de stress invazivă este contraindicată, nondiagnostică sau indisponibilă, măsurarea rezervei de flux fracționale (FFR) sau rezervei de flux coronarian este utilă în timpul coronarografiei.<sup>50</sup> Neefectuarea PCI sau CABG la pacienții cu FFR > 0.80 pare a fi sigură.<sup>51-53</sup> Măsurarea FFR este indicată pentru evaluarea consecințelor funcționale ale stenozelor coronariene moderate. S-a demonstrat că PCI ghidat de FFR plus terapie medicamentoasă scade necesarul de revascularizare de urgență comparativ cu cea mai bună terapie actuală exclusiv medicamentoasă.<sup>54</sup>

### 5.3 Detecția viabilității miocardice

Evaluarea noninvazivă a viabilității miocardice a fost utilizată pentru ghidarea tratamentului pacienților cu disfuncție de ventricul stâng (VS) ischemică. Mai multe tehnici imagistice, incluzând PET, SPECT sau ecocardiografia de stress cu dobutamină, au fost utilizate pentru evaluarea viabilității și predicția evenimentelor clinice după revascularizarea miocardică.<sup>55</sup> În general, tehnicile imagistice nucleare au o sensibilitate mare, pe când tehnicile ce evaluează rezerva contractilă au o sensibilitate mai scăzută, dar o specificitate mare. RM are o acuratețe diagnostică înaltă în evaluarea extensiei transmurale a cicatricilor miocardice și, de asemenea, poate evalua rezerva contractilă, dar nu este mai bună decât alte tehnici imagistice în detecția viabilității miocardice și predicția recuperării tulburărilor de contractilitate. Performanțele diferitelor tehnici imagistice sunt asemănătoare, încât alegerea tehnicii utilizate se face pe baza experienței și disponibilității. Dovezile sunt bazate pe studii observaționale și metaanalize. Un singur RCT, bazat de imagistică PET, a arătat că pacienții cu o cantitate substanțială de miocard disfuncțional, dar viabil, au avut beneficiu după revascularizarea miocardică.<sup>56</sup>

## 6. REVASCULARIZAREA ÎN BOALA CARDIACĂ ISCHEMICĂ STABILĂ

### 6.1 Argumentele pentru revascularizare

Înainte de revascularizare, pacienții cu BCIS trebuie să primească tratament medicamentos conform recomandărilor din ghiduri, date fiind beneficiile dovedite ale acestuia în termeni de prognostic și control al simptomelor.<sup>47</sup> Revascularizarea, fie prin PCI, fie prin CABG, poate fi indicată în stenoze coronariene limitatoare de flux pentru a reduce ischemia miocardică și manifestările clinice adverse ale acesteia.<sup>85-87</sup> Indicațiile de revascularizare la pacienții cu BCI stabilă sunt persistența simptomelor în ciuda tratamentului medicamentos și/sau îmbunătățirea prognosticului.<sup>47</sup> Prin urmare, revascularizarea și tratamentul medicamentos trebuie văzute ca fiind complementare, și nu ca strategii terapeutice competitive. Dovezile specifice și recomandările pentru pacienții diabetici sunt dezbătute în secțiunea 10.

Angina este asociată cu scăderea calității vieții, scăderea duranței fizice, depresie, spitalizări recurente și vizite numeroase la medic.<sup>88</sup> Revascularizarea prin PCI sau CABG, în comparație cu terapia medicamentoasă singură, reduce mai eficient angina, reduce necesitatea de medicamente antianginoase, îmbunătățește

capacitatea de efort și calitatea vieții (Tabel 2 Web adenda).<sup>54,89-96</sup>

Ischemia are importanță prognostică la pacienții cu BCI stabilă, în particular când se produce la efort mic.<sup>97,98</sup> Revascularizarea reduce ischemia miocardică mai eficient decât tratamentul exclusiv medicamentos.<sup>92,97,99,100</sup> Întinderea, localizarea și severitatea obstrucțiilor arterelor coronare evaluate prin coronarografie sau angiografie prin tomografie computerizată, reprezintă factori prognostici importanți alături de ischemie și funcția ventriculului stâng.<sup>101-103</sup>

## 6.2 Dovezile pentru revascularizare

Dovezile pentru revascularizare prin PCI și/sau CABG, în comparație cu tratamentul medicamentos, rezultă dintr-o serie de RCT care sunt rezumate în Tabelul 5. Este important de subliniat faptul că cele mai bune rezultate ale revascularizării prin PCI sunt obținute cu stenturile farmacologic active de generație nouă și prin CABG cu utilizarea grafturilor arteriale. Cu toate că procedurile de revascularizare sunt asociate cu un risc de infarct miocardic periprocedural definit prin creșterea biomarkerilor, o serie de studii au arătat că creșterea biomarkerilor pre-PCI și nu post-PCI are un impact asupra prognosticului.<sup>104</sup> În timp ce infarctul miocardic spontan are un impact negativ asupra prognosticului și mortalității, studii recente sugerează că, în comparație cu tratamentul medicamentos, PCI este asociată cu un risc mai scăzut de infarct miocardic spontan.<sup>105</sup>

Cu toate că RCT individuale și meta analizele constituie cea mai înaltă formă de medicină bazată pe dovezi,<sup>106-108</sup> extrapolarea rezultatelor lor asupra practicii clinice curente are limitările ei. Majoritatea RCT au inclus în special pacienți bărbați care au fost relativ tineri [exceptând *Trial of Invasive Medical therapy in the Elderly (TIME)*], care au avut funcție VS prezervată și care nu au fost supuși unei proceduri de revascularizare în antecedente. Pacienții au fost înalt selecționați, dat fiind faptul că randomizarea a fost realizată după decelarea anatomiei coronariene prin coronarografie fără o evaluare de rutină a ischemiei. Toate RCT au comparat strategiile de tratament care asigurau revascularizarea după ce pacienții nu mai puteau fi controlați de tratamentul medicamentos. Ca rezultat, procentul pacienților care nu au fost revascularizați a scăzut progresiv pe parcursul perioadei de urmărire, estompând diferențele dintre cele două strategii și făcând problematică analiza "intention-to-treat". În final, durata limitată a perioadei de urmărire (în general <5 ani) nu poate evidenția complet avantajul CABG cu grafturi arteriale, care crește în timpul, dar nici disfuncția progresivă a grafturilor venoase.

### 6.2.1 Revascularizarea prin intervenție coronariană percutană

Eficacitatea PCI asociată terapiei medicamentoase la pacienții cu BCIS a fost studiată într-o serie de RCT,<sup>54,91,94</sup> metaanalize,<sup>106,107,117-120</sup> și registre de mari dimensiuni.<sup>121</sup> Cele mai importante studii recente și datele lor sunt rezumate în Tabelul 5.

Studiul COURAGE (*Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation*)<sup>91</sup> a inclus 2287 pacienți cu BCI stabilă, cu semne obiective de ischemie și cardiopatie ischemică semnificativă randomizați la terapie exclusiv medicamentoasă ori la terapie medicamentoasă plus PCI cu BMS. După o durată medie de urmărire de 4,6 ani, nu a existat nici o diferență semnificativă între PCI și terapia medicamentoasă în ceea ce privește combinația dintre mortalitate, IM sau AVC. Controlul anginei a fost semnificativ mai bun în grupul PCI la 1 an și la 3 ani, dar acest avantaj a fost diminuat la 5 ani, timp până la care 21% din grupul PCI și 33% din grupul de terapie medicamentoasă au fost supuși unei proceduri de revascularizare adițională ( $P < 0.001$ ). Severitatea cardiopatiei ischemice în studiul COURAGE a fost moderată și majoritatea pacienților (70%) nu au avut ischemie sau au avut ischemie ușoară la intrarea în studiu și au prezentat funcție VS normală.<sup>122</sup> Pacienții cu boală de trunchi comun au fost excluși.

Studiul MASS II (*Medical, Angioplasty or Surgery Study II*), ce a inclus 611 pacienți cu boală multivasculară, toți recrutați într-un singur centru, este singurul RCT ce a comparat terapia medicamentoasă cu PCI (72% cu BMS; 28% cu angioplastie cu balon) și terapia medicamentoasă cu CABG. După 10 ani de urmărire, comparând terapia medicamentoasă cu PCI, ratele pentru mortalitatea de orice cauză au fost 31% față de 24,1% ( $P = 0,09$ ), pentru IM 20,7% față de 13,3% ( $P = 0,01$ ) și pentru controlul anginei 43% față de 59% ( $P < 0,001$ ).<sup>94</sup>

În studiul FAME-2 (*Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation 2*),<sup>54</sup> pacienții cu BCIS și cel puțin o stenoză coronariană semnificativă funcțional (FFR invaziv  $\leq 0.80$ ) au fost randomizați pentru terapie medicamentoasă sau pentru terapia medicamentoasă plus PCI ghidată de FFR. Studiul plănuia să includă 1632 de pacienți, dar a fost oprit prematur după înrolarea a 888 pacienți, datorită unui diferențe semnificative în incidența obiectivului primar (obiectiv compus din mortalitate, IM și revascularizare de urgență) în favoarea PCI ghidată de FFR, diferență improbabil de neutralizat de includerea a mai mulți pacienți. Analiza finală a arătat o incidență a obiectivului primar

Tabelul 5. Revascularizarea versus terapia medicamentoasă														
Anul publicării	Studiu	N	Caracteristicile de referință					Obiectiv primar			Urmărirea clinică maximă			
			Vârsta (ani)	Femei (%)	Diabet (%)	BMV (%)	FE (%)	Definiție	A	Rezultate	A	Mortalitate	IM	Revasc.
<b>CABG</b>														
1982	ECSS <sup>109</sup>	768	<65C	0	-	100	>50C	-	-	-	8	11,4% vs. 20,1% <sup>a</sup>	-	-
1984	VA <sup>110</sup>	686	-	-	-	86	-	-	-	-	18	70% vs. 67%	49% vs. 41%	41% vs. 62% <sup>d</sup>
1984	CASS <sup>111</sup>	780	51	10	9	73	-	-	-	-	10	19,2% vs. 21,8%	-	8,9% vs. 36,9% <sup>e</sup>
2011	STICH <sup>112</sup>	1212	60	12	39	91	27	Mortalitate	4,7	36% vs. 41%	4,7	36% vs. 41%	-	-
<b>Angioplastie cu balon</b>														
1997	RITA-2 <sup>89</sup>	1018	-	18	9	40	-	Mortalitate și IM	2,7	6,3% vs. 3,3% <sup>a</sup>	7	8,5% vs. 8,4%	6,3% vs. 4,5% <sup>d</sup>	27,2% vs. 35,4% <sup>d</sup>
1999	AVERT <sup>113</sup>	341	58	16	16	43	61	Mortalitate cardiacă, stop cardiac, IM,AVC, revasc. sau spitalizare pentru angină	1,5	20,0% vs. 13,4%	1,5	0,6% vs. 0,6% <sup>b</sup>	2,8% vs. 2,4% <sup>d</sup>	16% vs. 12% <sup>d</sup>
2003	ALKK <sup>114</sup>	300	58	13	16	0	-	IM, revasc., sau spitalizare pentru angină severă	1	10% vs. 18%	4,7	4,0% vs. 11,2% <sup>a</sup>	6,7% vs. 7,9%	17% vs. 24%
2007	SWISSI-II <sup>92</sup>	201	55	12	11	-	57	Mortalitate cardiacă, IM sau revasc.	10,2	28,1% vs. 63,8% <sup>a</sup>	10,2	6,3% vs. 21,0% <sup>a</sup>	11,5% vs. 38,1% <sup>a</sup>	27,1% vs. 43,8% <sup>a</sup>
<b>BMS/CABG</b>														
2001	TIME <sup>90</sup>	305	80	43	23	79	53	Mortalitate, IM sau spitalizare pentru SCA	0,5	19,0% vs. 49,3% <sup>a</sup>	1	11,1% vs. 8,1%	-	-
2010	MASS-II <sup>94</sup>	611	60	31	29	100	67	Mortalitate cardiacă, IM sau revasc.	1	6,4% (CABG) vs. 24,4% (BMS) vs. 14,3% (TM) <sup>a</sup>	10	25,1% (CABG) vs. 24,9% (PCI) vs. 31% (TM)	10,3% (CABG) vs. 13,3% (PCI) vs. 20,7% (TM) <sup>a</sup>	7,4% (CABG) vs. 41,9% (PCI) vs. 39,4% (TM) <sup>a</sup>
<b>BMS</b>														
2006	OAT <sup>115</sup>	2166	59	22	21	18	48	Mortalitate, IM sau insuficiență cardiacă NYHA IV	4	17,2% vs. 15,6%	4	9,1% vs. 9,4%	6,9% vs. 5,0%	18,4% vs. 22,0%
2007	COURAGE <sup>91</sup>	2287	62	15	33	69	61	Mortalitate sau IM	4,6	19,0% vs. 18,5%	4,6	7,6% vs. 8,3%	13,2% vs. 12,3%	21,2% vs. 32,6% <sup>a</sup>
2008	JSAP <sup>116</sup>	384	64	26	40	32	65	Mortalitate, SCA,AVC sau spitalizare de urgență	3,3	22,0% vs. 33,2%	3,3	2,9% vs. 3,9%	1,6% vs. 3,8%	21,4% vs. 36,5% <sup>a</sup>
<b>DES</b>														
2012	FAME-2 <sup>54</sup>	888	64	22	27	42	-	Mortalitate, IM sau revasc. de urgență	1	4,3% vs. 12,7% <sup>a</sup>	1	0,2% vs. 0,7%	3,4% vs. 3,2%	3,1% vs. 19,5% <sup>a</sup>

SCA = sindrom coronarian acut; BMS = stent metallic simplu (bare metal stent); CABG = bypass aortocoronarian (coronary artery bypass grafting); DES = stent farmacologic activ (drug eluting stent); FE= fracție de ejeție; IM = infarct miocardic; TM = terapie medicamentoasă; BMV = boală multivasculară; NYHA = New York heart Association; revasc. = revascularizare; a = ani.  
<sup>a</sup> P <0,05; <sup>b</sup> mortalitate cardiacă; <sup>c</sup> Criteriu de includere; <sup>d</sup> nicio analiză statistică efectuată; <sup>e</sup> Repetare CABG, excludere PCI.  
 Doar studiile cu cel puțin 100 pacienți per tip de tratament au fost incluse.Vârsta și fracția de ejeție au fost raportate ca medii.

de 4,3% în grupul PCI și 12,7% în grupul cu terapie medicamentoasă (P<0,001), dar fără o diferență în ratele mortalității și IM între cele două grupuri. Interpretarea rezultatelor FAME-2 este complicată, având în vedere că decizia de revascularizare de urgență putea fi influențată de natura deschisă a studiului. Definiția de “revascularizare de urgență” a întrunit criteriile de prezentare clinică ca sindrom coronarian acut (SCA) și 50% dintre pacienții ce au efectuat revascularizare de urgență prezentau dovezi obiective de ischemie continuă.

Cele mai multe metaanalize ce au comparat PCI față de terapia medicamentoasă nu au găsit nici o dovadă

în favoarea unei strategii invazive în ceea ce privește supraviețuirea și IM.<sup>117,118,123,125</sup> Două metaanalize au raportat un mic beneficiu pe supraviețuire a PCI față de terapia medicamentoasă, cu toate că acest lucru ar fi putut fi influențat de includerea unui subset de pacienți care au avut IM recent (<4 săptămâni).<sup>107,119</sup> O metaanaliză cu PCI față de terapia medicamentoasă nu a fost asociată cu îmbunătățirea semnificativă a mortalității de orice cauză [riscul relativ (RR) 0,85; 95% interval de confidență (CI) 0,71-1,01], mortalității cardiace (RR 0,71; 95% IC 0,47-1,06), IM (RR 0,93; 95% CI 0,70-1,24), sau repetare revascularizării (RR 0,93; 95% CI 0,76-1,14), atât pe termen scurt cât și pe ter-

men lung.<sup>96</sup> Într-o metaanaliză a cinci RCT ce a inclus 5286 de pacienți la care s-a raportat ischemia la includere, nu a existat nici o diferență între PCI și terapia medicamentoasă în ceea ce privește mortalitatea, IM, revascularizarea neplanificată sau angina pe parcursul unei perioade de urmărire de 5 ani.<sup>100</sup>

În baza de date *New York State's Cardiac Diagnostic Catheterization*, au fost identificați între 2003 și 2008 un număr de 9586 de pacienți care au avut fie PCI (n=8486; 89%), fie terapie medicamentoasă (n=1100; 11%). Compararea a 933 pacienți din fiecare grup a arătat că la 4 ani, PCI a fost asociată cu o incidență mai scăzută a obiectivului combinat de mortalitate și IM (16,5% vs. 21,2% respectiv, P=0,003), precum și a componentelor individuale: mortalitatea (10,2% vs. 14,5% respectiv, P=0,02) sau IM (8,0% vs. 11,3% respectiv, P=0,007).<sup>121</sup> Autorii atrag atenția asupra faptului că o parte dintre diferențele în prognostic pot fi explicate prin diferențele dintre grupuri în ceea ce privește utilizarea de rutină a tratamentului medicamentos.

### **6.2.2 Intervenția coronariană percutană cu stenturi metalice simple vs. stenturi farmacologic active**

Limitarea majoră a comparațiilor anterioare constă în lipsa utilizării DES. Câteva metaanalize a RCT ce au comparat DES de primă generație cu BMS au arătat rate similare ale mortalității, mortalității cardiace sau IM nefatal, dar o reducere a riscului relativ de 50-70% în ceea ce privește necesarul de repetate a revascularizării pe vasul țintă când s-au folosit DES.<sup>124,125</sup>

DES de generație nouă, cu armătură subțire, durabilă, biocompatibilă sau polimer bioresorbabil și agenți antiproliferativi de tip limus, au crescut eficacitatea și siguranța în comparație cu DES de prima generație și BMS (vezi secțiunea 17 pentru mai multe informații). În comparație cu prima generație de DES, repetarea revascularizării a fost redusă cu 10-20%.<sup>126-129</sup> În comparație cu BMS și prima generație de DES, noua generație de DES a îmbunătățit obiectivele de siguranță, incluzând mortalitatea, IM și tromboza intrastent. Câteva studii au raportat un risc cu până la 50% mai scăzut de tromboză intrastent probabilă sau certă față de DES de primă generație, scăzându-se mai ales tromboza tardivă,<sup>128-131</sup> iar unele studii au raportat un risc mai scăzut de tromboză intrastent față de BMS.<sup>125,131</sup> O comparație a tratamentului cu DES și BMS, ce include 76 RCT și 117.762 pacienți per an de urmărire, nu a arătat o scădere a mortalității, ci un risc mai scăzut (20-35%) de IM cu DES (exceptând stenturile cu paclitaxel) față de BMS.<sup>132</sup> Studiul BASKET-PROVE (*randomized Basel*

*Stent Kosten Effektivitäts Trial—Prospective Validation Examination*) ce a comparat DES cu BMS la pacienții cu vase mai mari de 3 mm nu a arătat o diferență semnificativă între stenturile cu sirolimus, stenturile cu everolimus și BMS în ceea ce privește rata mortalității sau IM; totuși, a existat un risc mai scăzut de mortalitate cardiovasculară sau IM cu DES (DES vs. BMS: RR 0,60; 95% CI 0,39-0,93; P=0,02) după 2 ani de urmărire.<sup>133</sup> O metaanaliză a trei RCT ce a inclus 4989 pacienți, ce a comparat stenturile de generație nouă cu everolimus cu stenturile de primă generație cu paclitaxel, a raportat o rată mai scăzută a mortalității (3,2% vs. 5,1%; rata de risc (HR) 0,65; 95% CI 0,49-0,86; P=0,003), a mortalității cardiovasculare sau a IM (4,4% vs. 6,4%; HR 0,70; 95% CI 0,54-0,90; P=0,005), și trombozei de stent (0,7% vs. 1,7%; HR 0,45; 95% CI 0,26-0,78; P=0,003) după 3 ani de urmărire.<sup>126</sup> O analiză a 26 de RCT ce a inclus 11.557 femei, a arătat o incidență mai scăzută a obiectivului compozit de mortalitate sau IM la femeile tratate cu DES de generație nouă (9,2%) față de DES de prima generație (10,9%) și față de BMS (12,8%; P=0,001) la 3 ani.<sup>129</sup> Similar, incidența trombozei intrastent probabilă sau definită a fost cel mai scăzută cu DES de generație nouă (1,1%) urmată de BMS (1,3%) și DES de primă generație (2,1%, P=0,01).

### **6.2.3 Revascularizarea miocardică prin intervenția de bypass aortocoronarian**

Superioritatea intervenției de bypass aortocoronarian (CABG) în comparație cu o strategie bazată pe optimizarea tratamentului medical în ceea ce privește diferitele forme de boala cardiacă ischemică a fost deja stabilită într-o metaanaliză ce a inclus șapte trialuri randomizate.<sup>108</sup> Această metaanaliză a demonstrat un beneficiu mai mare pe supraviețuire la pacienții revascularizați prin CABG, în special la cei cu afectare a trunchiului comun (TC) sau tricolorarieni iar dintre aceștia, în special la cei cu afectare a ADA în segmentul proximal. Beneficiile au fost mai mari la cei cu simptome severe, cu test de efort pozitiv în treptele incipiente și la cei cu funcție VS normală. De notat faptul că în aceste studii de început numai 10% dintre pacienții cu CABG au primit grefă cu arteră mamară internă, cu important rol prognostic în cadrul intervenției de CABG. Mai mult, 40% din pacienții din grupul cu tratament medical au suferit o intervenție de CABG pe timpul urmăririi, trecând astfel în grupul celor cu CABG. O altă metaanaliză mai recentă a raportat o reducere a riscului de mortalitate la pacienții cu intervenție de CABG în comparație cu cei tratați medical (HR 0,62; 95% CI 0,50-0,77).<sup>107</sup>

Indicațiile pentru revascularizarea la pacienții cu angină stabilă sau ischemie silențioasă				
Extinderea afectării coronariene (anatomică și/sau funcțională)		Clasă <sup>b</sup>	Nivel <sup>c</sup>	Referințe
Pentru prognostic	Afectarea TC cu stenoză >50% <sup>a</sup>	I	A	108,134,135
	Orice stenoză proximală a ADA >50% <sup>a</sup>	I	A	94,108,135,136
	Afectare bi- sau triconariană cu stenoză >50% <sup>a</sup> cu afectarea funcției VS (FEVS <40%) <sup>a</sup>	I	A	93,94,108,112,121,135,1137-142
	Teritoriu ischemic mare (>10% VS)	I	B	
	O singură arteră coronară restantă patentă dar cu stenoză >50% <sup>a</sup>	I	C	54,91,97,99,143,144
Pentru simptome	Orice stenoză coronariană >50% <sup>a</sup> , dar cu angină sau echivalent de angină semnificative, nerresponsive la tratamentul medical	I	A	54,96,105,108,118-120,145

VS = Ventriculul Stâng. <sup>a</sup> Cu ischemie documentată sau FFR ≤0,80 pentru o stenoză <90%. <sup>b</sup> Clasa de recomandare. <sup>c</sup> Nivel de evidență

Trialul MASS II a comparat tratamentul medical maximal cu PCI și CABG. La 10 ani de urmărire, tratamentul prin CABG a fost asociat cu o rată mai scăzută a mortalității de cauză cardiacă, infarct miocardic și angină față de tratamentul medical.<sup>94</sup> În trialul STICH (*Surgical Treatment IsChemic Heart Disease*), un număr de 1212 pacienți cu boală cardiacă ischemică și fracție de ejeție (FE) <35% au fost randomizați pentru tratament medical sau CABG. Pacienții cu afectare de TC au fost excluși și 17% dintre cei din grupul cu tratament medical au suferit o intervenție de CABG, iar alți 6% au fost revascularizați prin PCI până la sfârșitul perioadei de urmărire. Analizând rezultatele pe baza intenției de tratament, se observă că mortalitatea de orice cauză nu a fost semnificativ mai mică în grupul celor tratați prin CABG comparativ cu cei tratați medical (36% vs. 41%; HR 0,86; 95% CI 0,72-1,04; P=0,12); totuși, combinația mortalitatea de orice cauză sau respitalizarea din motive cardiovasculare a apărut mai puțin frecvent în grupul celor tratați prin CABG (58% vs. 68%; HR 0,74; 95% CI 0,64-0,85; P<0,001). Rezultatele cu privire la toate celelalte obiective clinice secundare sunt de asemenea în favoarea CABG. În plus, CABG a fost asociat cu o reducere a riscului pentru obiectivul primar, mortalitatea, în analiza pe baza tratamentului efectiv aplicat (HR 0,70; 95% CI 0,58-0,84; P < 0,001).<sup>11</sup>

### 6.3 Intervențiile coronariene percutane vs intervenția de bypass aortocoronarian

Multitudinea studiilor ce compară cele două metode de revascularizare au relevat că nici una din cele două metode luate separat nu oferă o soluție pentru întreg spectrul de pacienți cu boala cardiacă ischemică ce necesită revascularizare; totuși, CABG oferă o revascularizare mai completă decât PCI, iar implantarea grafterilor de bypass în porțiunea mijlocie a arterelor coronare afectate scade relevanța complexității leziunilor proximale ale acestora, în special când acestea sunt ocluzii cronice. Aceste dovezi provenite din trialuri ce

compară CABG cu PCI sunt sumarizate în Tabelul 6.

#### 6.3.1 Boala coronariană ischemică ce implică artera descendentă anterioară proximală

Două metaanalize – una ce include nouă trialuri randomizate ce însumează 1210 pacienți cu afectare izolată a segmentului proximal al ADA, cu o perioadă de urmărire de 5 ani,<sup>160</sup> și a doua, ce include șase trialuri randomizate și două studii nerandomizate cu un total de 1952 de pacienți cu boala coronariană ischemică cu afectare izolată a segmentului proximal al ADA cu o perioadă de urmărire de patru ani<sup>161</sup> – au raportat diferențe ne semnificative în ceea ce privește mortalitatea, infarctul miocardic sau accidentul vascular cerebral, dar în schimb au evidențiat o creștere de trei ori în ceea ce privește recurența anginei și de cinci ori a ratei de reintervenție de revascularizare în grupul celor tratați prin PCI comparativ cu CABG. În majoritatea studiilor menționate s-au folosit pentru revascularizare prin PCI stenturi simple (BMS), în timp ce acolo unde s-au folosit stenturi active farmacologice (DES) rata reintervenției de revascularizare a fost semnificativ redusă. De asemenea, doar câteva studii pe pacienții cu afectare izolată a segmentului proximal al ADA au raportat urmărirea pe termen lung, deși patența angiografică a arterei mamară internă (AMI) a fost documentată ca fiind de >90% la 20 de ani de urmărire. Mai mult, beneficiul pe supraviețuire a unui singur bypass cu AMI la pacienții cu afectare ischemică multiconariană, raportat inițial după o perioadă de urmărire de un deceniu, a fost recent extins pe o perioadă de două, respectiv trei decenii, în special atunci când s-au folosit ambele AMI.<sup>162-165</sup>

#### 6.3.2 Boala coronariană ischemică cu afectare a trunchiului comun al coronarei stângi

Pentru câteva decade, CABG a fost privit ca “standardul de aur” pentru tratamentul pacienților cu afectarea semnificativă a TC la cei eligibili pentru intervenție chirurgicală, fapt ce s-a bazat în mare parte pe registrul

Tabelul 6. Revascularizarea percutană vs. revascularizarea chirurgicală															
Anul de publicare	Studiul	N	Caracteristici generale					Endpoint primar			Evenimente urmarite				
			Vârsta (a)	Femei (%)	Diabet (%)	MVD (%)	FEVS (%)	Definire	a	Rezultate	a	Mortalitate	IM	Revasc.	AVC
<b>Angioplastia cu balon</b>															
1993	RITA-I <sup>146</sup>	1011	-	19	6	55	-	Mortalitate sau IM	2,5	9,8% vs. 8,6%	6,5	7,6% vs. 9,0%	10,8% vs. 7,4%	44,3% vs. 10,8% <sup>a</sup>	1,8% vs. 2,0% (la 2,5 a)
1994	GABI <sup>147</sup>	359	-	20	12	100	-	Angina	1	29% vs. 26%	13	25,0% vs. 21,9%	4,3% vs. 5,6%	82,9% vs. 58,8% <sup>a</sup>	-
1994	EAST <sup>148</sup>	392	62	26	23	100	61	Mortalitate, IM, sau defect mare la scintigrafia cu thallium	3	28,8% vs. 27,3%	8	20,7% vs. 17,3%	3,0% vs. 10,3% <sup>a</sup> (la 3 a)	65,3% vs. 26,5% <sup>a</sup>	0,5% vs. 1,5% (la 3 a)
1955	CABRI <sup>149</sup>	1054	60	22	12	99	63	Mortalitate	1	3,9% vs. 2,7%	4	10,9% vs. 7,4%	4,9% vs. 3,5% (la 1 a)	33,6% vs. 6,5% <sup>a</sup> (la 1 a)	-
1996	BARI150	1829	62	27	25	100	57	Mortalitate	5	13,7% vs. 10,7%	10	29,0% vs. 26,5%	-	76,8% vs. 20,3% <sup>a</sup>	0,2% vs. 0,8% (în spital)
<b>BMS</b>															
2001	AWESOME <sup>151</sup>	454	67	-	31	82	45	Mortalitate	3	20% vs. 21%	3	20% vs. 21%	-	-	-
2001	ERACI III <sup>152</sup>	450	62	21	17	100	-	Mortalitate IM, AVC, sau repetarea revascularizării	0,1	3,6% vs. 12,3% <sup>a</sup>	5	7,1% vs. 11,5%	2,8% vs. 6,2%	28,4% vs. 7,2% <sup>a</sup>	0% vs. 0,9% (la 30 zile)
2001	ARTS <sup>153</sup>	1205	61	23	17	99	61	Mortalitate, IM, AVC sau Repet. revascularizării	1	26,2% vs. 12,2% <sup>a</sup>	5	8,0% vs. 7,6%	6,7% vs. 5,6%	30,3% vs. 8,8% <sup>a</sup>	3,8% vs. 3,5%
2002	SoS <sup>154</sup>	988	61	21	14	100	57	Repetarea revascularizării	2	21% vs. 6% <sup>a</sup>	6	10,9% vs. 6,8% <sup>a</sup>	5% vs. 8% (la 2 a)	21% vs. 6% <sup>a</sup> (la 2 a)	-
2003	OCTOSTENT <sup>155</sup>	280	60	29	11	29	-	Mortalitate IM, AVC sau repetarea revascularizării	1	14,5% vs. 8,5%	1	0% vs. 2,8%	4,4% vs. 4,9%	15,2% vs. 4,2% <sup>a</sup>	0% vs. 0%
2005	Thiele <sup>156</sup>	220	62	25	30	0	63	Mortalitate cardiac IM sau Revasc. vasului incriminat	0,5	31% vs. 15% <sup>a</sup>	5,6	10% vs. 12%	5% vs. 7%	32% vs. 10% <sup>a</sup> (TVR)	-
<b>PES</b>															
2009	SYNTAXI	1800	65	22	25	100	-	Mortalitate, IM, AVC sau repetarea revasc.	1	13,9% vs. 19%	5	13,9% vs. 11,4%	9,7% vs. 3,8% <sup>a</sup>	25,9% vs. 13,7% <sup>a</sup>	2,4% vs. 3,7%
<b>SES</b>															
2011	Boudriot <sup>158</sup>	201	68	25	36	72	65	Mortalitate, IM sau repetarea revasc.	1	13,9% vs. 19% <sup>c</sup>	1	2% vs. 5%	3% vs. 3%	14% vs. 5,9%	-
2011	PRECOMBAT <sup>159</sup>	600	62	24	32	90	61	Mortalitate, IM, AVC sau repetarea revasc.	1	8,7% vs. 6,7% <sup>b</sup>	2	2,4% vs. 3,4%	1,7% vs. 1,0%	9,0% vs. 4,2% <sup>a</sup>	0,4% vs. 0,7%

BMS = stent metallic simplu; CABG = bypass aortocoronarian; FEVS = fracție de ejeție; IM = infarct miocardic; MVD = afectare multivasculară; PES = stent cu paclitaxel; Revasc = revascularizare; SES = stent cu sirolimus; TVR = revascularizarea vasului țintă; A = ani. aP<0.05. bn-on-inferioritate demonstrată. cn-on-inferioritate nedemonstrată; au fost incluse numai trialurile cu cel puțin 100 pacienți în brațul de tratament. Vârsta și fracția de ejeție au fost raportate ca medie.

CASS (*Coronary Artery Surgery Study*).<sup>108</sup> S-a considerat că există două particularități fiziopatologice ce împiedică succesul tratamentului prin PCI a stenozelor de

TC: (I) până la 80% din stenozelor de TC interesează bifurcația, ceea ce este cunoscut ca având un risc crescut de restenoză și (II) până la 80% din pacienții cu afectare

de TC au și afectare multicononariană, situație în care intervenția de CABG oferă un avantaj pe supraviețuire, independent de prezența leziunii de TC.<sup>159,166,167</sup> Date mai recente, sugerează totuși, ca PCI oferă rezultate cel puțin asemănătoare pentru leziunile de TC cu o severitate mai scăzută, pe o perioadă de urmărire de până la 5 ani.

Trialul SYNTAX a inclus o analiză a unui subgroup de 705 pacienți cu afectare predominantă de TC distal, care au fost tratați în mod randomizat prin PCI sau CABG. Totalitatea evenimentelor adverse cardiovasculare - reprezentate prin indicele MACCE (compus din: mortalitate, infarct miocardic, AVC și repetarea revascularizării) - a fost comparabil între cele două strategii de revascularizare (CABG 13,7% vs. PCI 15,8%;  $P=0,44$ ).<sup>16</sup>

La 5 ani de urmărire, ratele mortalității (CABG = 14,6% vs. PCI = 12,8%;  $P=0,53$ ) și a infarctului de miocard (CABG = 4,8% vs. PCI = 8,2%;  $P=0,10$ ) nu au avut diferențe semnificative, dar CABG a avut o incidență mai mare a AVC (4,3% vs. 1,5%;  $P=0,03$ ) și o incidență mai mică a repetării revascularizării (15,5% vs. 26,7%;  $P<0,001$ ), fără o diferență semnificativă a indicelui MACCE global (31,0% vs. 36,9%;  $P=0,12$ ).<sup>17,169</sup> Indicele MACCE a fost comparabil pentru PCI și CABG la pacienții cu scor SYNTAX scăzut (0-22: 30,4% vs. 31,5%;  $P=0,74$ ) și intermediar (23-32: 32,7% vs. 32,3%;  $P=0,88$ ). La pacienții cu scor SYNTAX >32, intervenția de CABG a fost asociată cu o mortalitate numeric mai mică (14,1% vs. 20,9%;  $P=0,11$ ) și o reducere semnificativă a nevoii de repetare a revascularizării (11,6% vs. 34,1%;  $P<0,001$ ), însă cu o incidență numeric mai mare a riscului de AVC (4,9% vs. 1,6%;  $P=0,13$ ).

Trialul PRECOMBAT (*Premier of Randomized Comparison of Bypass Surgery vs. Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease*) a randomizat 600 de pacienți cu afectare de TC pentru revascularizare prin PCI sau CABG.<sup>159</sup> Obiectivul principal, combinația de mortalitate, infarct miocardic, AVC și repetarea revascularizării la 1 an, a fost de 6,7% în grupul cu CABG și de 8,7% în grupul cu PCI ( $P=0,66$ ). Combinația mortalitate, infarct miocardic și AVC la 1 an a fost de 4,0% pentru CABG și 3,3% pentru PCI ( $P=0,66$ ). Nu s-a obținut o diferență semnificativă între cele două grupuri la o urmărire de mai mult de doi ani de la randomizare și nici în privința mortalității (3,4% în grupul CABG și 2,4% în grupul PCI;  $P=0,45$ ) și a indicelui compus din mortalitate, infarct miocardic și AVC (4,4% în grupul CABG și 4,7% în grupul PCI;  $P=0,83$ ). Spre deosebire de SYNTAX, incidența AVC a fost similară între PCI (0,4%) și CABG (0,7%).

O altă metaanaliză<sup>170</sup> a extras rezultatele din trei trialuri randomizate dedicate revascularizării la pacienții cu afectare de TC prin PCI vs. CABG<sup>158,159,171</sup> și dintr-un subset de pacienți cu afectare de TC din cadrul celui mai mare trial randomizat.<sup>168</sup> În total, această metaanaliză a prezentat rezultatele la 1 an a 1611 pacienți. Indicele compus din mortalitate, infarct miocardic, AVC și repetarea revascularizării vasului incriminat a fost de 11,8% în grupul CABG și de 14,5% în grupul PCI ( $P=0,11$ ); indicele compus din mortalitate, infarct miocardic și AVC a fost de 6,8% în grupul CABG și de 5,3% în grupul PCI ( $P=0,26$ ). Dacă între cele două grupuri nu s-au evidențiat diferențe pe mortalitate (4,1% în grupul CABG și 3,0% în grupul PCI;  $P=0,29$ ) sau pe infarctul miocardic (2,8% în grupul pentru CABG și 2,9% în grupul pentru PCI;  $P=0,95$ ) pentru AVC, în grupul pentru CABG s-a înregistrat o incidență mai mare (1,7% vs 0,1%;  $P=0,01$ ), dar și o rată mai mică a repetării revascularizării vasului incriminat (5,4% vs. 11,4%;  $P<0,001$ ).

În registrul centrului medical ASAN cu privire la revascularizarea pacienților cu TC, se compară prognosticul pacienților revascularizați prin CABG sau PCI în aceeași perioadă. În două analize - prima ce analizează prognosticul la 10 ani a 100 de pacienți tratați cu stenturi BMS și a 250 de pacienți revascularizați prin CABG, și a doua ce analizează prognosticul la 5 ani a 176 de pacienți tratați cu DES și 219 pacienți tratați cu CABG - nici mortalitatea, nici indicele compus din mortalitate, infarct miocardic sau AVC nu a diferit semnificativ între cele două metode de tratament. CABG a fost asociat cu un risc scăzut de reintervenție de revascularizare în ambele analize.<sup>172</sup> Într-un registru ce a cuprins 810 pacienți cu afectare de TC tratați prin CABG (335 pacienți) sau PCI (475 pacienți), care s-a desfășurat în paralel cu trialul menționat, nu s-au observat diferențe semnificative între cele două metode de tratament în privința indicelui compus din mortalitate, infarct miocardic sau AVC, la 2 ani de urmărire, în timp ce riscul de reintervenție a fost semnificativ mai mic în grupul CABG.<sup>159</sup>

### 6.3.3 Boala coronariană aterosclerotică trivasculară

O metaanaliză bazată pe date individuale ale pacienților din trialuri randomizate ce s-au desfășurat înainte de introducerea DES, nu a raportat diferențe în ceea ce privește mortalitatea între PCI și CABG, deși mortalitatea a fost redusă prin CABG la pacienții diabetici și la cei cu vârsta de peste 65 ani.<sup>106</sup> O altă metaanaliza a șase trialuri randomizate cu un număr total de 6055 de pacienți, care a comparat CABG cu grafturi arteriale

<b>Recomandări privind metoda de revascularizare (CABG sau PCI) la pacienții cu BCI stabilă cu anatomie coronariană potrivită tratamentului prin ambele metode și risc scăzut de mortalitate chirurgicală</b>					
Recomandări în funcție de extinderea BCI	CABG		PCI		Ref <sup>c</sup>
	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	
Afectare uni- sau bicononariană, fara stenoză de ADA proximală	IIb	C	I	C	
Afectare unicononariană, fara stenoză de ADA proximal	I	A	I	A	107,108,160, 161,178,179
Afectare bicononariană, fără stenoză de ADA proximal.	I	B	I	C	108,135,137
Afectare semnificativă de TC cu scor SYNTAX <22	I	B	I	B	17,134,170
Afectare semnificativă de TC cu scor SYNTAX 23-32	I	B	IIa	B	17
Stenoza semnificativă de TC cu scor SYNTAX >32	I	B	III	B	17
Afectare tricononariană cu scor SYNTAX <22	I	A	I	B	17,157,175,176
Afectare tricononariană cu scor SYNTAX 23-32	I	A	III	B	17,157,175,176
Afectare tricononariană cu scor SYNTAX >32	I	A	III	B	17,157,175,176

CABG = bypass aortocoronarian; ADA = artera descendentă anterioară; PCI = intervenție coronariană percutană; BCI = boala coronariană ischemică  
<sup>a</sup> Clasa de recomandare.  
<sup>b</sup> Nivel de evidență  
<sup>c</sup> Referințe.

cu PCI (angioplastie cu balon, BMS și DES), a raportat o reducere semnificativă a mortalității (RR 0,73; 95% CI 0,62-0,86), infarctului miocardic (RR 0,58; 95% CI 0,48-0,72) și a repetării revascularizării (RR 0,29; 95% CI 0,21-0,41) în favoarea CABG.<sup>173</sup> A existat o tendință pentru un exces de AVC la CABG (RR 1,36; 95% CI 0,99-1,86; P=0,06). Mai multe trialuri randomizate și metaanalize indică de asemenea că intervenția de CABG este asociată cu un risc mai mare de AVC în comparație cu PCI, risc ce scade cu timpul.<sup>174,175</sup>

Studiul SYNTAX a randomizat 1800 de pacienți cu afectare de TC și/sau boală aterosclerotică tricononariană pentru angioplastie cu stenturi active farmacologic cu paclitaxel (ce fac parte din prima generație de DES) sau intervenție de CABG.<sup>157</sup> După primul an, 12,4% dintre pacienții cu CABG și 17,8% dintre cei cu PCI (P = 0,002) au atins valoarea prag a indexului compus MACCE. La 5 ani, intervenția de CABG, comparată cu PCI, a redus semnificativ indexul global MACCE, cu o rată de 26,9% pentru CABG și 37,3% pentru PCI (P<0,001), 11,4% vs. 13,9% au murit (P = 0,10), 3,8% vs. 9,7% (P<0,0001) au avut infarct miocardic, 3,7% vs. 2,4% (P=0,09) au suferit AVC și 13,7% vs. 25,9% (P<0,0001) au necesitat reintervenție de revascularizare.<sup>17</sup> Dintre cei 1095 de pacienți cu afectare tricononariană, în comparație cu PCI, CABG a avut rate mai mici de: mortalitate generală (9,2% vs. 14,6%; P = 0,006), mortalitate cardiacă (5,3% vs. 9,0%; P = 0,003), infarct miocardic (3,3% vs. 10,6%; P <0,001) și necesitatea de repetare a revascularizării (12,6% vs. 25,4%; P<0,001).<sup>176</sup> La pacienții cu scor SYNTAX mic (între 0-22), incidența evenimentelor adverse exprimate prin indicele MACCE a fost similară (26,8% vs. 33,3%; P = 0,21) pentru CABG și PCI. Pe de altă parte, la pacienții cu scor SYNTAX intermediar și mare, intervenția de CABG a fost asociată cu rate mai mici a indicelui MA-

CCE (22,6% vs. 37,9%; P = 0,0008 and 24,1% vs. 41,9%; P = 0,0005) incluzând mortalitatea, infarctul miocardic și necesitatea repetării revascularizării.<sup>176</sup> De remarcat că pacienții care au fost considerați ineligibili pentru intervenția de PCI și au fost incluși în registrul de CABG asociat studiului SYNTAX, au avut rate ale MACCE mai mici decât a pacienților randomizați în grupul de CABG (23,3% vs. 26,9%), fapt ce poate fi explicat prin rata mai mare a revascularizării (76% vs. 63%).

Un studiu observațional bazat pe registrul New York State a evaluat pacienții cu boală coronariană aterosclerotică tratați prin CABG (13.212 pacienți) sau PCI cu DES (20.161 pacienți), între 2003 și 2005, având ca obiectiv supraviețuirea la 5 ani.<sup>177</sup> Diferența în ceea ce privește supraviețuirea absolută în populația globală a fost mică (CABG 78,5% vs. PCI 76%). Analiza principală fost făcută însă după ce s-au găsit 8121 de pacienți comparabili din fiecare grupă și a evidențiat o supraviețuire la 5 ani de 80,4% pentru CABG și 73,6% pentru PCI cu DES (HR 0,71; 95% CI 0,67-0,77; P<0,001). Un risc mai scăzut de deces a fost notat pentru toate subgrupele cu excepția subgrupeii pacienților cu afectare bivasculară fără afectare de ADA proximal. Din acest studiu pot fi extrase două concluzii majore: (I) afectarea ADA conferă un beneficiu în ceea ce privește supraviețuirea în urma revascularizării prin CABG și (II) beneficiul pe supraviețuire prin CABG devine evident numai în a doua jumătate a perioadei de urmărire de 5 ani. În registrul ASCERT pentru pacienți electivi cu vârsta >65 ani cu boala coronariană aterosclerotică bi- sau trivasculară, un număr de 86.244 de pacienți au efectuat intervenție de CABG, iar 103.549 pacienți PCI (78% cu DES-uri de prima generație). Folosind scoruri de predicție și ajustări de probabilitate inversă, rezultă că mortalitatea la 4 ani – dar nu și la 1 an - a fost mai mică pentru CABG decât pentru PCI (16,4% vs. 20,8%;



RR 0,79; 95% CI 0,76-0,82).<sup>26</sup> Natura observațională a acestor studii nu permite evaluarea modului în care a fost selectat fiecare pacient pentru o anumită metodă de tratament și, în ciuda ajustărilor statistice, prezența unor factori reziduali necunoscuți nu poate fi exclusă. Au fost folosite însă DES de primă generație, care sunt lipsite de avantajele celor de ultimă generație.<sup>121-131,133</sup>

Există o consistență notabilă în privința supraviețuirii superioare conferite de revascularizarea prin CABG față de PCI, în formele severe de boala triconariană.

## 7. REVASCULARIZAREA ÎN SINDROAMELE CORONARIENE FĂRĂ SUPRADENIVELARE DE SEGMENT ST

Sindromul coronarian acut fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI-ACS) este cea mai frecventă formă de manifestare a sindroamelor coronariene acute (SCA), iar mortalitatea și morbiditatea rămân ridicate, asemănătoare pe termen lung cu cele ale pacienților cu sindrom coronarian cu supradenivelare de segment ST (STEMI). Principalele obiective ale coronarografiei și ale revascularizării corespunzătoare sunt înlăturarea simptomelor și îmbunătățirea prognosticului. Calitatea vieții, durata spitalizării și riscurile potențiale asociate tratamentului invaziv și farmacologic trebuie să fie asemenea luate în considerare când stabilim opțiunea terapeutică.

Stratificarea rapidă a riscului este importantă, pentru identificarea pacienților cu risc mare pe termen scurt și lung de deces și evenimente adverse cardiovasculare, la care o strategie invazivă precoce cu tratament medical adjuvant poate reduce acest risc. Pacienții în șoc cardiogen sau după resuscitare ar trebui investigați angiografic imediat (în maximum 2 ore) datorită probabilității înalte de boala coronariană aterosclerotică critică, însă este la fel de importantă identificarea pacienților cu risc scăzut, la care tratamentele invaziv și medical aduc doar mici beneficii și pot cauza evenimente adverse negative. Detalii asupra stratificării riscului, în mod particular asupra interpretării valorilor troponinei se găsesc în ghidul ESC pentru NSTEMI-ACS.<sup>180</sup>

### 7.1 Strategia invazivă precoce vs. strategia conservatoare

O metaanaliză a șapte trialuri randomizate ce au comparat coronarografia de rutină urmată de revascularizare cu o strategie invazivă selectivă, a arătat o reducere a ratelor combinate de mortalitate și infarct miocardic [odds ratio (OR) 0,82; 95% CI 0,72-0,93; P = 0,001].<sup>181</sup> Revascularizarea de rutină a fost asociată

cu un risc de mortalitate precoce și infarct miocardic pe durata spitalizării inițiale; totuși, patru din cele șapte trialuri incluse în această metaanaliză nu sunt contemporane, în special datorită folosirii limitate a stenturilor și a inhibitorilor de receptori de glicoproteină IIb/IIIa. O altă metaanaliză, ce include șapte trialuri, cu o medicație mai actuală, a arătat o reducere semnificativă a riscului de mortalitate de orice cauză (RR = 0,75; 95% CI 0,63-0,90; P <0,001) și infarct miocardic (RR = 0,75; 95% CI 0,63-0,90; P <0,001) cu strategia invazivă precoce față de strategia conservatoare, la doi ani de urmărire, fără o creștere a mortalității și a infarctului miocardic în prima lună.<sup>183</sup>

O altă metaanaliză, ce analizează opt trialuri randomizate, a arătat o scădere semnificativă a incidenței mortalității, infarctului miocardic sau respitalizării pentru SCA (OR = 0,78; 95% CI 0,61-0,98), la 1 an de zile, cu strategia de revascularizare precoce.<sup>183</sup> Beneficiul a fost adus în principal datorită îmbunătățirii prognosticului pacienților cu biomarkeri pozitivi (cu risc înalt). Beneficiul a fost similar la femeile cu biomarkeri pozitivi și la bărbații cu biomarkeri pozitivi. De remarcat că femeile cu biomarkeri negativ au o tendință de evenimente adverse prin abordarea invazivă precoce, ceea ce sugerează că abordarea invazivă precoce ar trebui evitată la femeile cu risc mic și troponină negativă. O metaanaliză mai recentă, bazată pe analiza individuală a datelor pacienților din trei studii ce au comparat strategia invazivă precoce cu strategia conservatoare, a relevat că pacienții la care s-a aplicat strategia invazivă precoce au avut o incidență mai mică a mortalității și a infarctului miocardic pe o perioadă de urmărire de 5 ani (HR = 0,81; 95% CI 0,71-0,93; P = 0,002), diferența cea mai semnificativă înregistrându-se la pacienții cu riscul cel mai înalt.<sup>184</sup> Vârsta, diabetul, istoricul de infarct miocardic, subdenivelarea de segment ST, hiper-

**Tabel 7. Criterii de risc înalt cu indicație de tratament invaziv**

Criterii Primare
1. Scădere sau creștere relevantă a troponinei
2. Modificări în dinamică a segmentului ST sau a undei T (simptomatice sau silențioase)
3. Scor GRACE > 140
Criterii secundare
4. Diabet Zaharat
5. Insuficiență Renală (RFG <60 mL/min/1,73 m <sup>3</sup> )
6. Funcție VS redusă (FEVS <40%)
7. Angină precoce post IM
8. PCI recent
9. CABG în antecedente
10. Scor GRACE intermediar sau înalt ( <a href="http://www.gracescore.org">http://www.gracescore.org</a> )

CABG = bypass aortocoronarian; RFG = rata de filtrare glomerulară; GRACE = Global Registry of Acute Coronary Events; VS = ventriculul stâng; PCI = intervenții coronariene percutane

tensiunea arterială, indicele de masă corporală (<25 kg/m<sup>2</sup> sau >35 kg/m<sup>2</sup>) sau strategia terapeutică au fost identificați ca factori de predicție independenți pentru mortalitate și infarct miocardic pe perioada de urmărire. Toate rezultatele susțin strategia invazivă de rutină, dar în același timp subliniază importanța stratificării riscului în luarea deciziilor terapeutice.

## 7.2 Planificarea coronarografiei și a intervenției de revascularizare

Pacienții la risc înalt (cu angină refractară, insuficiență cardiacă severă, aritmii ventriculare amenințătoare de viață sau instabilitate hemodinamică) nu sunt incluși în general în trialurile randomizate, pentru a nu împiedica anumite tratamente salvatoare de viață care nu sunt incluse în protocolul studiului. În general a fost acceptat că acești pacienți să fie evaluați invaziv de urgență (<2 ore), indiferent de aspectul ECG sau de valoarea biomarkerilor.<sup>180</sup>

În câteva trialuri randomizate, a fost testată strategia bazată pe evaluarea invazivă rapidă (0,5-14 ore de la diagnostic) comparativ cu strategia de revascularizare amânată (între 21-86 ore). Într-o metaanaliză a trei trialuri randomizate recente, coronarografia rapidă urmată de intervenția de revascularizare în prima zi de spitalizare, a fost sigură și superioară în ceea ce privește scăderea riscului de recurență a unui SCA (-41%) și scurtării duratei spitalizării (-28%).<sup>185</sup> Date asemănătoare au fost raportate într-o metaanaliza mai recentă.

Există date în creștere care susțin beneficiile strategiei invazive în primele 24 de ore la pacienții cu profil de risc înalt. Trialul TIMACS (*Timing of Intervention in Patients with Acute Coronary Syndromes*) a evidențiat o scădere importantă (-38%) a incidenței mortalității, infarctului miocardic sau AVC la 6 luni, la pacienții cu risc înalt (scor GRACE >140) cu strategia invazivă precoce (≤24 ore) în comparație cu amânarea procedurii invazive (≥36 de ore).<sup>187</sup> Nu au fost observate diferențe semnificative la pacienții cu profil de risc intermediar sau scăzut (scor GRACE ≤140). De notat că nu au existat evenimente adverse legate de abordarea invazivă precoce. Analiza datelor din trialul ACUITY (*Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy*) relevă ca o întârziere cu mai mult de 24 de ore a procedurii de PCI a fost un factor independent de predicție a mortalității la 30 de zile și la 1 an.<sup>188</sup> Această creștere a ratei de evenimente ischemice a fost mult mai evidentă la pacienții cu risc moderat și înalt [conform scorului de risc TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*)].

În concluzie, planificarea angiografiei și a revascularizării trebuie să fie bazată pe profilul de risc al paci-

entului. Pacienții cu un profil de risc foarte ridicat (așa cum a fost definit mai sus) ar trebui considerați pentru coronarografie de urgență (în mai puțin de 2 ore). La pacienții cu risc ridicat, cu cel puțin un criteriu major de risc, o strategie invazivă precoce în primele 24 de ore pare să fie rezonabilă. La pacienții cu profil de risc scăzut, cu un scor GRACE <140, dar cu cel puțin un criteriu de risc înalt secundar (Tabelul 7), evaluarea invazivă poate fi întârziată fără a crește riscul, dar ar trebui efectuată pe durata aceleiași spitalizări, de preferat în primele 72 de ore de la internare. La alți pacienți cu risc scăzut și fără simptome recurente, se recomandă efectuarea unui test noninvaziv de provocare a ischemiei înainte de externare.

## 7.3 Tipul revascularizării

Nu există trialuri randomizate specifice care să compare PCI cu CABG la pacienții cu NSTEMI. În toate trialurile ce compară o strategie invazivă precoce cu o strategie amânată, sau o strategie invazivă precoce vs

Recomandările pentru evaluarea invazivă și revascularizarea pacienților cu NSTEMI-ACS			
Recomandari	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
Coronarografia de urgență (<2 h) se recomandă la pacienții cu risc ischemic foarte înalt (angină refractară, cu insuficiență cardiacă, șoc cardiogen, aritmii ventriculare majore sau instabilitate hemodinamică)	I	C	
O strategie bazată pe abordarea invazivă precoce (<24 de ore) este recomandată la pacienții cu cel puțin un criteriu de risc înalt, din criteriile de risc primare (Tabelul 7)	I	A	185, 187
O strategie invazivă (<72 de ore după prima prezentare) este indicată la pacienții cu cel puțin un criteriu de risc înalt (Tabelul 7) sau cu simptome recurente	I	A	180
Provocarea ischemiei prin teste non-invazive înainte de abordarea invazivă este recomandată la pacienții cu risc scăzut și fără simptome recurente	I	A	180, 197, 198
Este recomandat ca strategia de revascularizare (PCI pe leziunea responsabilă "ad hoc"/PCI pe mai multe vase/CABG) să fie bazată pe statusul clinic și comorbiditățile pacientului, având în vedere însă și gradul de severitate ex. distribuția și caracteristicile angiografice ale leziunii (ex. scorul SYNTAX) conform protocolului alcătuit de Heart Team	I	C	
Este recomandată folosirea DES de ultimă generație pentru tratamentul leziunilor coronariene semnificative la pacienții cu SCA	I	A	125, 129, 132, 133, 196, 199, 200

NSTEMI-ACS = Sindrom coronarian acut fără superdenivelare de segment ST; SCA = Sindrom Coronarian Acut; CABG = bypass aortocoronarian; DES = stent activ farmacologic (drug-eluting stent); PCI = intervenții coronariene percutane; SYNTAX = SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus.  
<sup>a</sup> Clasă de recomandare.  
<sup>b</sup> Nivel de evidență.

tratament medical maximal, decizia de revascularizare prin PCI sau CABG a fost decizia investigatorului.

La pacienții stabili, alegerea modalității de revascularizare poate fi efectuată la fel ca la pacienții cu boala coronariană aterosclerotică stabilă. La aproximativ 1/3 din pacienți, coronarografia evidențiază afectare uniconariană, ceea ce permite la majoritatea efectuarea pe loc a PCI. Boala coronariană aterosclerotică multivasculară este prezentă în aproximativ 50% din cazuri. În aceste cazuri, decizia este mai complexă și trebuie ales între revascularizarea leziunii incriminate prin PCI în acel moment, PCI pe mai multe vase, CABG, sau revascularizare combinată (hibridă). La pacienții cu boală coronariană aterosclerotică multivasculară ce poate fi revascularizată, distribuția între PCI și CABG este de aproximativ 80% la 20%.<sup>189</sup> Strategia de revascularizare la pacienții cu boală aterosclerotică multivasculară ar trebui decisă de către o echipă multidisciplinară (*Heart Team*), pe baza statusului clinic al pacientului, severității și distribuției bolii coronariene aterosclerotice și a caracteristicilor leziunii. Scorul SYNTAX s-a dovedit a avea o puternică valoare predictivă în ceea ce privește mortalitatea, infarctul miocardic și repetarea revascularizării vasului țintă.<sup>190</sup>

Revascularizarea prin PCI a leziunii țintă este opțiunea aleasă în cele mai multe cazuri de NSTEMI-ACS cu boala multiconariană; totuși, nu există studii prospective care să compare revascularizarea leziunii țintă prin PCI vs. CABG de urgență. La pacienții stabili cu boala multivasculară și un scor SYNTAX mare (>22), în mod particular când nu există o leziune țintă incriminată, ar trebui preferat CABG de urgență. Revascularizarea prin PCI pe mai multe vase a leziunilor semnificative – mai degrabă decât PCI limitat la leziunea incriminată – nu a fost evaluată corespunzător, randomizat. Într-o metaanaliză importantă ca număr de pacienți, ce include 105.866 de pacienți cu NSTEMI-ACS cu afectare multiconariană, revascularizarea prin PCI pe mai multe vase față de PCI pe un singur vas (doar leziunea țintă) a fost asociată cu un succes procedural mai mic, dar cu o mortalitate și morbiditate intraspitalicească similară.<sup>191</sup> Revascularizarea completă efectuată într-o singură procedură nu a dus la scăderea mortalității la 3 ani față de revascularizarea stadializată.<sup>192</sup> Totuși, revascularizarea incompletă tinde să fie însoțită de o rată mai mare de evenimente adverse la 1 an.<sup>193</sup>

Revascularizarea prin CABG este comparată cu PCI într-o analiză pe loturi asemănătoare de pacienți cu afectare multivasculară din cadrul trialului ACUITY.<sup>189</sup> Pacienții tratați prin PCI au avut rate mai mici de AVC, infarct miocardic, sângerare și afectare renală, mortali-

tate similară la 1 lună și la 1 an, dar cu o rată mai mare a revascularizării neplanificate la 1 lună și la 1 an. Totuși, doar 43% dintre pacienții cu CABG au fost analizați și a rezultat o tendință puternică pentru o rată mai ridicată a evenimentelor adverse majore cardiace la 1 an pentru PCI, în comparație cu CABG (25,0% vs. 19,5%; P = 0,05). Aceste rezultate sunt în concordanță cu prognosticul la 1 an și la 5 ani evaluat prin trialul SYNTAX pentru afectare multiconariană, care a inclus într-o proporție de 28,5% pacienți cu SCA, atât în brațul pentru PCI cât și în brațul pentru CABG.<sup>17,157</sup> Totuși, nu a fost raportată o subanaliză a acestor pacienți.

Pentru revascularizarea prin PCI a leziunii incriminate nu este necesară intervenția *Heart Team* în fiecare caz, atunci când pe baze clinice și angiografice, procedura trebuie efectuată în aceeași ședință cu coronarografia. Această situație este întâlnită în cazurile cu ischemie recurentă, instabilitate hemodinamică, edem pulmonar, aritmii ventriculare recurente sau ocluzie completă a vasului cu leziunea incriminată, ce necesită revascularizare de urgență. Pentru toate celelalte scenarii, revascularizarea ar trebui discutată într-o echipă multidisciplinară, având un protocol bazat pe scorul SYNTAX la nivelul fiecărei instituții, cu definierea exactă a criteriilor anatomice și a subseturilor clinice care pot fi tratate pe loc sau transferate pentru CABG. După tratarea leziunii țintă prin PCI, pacienții cu un scor SYNTAX aflat în cele două treimi superioare ar trebui evaluați de către *Heart Team*, în contextual evaluării funcționale a leziunilor restante. În această evaluare sunt incluse și comorbiditățile pacientului și caracteristicile individuale.

### 7.3.1 Intervenția de bypass aortocoronarian

Având în vedere că nu există studii în SCA care să compare intervenția de CABG de urgență cu cea amânată, consensul general este de a aștepta 48-72 de ore la pacienții care au efectuat PCI pe leziunea incriminată și care au leziuni restante severe. Într-o analiză a unei baze de date importante cu pacienți neselectați, internați cu SCA, intervenția de CABG, efectuată precoce, a fost asociată cu o mortalitate intraspitalicească scăzută, chiar și la pacienții cu risc înalt.<sup>194</sup> În registre, analizele ajustate și neajustate nu au identificat o diferență semnificativă de prognostic între pacienții cu intervenție chirurgicală precoce (<48 ore) comparativ cu pacienții la care s-a efectuat intervenția mai tardiv (>48 ore), deși intervenția de CABG a fost întârziată mai frecvent la pacienții cu risc ridicat, ceea ce sugerează că momentul intervenției ar fi cel mai bine stabilit prin analiza clinică a cazului de către echipa multidisciplinară.<sup>195</sup> De aceea, la pacienții îndrumați către

CABG, momentul intervenției trebuie decis pe bază individuală, în funcție de simptome, stabilitate hemodinamică, anatomia coronariană și semnele de ischemie. Când există ischemie recurentă sau continuă, aritmii ventriculare sau instabilitate hemodinamică, intervenția ar trebui efectuată imediat. Pacienții cu leziune semnificativă de TC sau afectare triconariană, incluzând ADA proximală ar trebui să efectueze intervenția chirurgicală în timpul aceleiași spitalizări. În procesul de luare a acestei decizii, este important să se țină cont de riscul de sângerare, în special când a fost administrat un tratament agresiv antiagregant; totuși, administrarea terapiei duble antiagregante plachetare înainte de intervenție ar trebui considerată ca o contraindicație relativă pentru intervenția rapidă de CABG și nu necesită măsuri intraoperatorii specifice de minimalizare a ricolui de sângerare.

### 7.3.2 Intervențiile coronariene percutane

Siguranța și eficacitatea stenturilor active farmacologic (DES) nu au fost testate într-un mod prospectiv într-o populație specifică de pacienți cu NSTEMI-ACS, dar acest subset de pacienți reprezintă aproape 50% dintre pacienții incluși în majoritatea trialurilor cu stenturi și mai ales în cele care includ toți pacienții neselectați. Nu există îngrijorări legate de siguranța folosirii acestor stenturi la pacienții cu NSTEMI-ACS, din moment ce noile generații de DES au avut siguranță și eficacitate superioară, atât la pacienții cu boala coronariană aterosclerotică stabilă, cât și la cei cu STEMI. În acest sens, noile generații de DES sunt preferate stenturilor BMS.<sup>196</sup> Dubla antiagregare plachetară ar trebui menținută timp de 12 luni indiferent de tipul stentului.

## 8. REVASCULARIZAREA ÎN INFARCTUL MIOCARDIC CU SUPRADENIVELARE DE SEGMENT ST

### 8.1 Întârzierea reperfuziei

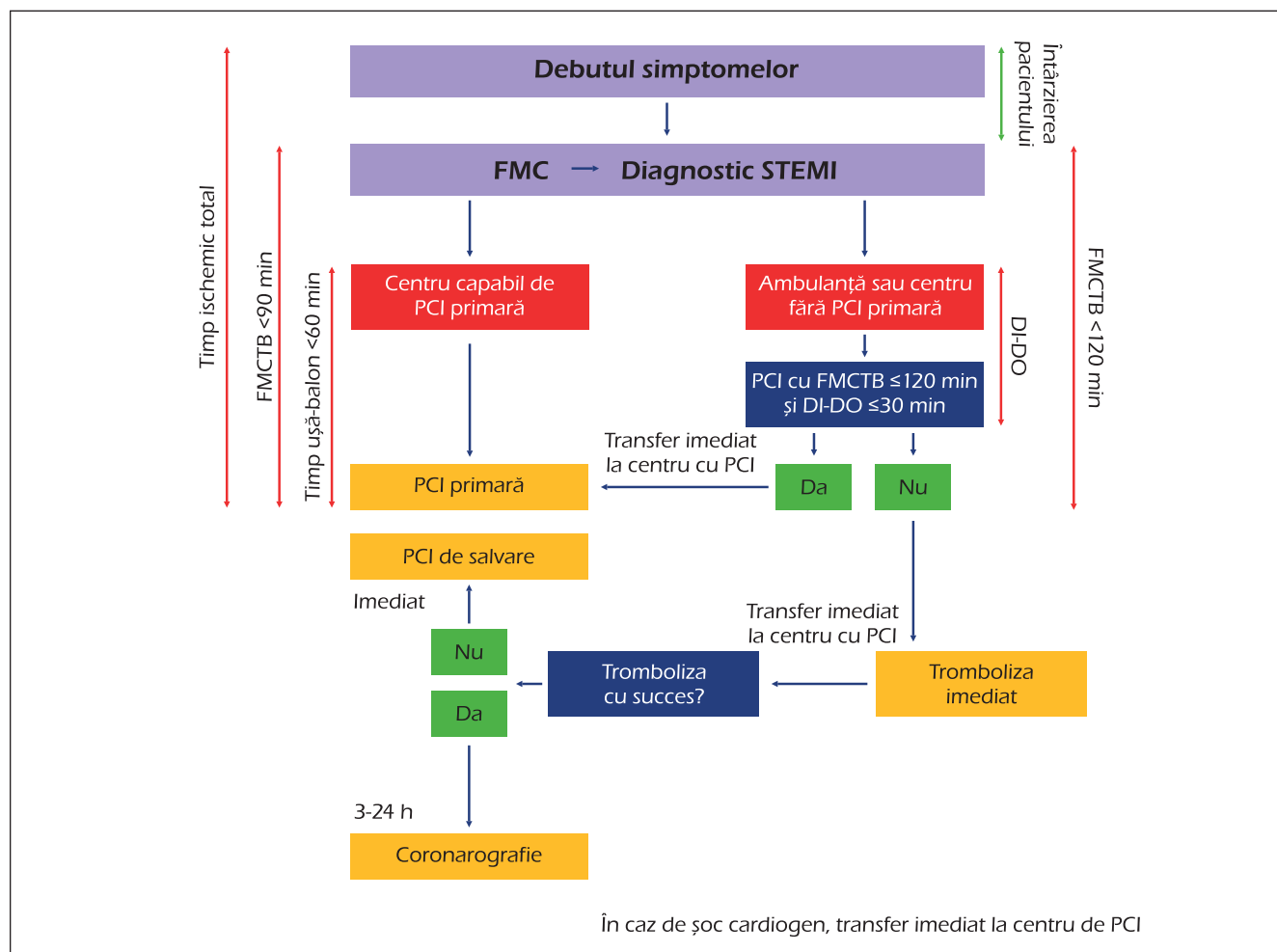
Durata de timp ce trece până la terapiei de reperfuzie este problema cheie în managementul pacienților cu STEMI, din moment ce beneficiul maxim al reperfuziei este în primele 2-3 ore de la debutul simptomelor.<sup>201,202</sup> Timpul de ischemie total, din momentul apariției simptomelor și până la administrarea terapiei de reperfuzie (începerea fibrinolizei sau reperfuzia mecanică prin PCI primar) este probabil cel mai important factor. Scopul este de a asigura tratamentul optim, cu cât mai mică întârziere, pentru a asigura un prognostic cât mai bun (Figura 2).<sup>201</sup> Reducerea timpului “de la primul-contact-medical-până la balon” (FMCTB)- definit ca timpul trecut de la primul contact medical/intrarea

în spital până la momentul intervenției de PCI primar – se bazează pe o coordonare eficientă între primul contact medical sau spitalele de referință, serviciul medical de transport al urgențelor și spitalul ce primește infarctul. Se estimează că în mod current în jur de 66% dintre pacienți ating un timp <120 minute între primul contact medical și momentul intervenției de PCI primar. Timpul de la ușă-la-balon [*door-to-balloon* (DTB)] se aplică la pacienții ce se prezintă la spitalul ce efectuează PCI primar și trebuie să fie <60 min. Timpul de la “intrarea pe ușa-până la-ieșirea pe ușă” [Door-in to door-out time (DI-DO)] este intervalul de performanță ce măsoară timpii și calitatea terapiei de reperfuzie în unitatea spitalicească inițială. Un interval ≤30 minute este asociat cu întârzieri mai mici în reperfuzie (adică un intervalul de timp de la primul contact medical până la intervenția de PCI <120 minute) și o mortalitate intraspitalicească mai mică și ar trebui implementat în unitățile spitalicești ce nu efectuează PCI ca o măsură de calitate.<sup>204,205</sup>

### 8.2 Selecția strategiei de reperfuzie

PCI primară este definită ca intervenție coronariană percutană pentru STEMI, fără fibrinoliză prealabilă. Aceasta a luat locul fibrinolizei ca strategie de reperfuzie preferată la pacienții cu STEMI, cu condiția ca să poată fi realizată într-un timp util în centre de PCI cu volum mare și cu operatori experimentați și activitate în laboratorul de cateterism 24 de ore pe zi, 7 zile pe săptămână.<sup>201,206-209</sup> În condițiile în care PCI primară nu poate fi realizată într-un timp util, trebuie luată în considerare fibrinoliza, în special dacă aceasta poate fi administrată în pre-spital (ex. în ambulanță)<sup>210-212</sup> și în primele 120 minute după instalarea simptomatologiei (Figura 2).<sup>213-215</sup> Aceasta trebuie urmată de transferul la centre capabile de PCI pentru angiografie coronariană de rutină la toți pacienții și PCI de salvare în cazul fibrinolizei ineficiente.

În cursul decadelor trecute, PCI primară a fost stabilită drept terapie de reperfuzie dominantă în Europa, indiferent dacă pacienții se prezintă devreme sau dacă distanța până la spitalul capabil de PCI primară e mare.<sup>202,203,216,217</sup> Patru țări ale Uniunii Europene au documentat implementarea completă a PCI primară ca strategie de reperfuzie preferată, incluzând țări în care transportul poate fi dificil.<sup>218</sup> În majoritatea celorlalte țări europene, fibrinoliza pentru STEMI devine o terapie rară; de exemplu 6% din cazuri în Marea Britanie, 7% în Polonia și 8% în Franța.<sup>218</sup> Este interesant de menționat că, inclusiv în țările cu o zonă arondată extinsă, precum Danemarca – cu un singur centru de PCI primară la 1.4 milioane locuitori și distanțe de



**Figura 2.** Managementul pacientului cu STEMI în mediul pre și intraspitalicesc și strategiile de reperfuție în primele 12 ore de la primul contact medical cu intervalele de timp ideale pentru intervenție.

transport corespunzătoare mari – rata caz-fatalitate a STEMI este printre cele mai reduse înregistrate în Europa, cu o mortalitate intraspitalicească de numai 3%. Diagnosticul inițial al STEMI este operațional și bazat pe determinări ECG cu o valoare predictivă de 85%.<sup>205</sup> Prin urmare, alarmarea falsă a laboratorului de cateterism poate avea loc în 15-30% din cazuri,<sup>216</sup> în care PCI poate fi anulată, dar în care fibrinoliza reprezintă un risc. În fiecare caz, există costuri și unele riscuri inerente asociate cu procedura sau tratamentul.

PCI primară pentru reperfuția miocardică în STEMI: indicații și logistică

### 8.3 Intervenția coronariană percutană primară

Aspectele cheie pentru optimizarea și ghidarea PCI primare sunt sumarizate mai jos:

- Artera asociată infarctului trebuie tratată sistematic pe parcursul intervenției inițiale. Dovezile care susțin intervenția imediată (preventivă) în leziunile neasociate cu infarctul sunt dubitabile.<sup>233</sup> Pe de

altă parte, pacienții cu leziuni coronariene extinse la vase diferite de artera asociată infarctului, au un succes mai mic la reperfuție și un pronostic nefavorabil după PCI primară.<sup>188</sup> PCI etapizat la pacienții cu boală multivasculară și fără afectare hemodinamică reprezintă un predictor independent de supraviețuire, iar evenimentele ischemice au fost mai frecvent observate la revascularizarea directă față de cea etapizată la pacienții cu STEMI și boală multivasculară.<sup>234-236</sup> În trilateralul randomizat recent, PRAMI (*Preventive Angioplasty in Acute Myocardial Infarction*) (n = 465), PCI preventivă pe arterele coronare neasociate infarctului cu stenoză ≥50%, comparată cu PCI limitată la artera cu infarct, a fost asociată cu un risc redus al decesului, infarctului miocardic sau anginei refractare (HR la grupul cu PCI preventivă 0,35; 95% CI 0,21-0,58; P <0,001). HR pentru infarctul miocardic non-fatal a fost de 0,32 (95% CI 0,13-0,75). Rămâne de stabilit cum pot clinicienii identifica leziunile care

Ghidul ESC/EACTS 2014 de revascularizare miocardică

Recomandari	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
<b>Indicația</b>			
Terapia de reperfuzie este indicată la toți pacienții cu debut al simptomelor <12 ore și supradenivelare persistentă de segment ST sau (presupus) BRS major nou apărut	I	A	207-209
PCI primară este terapia de reperfuzie preferată în comparație cu tromboliza, dacă este efectuată de către o echipă experimentată și într-un interval de timp adecvat	I	A	219, 220
La pacienții cu debut al simptomelor >12 ore, PCI este indicată în prezența ischemiei continue, aritmiilor majore sau dacă pacientul prezintă durere, iar modificările ECG sunt în dinamică	I	C	
PCI primară este indicată la toți pacienții cu insuficiență cardiacă acută sau șoc cardiogen, datorită STEMI, indiferent de durata de la debutul simptomelor	I	B	221
Terapia de reperfuzie prin PCI primară ar trebui considerată la pacienții cu prezentare tardivă (12-48h) după debutul simptomelor	Ila	B	222-224
<b>Logistica</b>			
Se recomandă ca managementul pacienților cu STEMI în prespital să fie bazat pe o rețea regională concepută pentru a efectua terapia de reperfuzie în cel mai scurt și eficient timp și să ofere posibilitatea de a efectua PCI primară la cât mai mulți pacienți	I	B	225, 226
Se recomandă ca toate serviciile medicale de transport urgențe, departamentele de urgență, unitățile de terapie intensivă coronarieni și laboratoarele de cateterism să aibă un protocol actualizat de management al pacienților cu STEMI, preferabil împartit pe rețele geografice	I	C	
Se recomandă ca centrul de PCI primară să asigure un serviciu continuu 24 ore/7 zile și să asigure efectuarea PCI primară cât mai rapid, cel mai târziu în maxim 60 de minute de la sosirea în spital.	I	B	227-229
Pacienții transferați la centrul capabil de PCI ar trebui să fie transferați direct în departamentul de cateterism, fără a mai fi opriți în departamentul de urgență al centrului respectiv.	Ila	B	230-232
<small>BMS = stent metallic simplu; CABG = bypass aortocoronarian DES= stent activ farmacologic; PCI = intervenție coronariană percutană; STEMI = infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST  <sup>a</sup> Clasă de recomandare.  <sup>b</sup> Nivel de evidență.  <sup>c</sup> Referințe.</small>			

trebuie revascularizate, în afară de leziunea responsabilă și dacă revascularizarea completă trebuie realizată într-o singură procedură sau în mai multe proceduri. În prezent, PCI multivasculară în timpul STEMI trebuie luată în considerare la pacienții cu șoc cardiogen în prezența stenozelor critice multiple sau a leziunilor instabile (semne angiografice de tromb posibil sau de ruptură a plăcii) și dacă există ischemie persistentă după PCI presupusei leziuni responsabile.

- Abordul radial trebuie să fie metoda de acces preferată, întrucât s-a demonstrat a reduce incidența evenimentelor de tip sângerare acută – în special în SCA - și a fost asociată cu mortalitate redusă în grupul de pacienți cu STEMI care au fost înrolați în trialul ce a comparat accesul radial vs. femural pentru intervenția coronariană (RIVAL).<sup>237-239</sup> Cu toate acestea, beneficiul accesului radial față de cel femural depinde de experiența operatorilor în tehnica radială.<sup>240</sup>
- Stentarea trebuie preferată mai degrabă decât angioplastia cu balon în cadrul PCI primare,<sup>241,242</sup> întrucât aceasta reduce riscul de ocluzie abruptă, reinfarctizare și revascularizare repetată. Deși generația veche DES nu a fost asociată cu un risc crescut de mortalitate, infarct miocardic sau tromboză intrastent la urmărirea pe termen lung,<sup>243</sup> au existat îngrijorări cu privire la riscul crescut de tromboze foarte tardive de stent, datorate vindecării arteriale întârziate în stenturilor implantate la nivelul leziunilor cu nucleu necrotic extins.<sup>244,245</sup> Dovezi mai recente, au demonstrat, superioritatea noii generații de stenturi cu everolimus în reducerea evenimentelor acute majore vasculare la pacienții cu STEMI, față de generația mai veche de stenturi cu sirolimus.<sup>246</sup> Două trialuri dedicate au comparat direct noile generații DES cu BMS la pacienții cu STEMI și PCI primară. Trialul EXAMINATION ce a comparat stenturile cu everolimus cu BMS în infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST la 1504 pacienți nu a raportat nici o diferență semnificativă pentru obiectivul primar de deces de orice cauză, reinfarctizare sau revascularizare, la pacienții tratați cu stenturi cu everolimus, în comparație cu cei cu BMS (11,9% vs. 14,2%, respectiv diferență de 2,3%; CI 5,8-1,1%; P = 0,19) la 1 an.<sup>247</sup> Cu toate acestea, stenturile cu everolimus au fost asociate cu un risc mai scăzut de repetare a revascularizării leziunii țintă (2,1% vs. 5,0%; P = 0,0003) și tromboză intrastent demonstrată (0,5% vs. 1,9%; P = 0,02). Trialul COMFORTABLE AMI (*Comparison of Biolimus Eluted From an Erodible Stent Coating With Bare-Metal Stents in Acute ST-Elevation Myocardial Infarction*) ce a examinat pacienți selecți fie pentru BMS, fie pentru DES cu biolimus, a raportat că ultimele au o incidență mai scăzută a obiectivului primar compus din moarte cardiacă, infarct miocardic pe vase țintă și repetarea revascularizării pe leziunile țintă (4,3% vs. 8,7%; HR 0,49; CI 0,3-0,8; P = 0,004), precum și a infarctului

miocardic pe vasul țintă (0,5% vs. 2,7%; HR 0,2; 95% CI 0,06-0,69; P = 0,01), precum și o tendință de risc mai mic de tromboză intrastent definită (0,9% vs. 2,1%; HR 0,42; 95% CI 0,15-1,19; P = 0,10).<sup>248</sup> Rezultatele s-au menținut pe parcursul a 2 ani de urmărire și o analiză reunită a ambelor trialuri a confirmat scăderea riscului de tromboză intrastent și reinfarctizare la DES comparativ cu BMS.<sup>249</sup> Per ansamblu, aceste rezultate sugerează că DES de nouă generație sunt mai eficiente și potențial mai sigure decât BMS în cadrul PCI primară în STEMI.

- Aspirația trombului a fost propusă ca metoda adjuvantă în cursul PCI primară pentru îmbunătățirea suplimentară a reperfuziei epicardice și miocardice prin prevenția embolizării distale a materialului trombotic și detritusului din placă. Studii clinice randomizate individuale și metaanalize au sugerat faptul că trombaspirația manuală în timpul PCI primare poate fi benefică pentru îmbunătățirea reperfuziei epicardice și miocardice și reducerea ratei de evenimente cardiace adverse majore incluzând mortalitatea.<sup>250-255</sup> În cel mai extins trial randomizat recent cu privire la acest subiect, în studiul TASTE (*Thrombus Aspiration during PCI in Acute Myocardial Infarction*) (7244 pacienți), endpointul primar al tuturor cauzelor de mortalitate a fost de 2,8% în grupul cu trombaspirație și 3,0% în grupul doar cu PCI (HR 0,94; 95% CI 0,72-1,22; P = 0,63) la 30 zile.<sup>256</sup> Totuși, evenimentele au fost evaluate prin urmărire pe termen scurt și, pe de alta parte, a existat o tendință de reducere a unor evenimente neevaluate inițial, cum ar fi tromboza intrastent (0,2% vs. 0,5%, respectiv; HR 0,47; 95% IC 0,20-1,02; P = 0,06) și reinfarctizarea (0,5% vs. 0,9%, respectiv; HR 0,61; 95% IC 0,34-1,07; P = 0,06) în favoarea trombaspirației. Împreună, aceste rezultate sugerează că utilizarea de rutină a aspirației trombului nu este necesară, dar utilizarea selectată poate fi utilă pentru îmbunătățirea fluxului TIMI coronarian la sfârșitul procedurii sau prevenirea trombozei intrastent. Nu a fost demonstrat un beneficiu clinic a trombectomiei reolitice de rutină în PCI primară.<sup>255,257-259</sup>
- Pre- și postcondiționarea pot fi recomandate în practica clinică doar după realizarea unor studii randomizate. Pre-condiționarea ischemică la distanță a generat puțin entuziasm.<sup>260</sup> Administrarea precoce de metoprolol înainte de PCI la pacienții cu STEMI cu clasă Killip II sau mai puțin a arătat

Recomandări	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
<b>Strategie</b>			
PCI primară ar trebui să se limiteze doar la leziunea responsabilă de eveniment cu excepția pacienților în șoc cardiogen și ischemie persistentă după PCI asupra leziunii presupusă inițial a fi responsabilă	Ila	B	234, 264-266
Revascularizarea stadiată a leziunilor neresponsive de evenimentul acut la pacienții cu STEMI ce au și afectare multicoronariană se va face în funcție de simptomatologie și ischemie în următoarele zile sau săptămâni după PCI primară	Ila	B	235
Revascularizarea leziunilor critice dar neresponsive de evenimentul acut în timpul procedurii de PCI primară a leziunii țintă, se poate lua în considerare în cazuri selecționate	IIb	B	267
La pacienții cu ischemie continuă la care nu se poate efectua PCI la nivelul vasului incriminat, trebuie luată în considerare intervenția de CABG	Ila	C	
<b>Tehnica</b>			
Este recomandată stentarea (în detrimentul angioplastiei cu balon) pentru PCI primară.	I	A	241,242
Este recomandată folosirea stenturilor DES de ultimă generație în detrimentul stenturilor BMS în PCI primară	I	A	128,247, 248, 268, 269
Abordul radial este preferat celui femural dacă este folosit de un operator experimentat în acest tip de abord	Ila	A	237, 238,270
Aspirarea trombului poate fi aplicată în anumite cazuri selecționate	IIb	A	250, 256,259
PCI primară pentru reperfuzia miocardică în STEMI aspecte procedurale (tehnică și strategie)			

o reducere a dimensiunii infarctului, cu o tendință de reducere a evenimentelor ischemice.<sup>261</sup> Trialurile ce au evaluat utilizarea agenților antitrombotici și vasodilatatori au fost dezamăgitoare.

- Subexpandarea și subdimensionarea stentului ar trebui evitate.<sup>262</sup> Încărcătura trombotică masivă și folosirea presiunii scăzută la implantarea stentului pentru evitarea embolizării distale reprezintă factori majori ce contribuie la malapозиționarea stentului la pacienții cu STEMI. Stenturile auto-expandabile și stenturile acoperite cu microplase ultra subțiri au arătat rezultate preliminare favorabile în termeni de endpointuri surrogat.<sup>263</sup> Cu toate acestea, sunt necesare studii clinice pe scară largă înainte ca aceste dispozitive să poată fi recomandate.

#### 8.4 Fibrinoliza

În ciuda frecvențelor contraindicații, a eficacității limitate în inducerea reperfuziei și a riscului crescut de sângerare, terapia fibrinolitica – preferabil administrată ca tratament pre-spitalicesc – rămâne o terapie adju-

vantă a revascularizării mecanice dacă cea din urmă nu poate fi realizată la timp.<sup>207,208</sup> Beneficiul crescut al PCI primare față de fibrinoliza administrată la timp este diminuat atunci când întârzierea PCI depășește 120 minute, depinzând de vârsta pacientului, durata simptomelor și localizarea infarctului. Fibrinoliza este prezentată în detaliu în Ghidul ESC pentru STEMI.<sup>201</sup>

Fibrinoliza pre-spital a fost comparată cu PCI primară la pacienții cu prezentare precoce în studiul STREAM<sup>215</sup> (*Strategic Reperfusion Early After Myocardial infarction*) La pacienții cu STEMI precoce (debut <3 ore) care nu au putut beneficia de PCI primară în primele 60 minute după primul contact medical, fibrinoliza pre-spital (redușă la jumătate de doză la pacienții >75 ani) cu angiografie coronariană la timp (6-24 ore la pacienții stabili) și PCI de salvare pentru fibrinolizele eșuate a fost la fel de eficient ca PCI primară în reducerea endpointului primar, a decesului de orice cauză, șocului, insuficienței cardiace congestive, sau reinfarctizării până la 30 zile (12,4% vs. 14,3%, respectiv; RR 0,86; 95% CI 0,68-1,09; P = 0,21). Cu toate acestea, s-a înregistrat o creștere semnificativă a sângerărilor intracraniene (1,0% vs. 0,2%; P = 0,04), în special la pacienții >75 ani cu fibrinoliză. Timpul median până la reperfuzie a fost de 100 minute la grupul de fibrinoliză și 178 minute la grupul de PCI primară, adică cu o oră mai puțin în medie decât timpul din trialul danez în infarctul miocardic acut (DANAMI), care a stabilit superioritatea transferului pentru PCI față de fibrinoliza pe loc în spital.<sup>219</sup> Având în vedere lipsa eficacității superioare și rata crescută de hemoragii intracerebrale ale fibrinolizei, accentul trebuie să rămână asupra PCI efectuată în timp util în rețelele STEMI ca tratament preferat pentru STEMI. PCI facilitat, definit ca utilizarea de rutină a fibrinolizei în doză redusă sau normală combinat cu inhibitori GP IIb/IIIa sau alți agenți antiplachetari urmată de angiografie coronariană, nu a arătat nici un avantaj semnificativ față de PCI primară izolată.<sup>271</sup>

### 8.5 Intervenția coronară percutană secundară

Câteva trialuri randomizate și metaanalize au arătat că angiografia precoce, de rutină, post tromboliză, cu PCI ulterior (dacă e necesar), reduce ratele de reinfarctizare și ischemia recurentă, comparativ cu strategia de „așteptare vigilentă”, în care angiografia și revascularizarea au fost indicate doar pacienților cu ischemie spontană sau indusă severă sau disfuncție de VS.<sup>272-281</sup> Beneficiile PCI precoce după tromboliză, de rutină, au fost observate în absența unui risc crescut de evenimente adverse (accident vascular cerebral ischemic sau sângerare majoră). Pe baza datelor din cele mai recente patru trialuri, din care toate au avut o mediană

Management și revascularizare după fibrinoliză			
Recomandări	Clasă <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
Transferul la un centru capabil de PCI este indicat pentru toți pacienții în primele 24 ore după fibrinoliză.	I	A	215, 272-274, 283
Angiografia coronariană cu scop de revascularizare a arterei asociate infarctului este indicată după fibrinoliză cu succes în primele 24 ore.	I	A	215,273, 274,282, 284
Angiografia de urgență cu scopul de revascularizare este indicată în șocul cardiogen sau insuficiența cardiacă acută severă după fibrinoliză.	I	B	283
PCI de salvare în urgență este indicat când fibrinoliza a eșuat (scădere a segmentului ST <50% sau durere persistentă la 60 minute)	I	A	273,282, 284
PCI de urgență este indicat în cazul ischemiei recurente, instabilității hemodinamice și aritmiilor ventriculare amenințătoare de viață sau dovada reocluziei după fibrinoliză inițială cu succes.	I	A	282, 284
Perioada optimă pentru angiografie la pacienții stabili după fibrinoliză cu succes: 3-24 ore.	IIa	A	278

PCI = intervenție coronariană percutană  
<sup>a</sup> Clasă de recomandare  
<sup>b</sup> Nivel de evidență  
<sup>c</sup> Referințe

de întârziere între startul trombolizei și angiografie de 2-6 ore, este recomandat un interval de timp de 2-24 ore după fibrinoliza eficientă.<sup>215,272-274</sup> În cazul eșecului fibrinolizei sau dacă există dovezi ale reocluziei sau reinfarctizării cu recurența supradenivelării de segment ST, pacientul trebuie să urmeze angiografie coronariană imediată și PCI de salvare.<sup>282</sup>

Pacienții ce se prezintă între 12 și 48 ore după debutul simptomelor, chiar dacă nu prezintă durere și sunt hemodinamic stabili, pot încă beneficia de angiografie coronariană precoce și posibil PCI.<sup>223,224</sup> La pacienții prezentați după câteva zile de la evenimentul acut cu infarct miocardic complet, doar acei cu angină recurentă sau ischemie reziduală documentată și viabilitate dovedită prin imagistică non-invazivă a unui teritoriu miocardic întins, pot fi avuți în vedere pentru revascularizare când artera infarctată este ocluzionată. PCI tardiv sistematic al unei artere ocluzionate asociată infarctului după infarct miocardic la pacienții stabili nu are nici un beneficiu suplimentar dovedit față de terapia medicală.<sup>115</sup>

### 8.6 Bypass-ul aortocoronarian

Intervenția de CABG poate fi indicată la pacienții cu STEMI cu anatomie care nu poate fi abordată prin PCI, dar la care artera încriminată este patentă, deoarece patența acestei artere asigură timpul pentru transferul către intervenția chirurgicală și arată că o zonă miocar-



dică întinsă este în pericol. CABG trebuie luat în considerare la pacienții cu șoc cardiogen dacă anatomia coronariană nu este potrivită pentru PCI<sup>221</sup> și la pacienții la care se intervine pentru complicații mecanice.<sup>285</sup>

Intervenția de CABG este rar folosită și beneficiile acesteia sunt incerte la pacienții cu STEMI cu PCI eșuată, ocluzie coronariană care nu a putut fi rezolvată prin PCI și în prezența simptomelor refractare după PCI, atât timp cât în cele mai multe cazuri timpul de implementare a reperfuziei chirurgicale va fi lung și riscurile asociate chirurgiei sunt crescute în această situație.<sup>286</sup>

Când este posibil, în absența durerii persistente sau a deteriorării hemodinamice, o perioadă de așteptare de 3-7 zile pare a fi cel mai bun compromis.<sup>286</sup> Pacienții cu boală multivasculară, la care se efectuează PCI primară sau secundară (post-fibrinoliză) pe artera incriminată, necesită stratificarea riscului și, ulterior, revascularizare etapizată prin PCI sau chirurgie conform deciziei luate de *Heart Team*.

## 9. REVASCULARIZAREA LA PACIENȚII CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ ȘI ȘOC CARDIOGEN

### 9.1 Insuficiența cardiacă cronică

Boala coronariană rămâne cea mai întâlnită cauză a insuficienței cardiace; pacienții cu deprimarea funcției VS rămân cu risc de moarte subită cardiacă cu sau fără revascularizare și indicația pentru terapie profilactică cu defibrilator cardiac implantabil trebuie întotdeauna analizată.<sup>287</sup>

#### 9.1.1 Revascularizarea

Revascularizarea cu CABG sau PCI este indicată pentru ameliorarea simptomatică a anginei pectorale la pacienții cu insuficiență cardiacă. Importanța prognostică a revascularizării chirurgicale la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică a fost recent studiată în trialul STICH,112 cu scopul de a compara eficacitatea terapiei medicale inițiale cu cea de revascularizare prin CABG plus terapie medicală într-un lot de 1212 pacienți cu BCI și difuncție de VS (FE ≤35%). Pacienții cu stenoză semnificativă a TC sau ICC clasa III sau IV au fost excluși. Mulți pacienți au avut stenoze bicoronariene (31%) sau tricornariene (60%) și 68% au avut stenoză de ADA în segmentul proximal. Deși obiectivul primar privind mortalitatea de orice cauză nu a fost semnificativ redus prin CABG (HR cu CABG 0,86; 95% CI 0,72-1,04; P = 0,12), în analiza pe baza intenției de tratament, acesta a ameliorat unele obiective secundare prespecificate, cum ar fi mortalitatea de cauză cardiovasculară (HR 0,81; 95% CI 0,66-1,00; P = 0,05)

și combinația mortalitatea de orice cauză sau spitalizarea pentru insuficiență cardiacă (HR 0,84; 95% CI 0,71 – 0,98; P = 0,03).

Între pacienții randomizați pentru tratament medical, 17% au efectuat CABG și 6% PCI. Analiza pe baza tratamentului efectiv aplicat a comparat rezultatele a 582 de pacienți tratați cu terapie medicală pe parcursul primului an după randomizare cu cele a 620 pacienți care au urmat CABG – consecință a randomizării sau a încrucișării - a raportat o mortalitate de orice cauză redusă semnificativ în favoarea CABG (HR 0,7; 95% CI 0,58-0,84; P <0,001).<sup>112</sup> Aceste rezultate au fost confirmate într-o cohortă observațională cu perechi potrivite de pacienți similari cu urmărire pe termen lung de peste 10 ani.<sup>288</sup> Alegerea între CABG și PCI trebuie să fie făcută de *Heart Team* după evaluarea atentă a statusului clinic și anatomiei coronariene ale pacienților, incluzând scorul SYNTAX, comorbiditățile și posibilitatea de revascularizare completă. De asemenea este nevoie opinia unui specialist în insuficiență cardiacă.

#### 9.1.2 Viabilitatea miocardică și revascularizarea

Raportul risc-beneficiu în privința revascularizării la pacienții fără angină/ischemie sau miocard viabil rămâne neclar. Într-un studiu observațional în care s-au utilizat tehnici imagistice (PET de efort-repaus cu Rb-82/F-18 florodezoxiglucuză) efectuat pe 648 de pacienți cu FEVS de 31%±12%, s-a constatat că miocardul hibernant, miocardul ischemic și fibroza miocardică s-au asociat cu mortalitatea globală (P=0,0015; P=0,0038 și P=0,0010, respectiv). S-a observat o relație între tratament și miocardul hibernant, adică revascularizarea precoce în cazul miocardului hibernant, comparată cu terapia medicamentoasă, s-a asociat cu o creștere a supraviețuirii, în special când viabilitatea se evidențiază în peste 10% din miocard.<sup>289,290</sup> Substudiul de viabilitate al studiului STICH a identificat miocard viabil la 487 din 601 pacienți (81%) și miocard neviabil la 114 (19%).<sup>289</sup> Dintre pacienții fără miocard viabil, 60 au fost repartizați pentru CABG și 54 pentru terapie medicamentoasă, din 487 pacienți cu miocard viabil, 244 au fost desemnați pentru CABG și 243 pentru terapie medicamentoasă. Diferențele dintre caracteristicile de bază, între pacienții care au efectuat și cei care nu au efectuat teste de viabilitate miocardică, indică posibile erori de selecție provocate de factori clinici. Viabilitatea a fost în mod arbitrar definită folosind diferite valori limită pentru diferite tipuri de teste folosite. Prin analiză univariată, s-a observat o asociere semnificativă între viabilitatea miocardică și supraviețuire; totuși, această asociere a fost ne semnificativă prin analiză multivariată care a inclus și alte variabile de prognostic.

Probabil că alte variabile, ca volumele VS sau FEVS sunt determinate de mărimea miocardului viabil. Lipsa de corelație dintre viabilitatea miocardică și beneficiul dat de CABG în acest studiu indică faptul că evaluarea viabilității miocardice nu ar trebui să fie singurul factor în selecția celei mai bune terapii la acești pacienți.

### 9.1.3 Reconstrucția ventriculară

Scopul reconstrucției ventriculare chirurgicale (RVC) este să îndepărteze țesutul cicatriceal din peretele VS printr-o plastie endoventriculară cu petec, astfel restaurând volumul fiziologic și să redea forma eliptică față de cea sferică, patologică. Decizia de a adauga RVC la CABG ar trebui bazată pe o evaluare atentă a simptomelor (simptomele de insuficiență cardiacă ar trebui să prevaleze anginei), măsurarea volumelor VS, aprecierea extinderii transmurale a țesutului cicatriceal miocardic și ar trebui realizată numai în centre cu înaltă experiență chirurgicală. Trialul STICH nu a reușit să arate vreo diferență a obiectivului primar (decesul de orice cauză și spitalizările de cauză cardiacă) între CABG și procedura combinată (CABG și RVC). Reducerea volumului telesistolic indexat în STICH - mai mic decât în studiile precedente care au abordat aneurismele de mari dimensiuni - ar putea explica rezultatele neconcludente, așa încât valoarea RVC judicios efectuat

ar putea fi subestimată.<sup>291,292</sup> Analizele de subgrup din studiul STICH sugerează că pacienții cu VS mai puțin dilatați și o FEVS mai bună pot să aibă un beneficiu după RVC, în timp ce la pacienții cu VS dilatați și FEVS mai mică rezultatele sunt mai proaste după RVC.<sup>293</sup> În studiul STICH, un volum telesistolic indexat al VS (LVESVI) postoperator de 70 mL/m<sup>2</sup> sau mai mic, după CABG și RVC a condus la creșterea supraviețuirii comparativ cu pacienții la care s-a efectuat doar CABG. Într-un alt studiu, la pacienții tratați prin CABG și RVC, un LVESVI postoperator <60 mL/m<sup>2</sup> s-a asociat cu creșterea supraviețuirii, comparativ cu un LVESVI ≥60 mL/m<sup>2</sup>.<sup>294</sup> La unii pacienți cu aneurisme mari, care ar fi fost excluși din studiul STICH (din cauza insuficienței cardiace acute, a suportului inotrop sau nerespectării altor criterii de includere), RVC a arătat evoluții favorabile, totuși în absența altui comparator.<sup>295</sup>

### 9.2 Șocul cardiogen

Infarctul miocardic acut este responsabil de aproximativ 75% din toți pacienții cu șoc cardiogen, iar incidența a rămas oarecum constantă de mulți ani, la 6-8%.<sup>296-298</sup> Șocul cardiogen secundar IMA este cauzat de insuficiența VS în 80% din cazuri. Complicațiile mecanice, cum ar fi ruptura de mușchi papilar cu regurgitare mitrală severă (6,9%), defectul septal ventricular (3,9%), sau ruptura de perete liber (1,4%) sunt alte cauze precipitante. Deoarece revascularizarea este axul principal de tratament la pacienții cu șoc cardiogen secundar SCA, în aceste situații se indică coronarografia de urgență. Triajul general și tratamentul acestor pacienți complecși este prezentat în Figura 3.

#### 9.2.1 Revascularizarea

Studiul SHOCK (*Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock*) a demonstrat că, la pacienții cu șoc cardiogen secundar infarctului miocardic acut, revascularizarea de urgență prin PCI sau CABG a îmbunătățit supraviețuirea pe termen lung, atunci când a fost comparată cu terapia medicamentoasă inițială maximală. Mortalitatea totală la 6 luni a fost mai mică în grupul desemnat pentru revascularizare decât în grupul desemnat terapiei medicamentoase (50,3% vs. 63,1%, respectiv; RR 0,80; 95% CI 0,65-0,98; P=0,03).<sup>221</sup> Analiza de subgrup a demonstrat că singura variabilă corelată semnificativ cu tratamentul, atât la 30 de zile cât și la 6 luni a fost vârsta, cu un efect minim sau chiar absent asupra mortalității al tratamentului în-vaziv la pacienții vârstnici (>75 ani); totuși, aceste date nu au fost coroborate în cadrul registrului din studiul SHOCK, în care modelul ajustat covariabilei (vârsta) a sugerat o mortalitate scăzută printre pacienții vârstnici

Recomandările de revascularizare la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică și disfuncție sistolică de VS (FEVS ≤35%)			
Recomandări	Calsa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
CABG este recomandat la pacienții cu stenoză semnificativă de TC sau echivalent, cu stenoză proximală de ADA și ACx	I	C	-
CABG este recomandată la pacienții cu stenoză semnificativă de ADA sau afectare multivasculară pentru a reduce decesul și internările de cauză cardiacă	I	B	112, 288
Rezecția aneurismului de VS în timpul CABG ar trebui luată în considerare la pacienții cu aneurisme mari, dacă există risc de ruptură, formare de tromb masiv sau aneurismul este focarul de aritmii	Ila	C	
Revascularizarea miocardică ar trebui luată în considerare în prezența miocardului viabil	Ila	B	55
CABG plus RVC poate fi luat în considerare la pacienții cu teritoriu ADA cicatrizat în special dacă LVESVI postoperator <70 mL/m <sup>2</sup> poate fi în mod predictibil atins	Ilb	B	291-295
PCI poate fi luat în considerare dacă anatomia este abordabilă, în prezența miocardului viabil, dar fără indicație chirurgicală	Ilb	C	

CABG=bypass aortocoronarian; TC=trunchi comun; ADA=artera descendentă anterioară; ACx=artera circumflexă; LVESVI= volumul telesistolic indexat al ventriculului stâng; PCI= intervenție coronariană percutană; RVC=remodelare ventriculară chirurgicală

<sup>a</sup> Clasă de recomandare  
<sup>b</sup> Nivel de evidență  
<sup>c</sup> Referințe

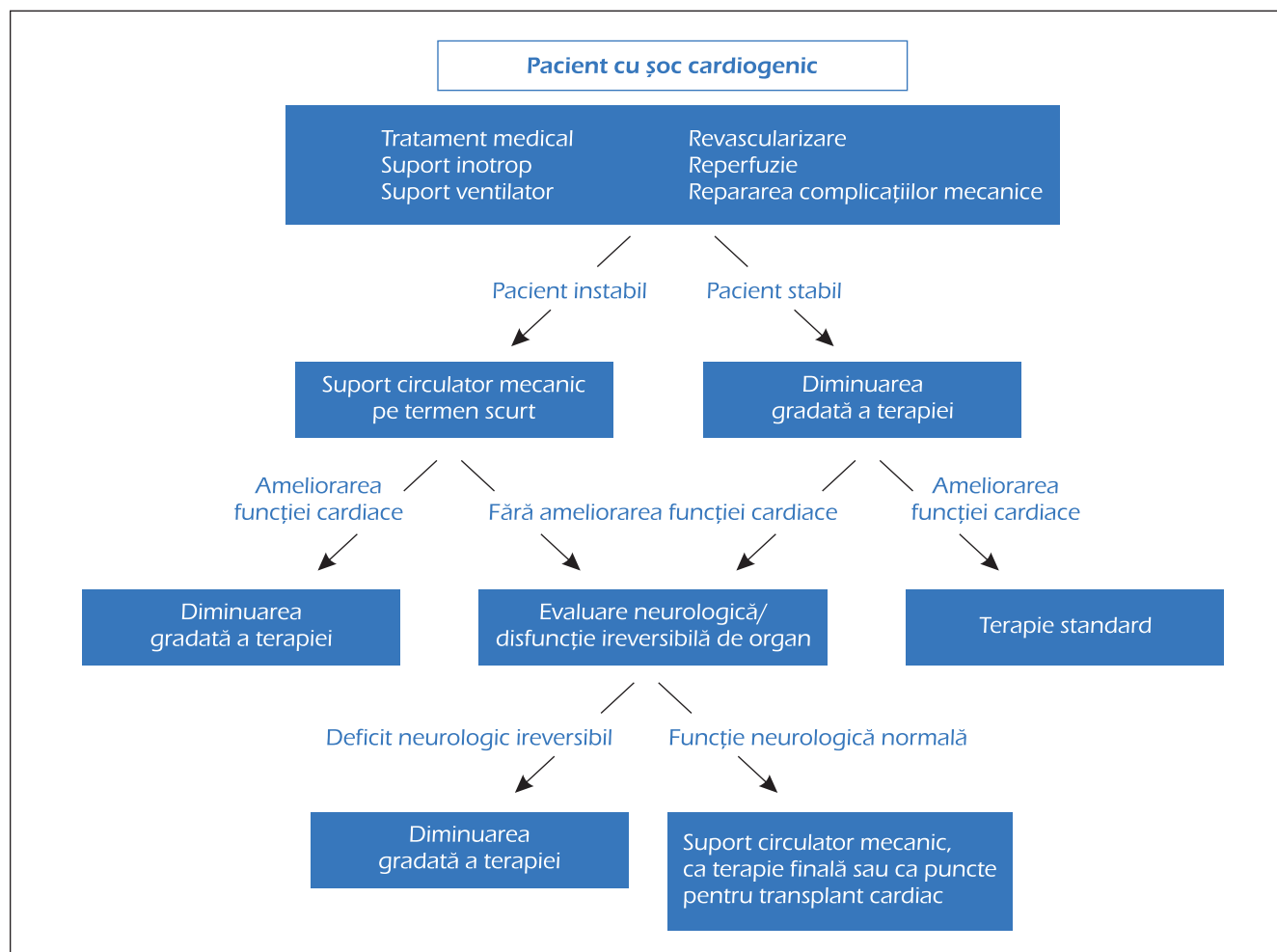


Figura 3. Tratamentul pacienților cu șoc cardiogen.

(>75 ani) supuși revascularizării, comparativ cu terapia medicamentoasă intensivă inițială (RR 0,46; 95% CI 0,28-0,75; P=0,002).<sup>299</sup>

### 9.2.2 Suportul circulator mecanic

Balonul de contrapulsie intraaortic (IABP) a fost folosit pe scară largă ca suport mecanic în șocul cardiogen.<sup>300</sup> Eficacitatea balonului de contrapulsie intraaortic a fost recent testată într-un studiu de dimensiuni mari, randomizat, IABP-SHOCK II (*Intraaortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock*), care a inclus 600 de pacienți în șoc cardiogen secundar infarctului miocardic acut, care au fost tratați cu balon de contrapulsie sau fără balon de contrapulsie. Endpoint-ul primar de mortalitate la 30 de zile nu s-a redus la grupul la care s-a montat balon de contrapulsie (37,9% IABP vs. 41,35 control; RR 0,96; 95% CI 0,79-1,17; P=0,69) și nu a existat nici beneficiu pe termen lung.<sup>301,302</sup> Prin urmare, folosirea IABP pentru această indicație nu mai este recomandată de rutină, dar rămâne o metodă adjuvantă la pacienții cu complicații mecanice ca punte până la intervenția chirurgicală. Trei studii randomizate și un

registru de dimensiuni mari au demonstrat suportul hemodinamic superior oferit de sistemele de asistare circulatorie mecanică percutane comparativ cu IABP, fără diferențe pe mortalitate, dar cu creșterea riscului de evenimente adverse.<sup>303-306</sup> Într-o metaanaliză care a comparat siguranța și eficacitatea LVAD (*left ventricular assist device*), la pacienții cu șoc cardiogen, vs. IABP, s-a observat că pacienții tratați cu LVAD au avut aceeași mortalitate și incidență a ischemiei de membru inferior, dar cu mai multe sângerări decât cei tratați cu IABP.<sup>307</sup>

La pacienții tineri fără contraindicații pentru transplantul cardiac, terapia cu LVAD poate fi implementată ca punte până la intervenția chirurgicală de transplant. La pacienții neeligibili pentru transplant, dispozitivele LVAD pot fi implementate ca punte până la recuperare sau în scop de terapie definitivă.<sup>308-310</sup>

### 9.2.3 Insuficiența ventriculară dreaptă

Aproape 50% din pacienții cu IMA inferior au semne ecografice de disfuncție ventriculară dreaptă, cu afectare hemodinamică în <25% din cazuri.<sup>311-315</sup> Insufici-

<b>Recomandări pentru pacienții cu insuficiență cardiacă acută în cadrul sindromului coronarian acut</b>			
<b>Recomandări</b>	<b>Clasa<sup>a</sup></b>	<b>Nivel<sup>b</sup></b>	<b>Ref<sup>c</sup></b>
Ecocardiografia de urgență este indicată pentru a evalua VS, funcția valvulară și pentru a exclude complicațiile mecanice	I	C	
Evaluarea invazivă de urgență este indicată la pacienții cu insuficiență cardiacă acută sau șoc cardiogen secundar SCA	I	B	180, 201, 221, 331
PCI de urgență este indicat pentru pacienții cu șoc cardiogen datorat STEMI sau NSTEMI-ACS dacă anatomia coronariană o permite.	I	B	221
CABG de urgență este recomandat la pacienții cu șoc cardiogen dacă anatomia coronariană nu permite PCI	I	B	221
Intervenția chirurgicală de urgență pentru complicațiile mecanice secundare IMA este indicată în cazul instabilității hemodinamice	I	C	
Montarea IABP ar trebui luată în considerare la pacienții cu instabilitate hemodinamică/șoc cardiogen datorate complicațiilor mecanice	IIa	C	
Pacienții cu complicații mecanice după IMA necesită discutarea imediată în Heart Team	I	C	
Suportul circulator mecanic pe termen scurt la pacienții cu ACS și șoc cardiogen poate fi luat în considerare	IIb	C	
Repararea percutană a DSV poate fi luată în considerare după discutarea cazului de către Heart Team	IIb	C	
Folosirea de rutină a IABP la pacienții cu șoc cardiogen nu este recomandată	III	A	332,333

SCA = sindrom coronarian acut; CABG = bypass aortocoronarian; IABP = balon de contracție aortică; VS = ventricul stâng; NSTEMI-ACS = sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST; PCI = intervenție coronariană percutană; STEMI = infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST; DSV = defect septal ventricular

<sup>a</sup> Clasă de recomandare  
<sup>b</sup> Nivel de evidență  
<sup>c</sup> Referințe

ența ventriculară dreaptă izolată însumează 2,8% din cazurile de șoc cardiogen secundar IMA.<sup>316-317</sup> Succesul angioplastiei primare conduce la ameliorarea statusului hemodinamic, recuperarea funcției peretelui liber al VD și a funcției globale a VD, și, implicit la creșterea supraviețuirii, comparativ cu reperfuția ineficientă.<sup>317-319</sup>

#### 9.2.4 Complicații mecanice

Complicațiile mecanice secundare IMA se produc prin ruptura miocardului, ce poate conduce la regurgitare mitrală prin ruptură de mușchi papilar, defect de sept ventricular (DSV) sau ruptură de perete liber complicată cu tamponadă.<sup>320-322</sup>

Defectul de sept ventricular caracterizat prin compromitere hemodinamică, este tratat cu IABP urmat de reparare chirurgicală rapidă.<sup>323</sup> Folosirea dispozitivelor de închidere percutană la pacienții cu DSV postinfarct au fost raportate în serii de cazuri și, în centrele cu

experiență corespunzătoare, pot fi luate în considerare pentru cazuri selectate ca alternativă la intervenția chirurgicală.<sup>324-326</sup>

Ruptura peretelui liber ce conduce la tamponadă ar trebui abordată rapid prin drenaj pericardic și intervenție chirurgicală de urgență. Ruptura de perete liber al VS reprezintă aprox. 15% din mortalitatea intraspitalicească la pacienții cu IMA.<sup>327</sup> Datele din registrul studiului SHOCK, pe pacienții cu sau fără ruptură de perete liber VS care au efectuat intervenția chirurgicală arată rate similare de mortalitate.<sup>327,328</sup>

Regurgitarea mitrală acută datorată rupturii de mușchi papilar ar trebui tratată prin reparare chirurgicală de urgență și revascularizare.<sup>317,329,330</sup>

## 10. REVASCULARIZAREA LA PACIENȚII CU DIABET ZAHARAT

### 10.1 Argumente pentru revascularizarea miocardică

Datele din studiile randomizate ce privesc revascularizarea la pacienții diabetici sunt sumarizate în Tabelul 8. Pentru informații suplimentare referitoare la diabetul zaharat, ne raportăm la ghidurile ESC de diabet zaharat.<sup>84</sup> Pacienții diabetici supuși revascularizării, fie prin CABG sau PCI, au risc mai mare de afectare renală decât pacienții fără diabet.

#### 10.1.1 Boală cardiacă ischemică stabilă

Studiul BARI-2D (*Bypass Angioplasty Revascularization investigation 2 Diabetes*) a abordat, în mod specific, problema revascularizării miocardice la pacienții cu BCI stabilă.<sup>334</sup> Un număr de 238 de pacienți diabetici cu ischemie miocardică dovedită, sau cu angină, în prezența BCI stabile documentată angiografic, au fost randomizați pentru terapie medicamentoasă sau revascularizare miocardică adițională terapiei medicamentoase. Premergător randomizării, pacienții au fost plasați în subgrupul PCI sau CABG, după cum a considerat adecvat medicul curant. Ținta de pacienți înrolați de 2800 nu a fost atinsă, iar perioada de urmărire a trebuit să fie extinsă de la 1,5 la 5,3 ani. Pacienții cu leziune de TC, cei care erau instabili, necesitând revascularizare imediată și pacienții cu creatinina >2,0 mg/dL sau insuficiență cardiacă moderat-severă au fost excluși. Obiectivul primar a fost mortalitatea globală și principalul obiectiv secundar a fost combinația deces, IM sau AVC (MACCE). Utilizarea stenturilor active a fost scăzută (35%) și restrânsă doar la cele de primă generație. O proporție de 42% din grupul de pacienți tratați medical au fost supuși revascularizării conform indicației clinice în timpul urmăririi.

La 5 ani, supraviețuirea a fost similară între cele două grupuri, și fără diferențe în rata MACCE (Tabelul 8). În grupul PCI, nu a fost nicio diferență între PCI și terapia medicamentoasă. În subgrupul CABG, unde afectarea coronariană era mult mai extinsă, scăderea MACCE a fost semnificativ mai mare la cei revascularizați comparativ cu cei tratați medical.<sup>334</sup> Totuși, supraviețuirea, nu a diferit semnificativ, ceea ce ar putea să reflecte o problemă de putere statistică sau faptul că pacienții din grupul tratat doar medical care au avut afectare întinsă a perfuziei miocardice sau afectare a funcției VS au fost mai probabil revascularizați în timp.<sup>335</sup> La 3 ani, comparativ cu terapia medicamentoasă, strategia de revascularizare a avut o rată mai scăzută a agravării anginei (8% vs. 13%, respectiv;  $P < 0,001$ ), a anginei nou-debutate (37% vs. 51%, respectiv;  $P < 0,001$ ), a revascularizării coronariene ulterioare (17% vs. 33%, respectiv;  $P < 0,001$ ) și o rată a statusului liber de angină mai mare (66% vs. 58%, respectiv;  $P < 0,003$ ).

Investigatorii au speculat că beneficiul CABG asupra terapiei medicale a apărut datorită preferinței pentru CABG în defavoarea PCI, la pacienții cu afectare coronariană extinsă. Acest aspect a fost confirmat într-un studiu ce a evaluat impactul stratificării riscului angiografic (scorul BARI-2D) asupra rezultatelor. Printre pacienții cu scoruri de risc angiografic înalt aflați în subgrupul inițial CABG, riscul de deces, IM și AVC, la 5 ani, a fost semnificativ mai mic la cei desemnați pentru revascularizare, comparativ cu terapia medicală (24,8% vs. 36,8%, respectiv;  $P = 0,005$ ).<sup>336</sup>

### 10.1.2 Sindroamele coronariene acute

Aproximativ 20-30% din pacienții cu SCA fără supradenivelare de segment ST au diabet zaharat diagnosticat și cel puțin o proporție similară sunt nediagnosticsați sau au toleranță alterată la glucoza.<sup>337</sup> Mortalitatea la pacienții cu SCA este de două-trei ori mai crescută la diabetici vs. ne-diabetici.<sup>338</sup> În ciuda riscului mai mare, revascularizarea și tienopiridinele sunt mai rar prescrise pacienților diabetici comparativ cu cei nedietici, acest aspect având un impact important asupra mortalității intraspitalicești și pe termen lung.<sup>339-341</sup>

La pacienții cu SCA fără supradenivelare de segment ST, nu există o corelație clară între efectul terapeutic al revascularizării miocardice și statusul diabetic.<sup>342, 343, 364</sup> În ambele studii, FRISC-2 (*Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease-2*) și TACTICS-TIMI 18 (*Treat Angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 18*),<sup>342,343,364</sup> o strategie invazivă preco-

ce la pacienții cu SCA s-a asociat cu rezultate mai bune decât strategia conservatoare; în TACTICS-TIMI 18,<sup>364</sup> amplitudinea beneficiului la pacienții diabetici a fost mai mare la diabetici decât la nedietici. Într-o meta-analiză recentă compusă din 9 studii randomizate ce a inclus 9904 pacienți cu SCA, pacienții diabetici (1789) au avut o rată mai mare a mortalității postprocedurale la 1 an (9,3% vs. 3,2%;  $P < 0,001$ ) comparativ cu pacienții ne-diabetici. O strategie invazivă precoce a fost asociată cu o reducere similară a riscului de deces, IM sau reinternare pentru pacienții diabetici și nedietici cu SCA (RR 0,87; 95% CI 0,70-1,03 vs. 0,86; 95% CI 0,70-1,06;  $P$  pentru interacțiune 0,83).<sup>338</sup> Prin urmare, diabetul zaharat este o indicație secundară pentru risc crescut și pentru management invaziv și eforturi ulterioare trebuie făcute pentru a crește accesul pacienților diabetici cu SCA la terapia de revascularizare.<sup>180</sup>

Comparativ cu nedieticii, pacienții diabetici cu STEMI se prezintă mai târziu, sunt mult mai predispuși la instabilitate hemodinamică și disfuncție ireversibilă de organ și au parte de revascularizare întârziată. La pacienții cu STEMI, analiza coroborată PCAT-2 (*Primary Coronary Angioplasty vs. Thrombolysis*) compusă din 19 studii randomizate cu date individuale de la 6315 pacienți (14% diabetici) a dovedit un beneficiu similar al angioplastiei coronariene primare la pacienții fie diabetici, fie nedietici, comparativ cu tromboliza.<sup>363</sup> În favoarea PCI primar, OR pentru mortalitate a fost de 0,49 pentru pacienții diabetici (95% CI 0,31-0,79). Infarctul miocardic recurent și AVC au fost semnificativ mai scăzute în favoarea angioplastiei coronariene primare. Pacienții cu diabet au o inițiere a tratamentului de reperfuție semnificativ întârziată și timpi de ischemie mai lungi, probabil datorate simptomelor atipice. Dat fiind un risc absolut mai înalt, numărul de pacienți ce necesită a fi tratați pentru a salva o singură viață la 30 de zile a fost semnificativ mai mic la pacienții diabetici (NNT=17; 95% CI 11-28) comparativ cu pacienții nedietici (NNT=48; 95% CI 37-60).

### 10.2 Tipul revascularizării miocardice

Prezența diabetului zaharat definește strategia de tratament pentru un subset important de pacienți cu afectare coronariană multivasculară.

#### 10.2.1 Studii clinice randomizate

Studiul FREEDOM (*Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus*) este singurul cu putere statistică adecvată, un studiu randomizat care compară CABG versus PCI cu folosirea de DES de primă generație (94%) la pacienții diabetici supuși revascularizării de elecție cu afectare multivasculară fără

Tabelul 8. Studii clinice privind revascularizarea la pacienții diabetici															
Anul publicării	Studiul	N	Caracteristici de bază				Endpoint primar				Urmărirea clinică				
			Vârsta ani	Femei	MVD %	FE%	Definiție	Ani	Rezultate	Ani	Deces	Deces CV	IM	Revasc.	AVC
<b>Revascularizare vs. TM</b>															
2009	BARI-2D <sup>93</sup>	2368	62	30	31c	57	Deces	5	11,7% vs. 12,2%	5	11,7% vs. 12,2%	5,9% vs. 5,7%	11,5% vs. 14,3%	-	2,6% vs. 2,8%
<b>CABG vs. MT</b>															
2009	BARI-2D <sup>b 93</sup>	763	63	24	52c	57	Deces	5	13,6% vs. 16,4%	5	13,6% vs. 16,4%	8,0% vs. 9,0%	10% vs. 17,6%	-	1,9% vs. 2,6%
<b>PCI vs. MT</b>															
2009	BARI-2D <sup>b 93</sup>	1605	62	33	20c	57	Deces	5	10,8% vs. 10,2%	5	10,8% vs. 10,2%	5,0% vs. 4,2%	12,3% vs. 12,6%	-	2,9% vs. 2,9%
<b>PCI vs. CABG</b>															
2009	SYNTAX <sup>d 350</sup>	452	65	29	100	-	Deces, MI, AVC, revasc. repetată	1	26 vs. 14,2% Sx-Scor 0-22: 20,3% vs. 18,3% Sx-Scor 23-32: 26% vs. 12,9% Sx-Scor ≥33: 32,4% vs. 12,2%	5	19,5% vs. 12,9%	12,7% vs. 6,5%	9,0% vs. 5,4%	35,3% vs. 14,6% <sup>a</sup>	3,0% vs. 4,7%
2010	CARDia <sup>351</sup> (DES/BMS vs. CABG)	510	64	26	93	-	Deces, MI, AVC	1	13% vs. 12,5%	1	3,2% vs. 3,2%	-	9,8% vs. 5,7%	11,8% vs. 2,0% <sup>a</sup>	0,4% vs. 2,8%
2012	FREE DOM <sup>175</sup> (DES vs. CABG)	1900	63	29	100	66	Deces, MI, AVC	3,8	26,6 vs. 18,7% Sx-Scor 0-22: 23% vs. 17% Sx-Scor 23-32: 27% vs. 18% Sx-Scor ≥33: 31% vs. 23%	3,8	16,3% vs. 10,9%	10,9% vs. 6,8%	13,9% vs. 6,0%	12,6% vs. 4,7% (la 1 an)	2,4% vs. 5,2%
2013	VA-CARDS <sup>352</sup> (DES vs. CABG)	207	62	1%	-	-	Deces sau IM	2	18,4% vs. 25,3%	2	21% vs. 5%	10,8% vs. 5%	6,2% vs. 15%	18,9% vs. 9,5%	

BMS=stent metallic simplu; CABG=bypass aortocoronarian; CV=cardiovascular; DES=stent activ farmacologic; FE= fracție de ejeție; IM=infarct miocardic; TM=terapie medicamentoasă; BMV= boală multivasculară; PCI=intervenție coronariană percutană; PES=paclitaxel-eluting stent; Revasc.=revascularizare; SES=sirolimus-eluting stent; Sx-Scor= scorul SYNTAX  
<sup>a</sup> P<0,05  
<sup>b</sup> Stratificarea randomizării în funcție de modul de revascularizare  
<sup>c</sup> Afectare coronariană trivasculară  
<sup>d</sup> Analiză de subgrup  
Vârsta și fracția de ejeție sunt raportate ca medii

leziune de TC.<sup>175</sup> Între 2005 și 2010 au fost urmăriți 33.966 pacienți, din care 3309 au fost considerați eligibili și 1900 (6%) au fost înrolați. Scorul SYNTAX mediu a fost de 26±9. Endpoint-ul primar de deces de orice cauză, IM nefatal sau AVC a fost mai mic în grupul CABG decât în grupul PCI, cu o divergență a curbelor începând la 2 ani. Diferența a fost produsă de către reducerea la limită a mortalității de orice cauză (P=0,049) și de o rată semnificativ scăzută a IM în favoarea grupului CABG (P= 0,03). Pe de altă parte, rata AVC a fost dublă în grupul CABG (P=0,03). Superioritatea CABG asupra PCI s-a menținut la toate subgrupurile prespecificate, incluzând scorul SYNTAX, singura excepție fiind că pacienții recrutați în afara SUA (n=130) au avut un beneficiu relativ mai puțin pronunțat în urma CABG decât cei înrolați în SUA (n=770) (P=0,05 pentru corelație).<sup>175</sup> Evaluarea detaliată a calității vieții a dezvăluit o îmbunătățire substanțială și durabilă a statusului de

sănătate în ambele grupuri. Pe parcursul primei luni de tratament, PCI-ul a condus la o îmbunătățire mult mai rapidă a calității vieții și a statusului de sănătate, acest lucru schimbându-se între 6 luni și 2 ani în favoarea CABG și diferențele dispărând complet după 2 ani.<sup>344</sup>

Este neclar, totuși, dacă scorul SYNTAX a fost analizat „în orb” de un laborator restrâns, ceea ce este esențial pentru reproductibilitate. Trebuie observat că scorul SYNTAX a devenit operațional în timpul studiului FREDOM și nu este menționat în protocolul studiului.<sup>345</sup> Deci, validitatea observației că CABG a condus la rezultate mai bune decât PCI, indiferent de scorul SYNTAX, rămâne dubitabilă și nu este concordantă cu datele din subgrupul de pacienți diabetici din studiul SYNTAX. Riscul crescut de AVC ridică întrebarea selectării tratamentului, în mod particular la pacienții vârstnici. În plus, urmărirea medie a fost de 3,8 ani, dar doar 23% din pacienți au fost la risc la 5 ani.

În subgrupul celor 452 de pacienți diabetici cu afectare coronariană multivasculară care au fost înrolați în studiul SYNTAX, nu a fost nicio diferență semnificativă la 5 ani, în ceea ce privește endpoint-ul compus de mortalitate totală, IM sau AVC (CABG 19,1% vs. PCI 23,9%;  $P=0,26\%$ ) sau în privința fiecărui obiectiv luat separat cum ar fi decesul de orice cauză ( $P=0,07$ ), AVC ( $P=0,34$ ) și IM ( $P=0,20\%$ )<sup>346</sup>. Totuși, repetarea manevrei de revascularizare a fost mai puțin frecventă în grupul pacienților cu CABG ( $P<0.001$ ). La pacienții cu scorul SYNTAX scăzut ( $\leq 22$ ), rata MACCE a fost similară atât pentru cei tratați cu CABG sau PCI (33,7% vs. 42,5%, respectiv;  $P=0,38\%$ ), dar repetarea revascularizării rămâne mai frecventă în grupul PCI (18,5% vs. 38,5%, respectiv;  $P=0,01$ ). Interesant este faptul că, în studiul SYNTAX, diabetul zaharat nu a fost un predictor independent al evoluției atunci când scorul SYNTAX a fost introdus în analiza multivariată.<sup>25</sup> În studiul CARDia (*Coronary Artery Revascularization in Diabetes*), 510 pacienți diabetici cu afectare coronariană multivasculară sau univasculară complexă, înrolați în 24 de centre, au fost randomizați fie pentru CABG, fie la PCI cu BMS sau DES și folosirea de rutină a abciximabului.

Nu a existat nicio diferență între cele două grupuri în ceea ce privește obiectivul primar format din mortalitatea de orice cauză, IM sau AVC la 1 an.<sup>247</sup> Comparând subgrupul pacienților tratați cu DES, rata obiectivului primar a fost de 12,4% în grupul selectat pentru CABG și 11,6% în grupul PCI (HR 0,93; 95% CI 0,51-1,71;  $P=0,82$ ). Repetarea revascularizării a fost mai frecventă printre pacienții selectați pentru PCI ( $P<0.001$ ), în timp ce tendința către AVC a fost mai mică printre pacienții desemnați pentru PCI ( $P=0,07$ ).

Astfel, luând în considerare dovezile existente, CABG este modalitatea de revascularizare de primă intenție pentru pacienții diabetici cu afectare coronariană multivasculară; totuși, PCI poate fi considerată ca alternativă de tratament printre pacienții diabetici cu afectare coronariană multivasculară și scor SYNTAX scăzut ( $\leq 22$ ).

### 10.2.2 Metaanalize

O metaanaliză cu date individuale din 10 studii clinice randomizate privitoare la revascularizarea miocardică de elecție<sup>106</sup> confirmă o rată a supraviețuirii mai mare pentru CABG vs. PCI la pacienții diabetici, pe când la pacienții nediabetici nu s-a observat nicio diferență; interacțiunea dintre statusul de diabetic și tipul de revascularizare a fost semnificativă. În această metaanaliză, pacienții din grupul PCI au fost tratați fie cu BMS, fie cu balon. O metaanaliză mult mai recentă dedicată paci-

enților diabetici, tratați fie prin CABG, fie prin PCI, cu 80% din revascularizare efectuată cu conducte arteriale sau cu stent (BMS sau DES de primă generație), a demonstrat o mortalitate mult mai redusă la pacienții cu CABG la 5 ani sau la cea mai lungă perioadă de urmărire (RR 0,67 95% CI 0,52-0,86;  $P=0,002$ ).<sup>349</sup> Pe de altă parte, această analiză a demonstrat o rată mai mare a AVC pentru CABG vs. PCI după o urmărire de 5 ani (RR 1,72; 95% CI 1,18-2,53;  $P=0,005$ ). În mod similar, o metaanaliză limitată la doar patru studii clinice randomizate care a inclus 3052 pacienți, care a comparat PCI cu DES de primă generație cu PCI la pacienții diabetici cu afectare coronariană multivasculară a raportat un risc mai mare de deces și infarct miocardic la cei tratați prin PCI cu DES (RR 1.51; 95% IC 1.09-2.10;  $P=0,01$ ), dar un risc mai mic de AVC (2,3% vs. 3,8%; RR 0,59; 95% CI 0,39-0,90;  $P=0,01$ ).<sup>350</sup> O analiză a demonstrat că superioritatea CABG față de PCI cu DES de primă generație în ceea ce privește rata MACCE a fost mult mai pronunțată printre pacienții cu scor SYNTAX mare, comparativ cu cei cu scor SYNTAX scăzut. Toate studiile clinice randomizate au demonstrat o rată mult mai mare a revascularizării repetate după PCI comparativ cu CABG la pacienții diabetici.<sup>106, 346</sup>

### 10.3 Revascularizare prin intervenție coronariană percutană

O metaanaliză ce a inclus mai multe centre a comparat DES cu BMS la 3852 de pacienți diabetici.<sup>351</sup> Nevoia de revascularizare a leziunii țintă a fost considerabil mai scăzută la pacienții cu DES comparativ cu BMS (OR 0,29 pentru stenturi cu sirolimus; 0,38 pentru stenturi cu paclitaxel). O comparație mult mai recentă a tratamentului mixt ce a inclus 42 de studii clinice cu 22.844 pacienți urmăriți a evaluat eficiența și siguranța câtorva tipuri de DES din veche și din noua generație și a BMS la pacienții diabetici. Comparativ cu stenturile simple, toate stenturile active au arătat o rată mai mică a revascularizării de vas țintă, 37% respectiv 69%. Comparativ cu stenturile simple, nu a fost nicio diferență în ceea ce privește rata decesului, a infarctului miocardic sau a trombozei intrastent pentru fiecare stent activ implantat la un pacient diabetic.<sup>352</sup> Nu există nicio informație solidă conform căreia un tip de stent activ ar fi superior altuia la pacienții diabetici.

### 10.4 Revascularizare prin bypass aortocoronarian

Nu există nicio dovadă directă, randomizată pentru sau împotriva folosirii doar a uneia sau a ambelor artere mamare interne la pacienții diabetici. Dacă folosirea ambelor artere mamare interne crește riscul de

complicații ale leziunilor sternale profunde, este încă un subiect de dezbatere, deși este știut faptul că pacienții diabetici sunt mai predispuși infecțiilor sternale în intervențiile chirurgicale care folosesc ambele artere mamare interne. Totuși, dovezile existente, observaționale, pe o perioadă de urmărire de 30 de ani, sugerează că utilizarea ambelor artere mamare interne îmbunătățește evoluția pe termen lung.<sup>23,24</sup> În așteptarea rezultatelor pe termen lung din studiul ART (*Arterial Revascularisation Trial*),<sup>353</sup> nu este stabilit clar dacă utilizarea ambelor artere mamare aduce o evoluție mai bună, dar supraviețuirea superioară observată la pacienții la care s-au folosit ambele artere mamare nu a fost dependentă de statutul de diabetic.<sup>354</sup> Într-adevăr, strategiile alternative - inclusiv folosirea arterei radiale la pacienții cu un risc excesiv de complicații sternale (ex. pacienții obezi) - s-au dovedit a fi sigure pe parcursul urmăririi și au prelungit supraviețuirea comparativ cu folosirea grafturilor venoase.<sup>356</sup>

### 10.5 Farmacoterapia antitrombotică

Nu există nicio indicație conform căreia terapia antitrombotică ar trebui să difere la pacienții diabetici și nediabetici supuși revascularizării. Deși o corelație între statusul diabetic și eficacitatea inhibitorilor GP IIb/IIIa a fost observată în studiile mai vechi fără utilizarea concomitentă a tienopiridinelor, acest aspect nu a fost confirmat în mult mai recentul studiu EARLY-ACS (*Early glycoprotein IIb/IIIa inhibition in non-ST segment elevation acute coronary syndrome*).<sup>357</sup> În contextul actual al folosirii inhibitorilor P2Y12 cu administrare orală, pacienții diabetici nu beneficiază în mod specific după asocierea inhibitorilor GP IIb/IIIa.

### 10.6 Medicația antidiabetică

Doar câteva studii specifice pe terapie antidiabetică au fost conduse pe pacienții supuși revascularizării miocardice.

#### Metformin

Din cauza riscului de acidoză lactică la pacienții care primesc substanță de contrast iodată, este general acceptat că administrarea metforminului ar trebui suspendată înaintea coronarografiei sau a angioplastiei și reluată 48 de ore mai târziu, în condițiile unei funcții renale normale. Timpul plasmatic de înjumătățire a metforminului este de 6,2 ore; totuși, nu există dovezi convingătoare pentru o astfel de recomandare. Urmărirea funcției renale după coronarografie la pacienții pe metformin și oprirea acestuia dacă funcția renală se deteriorează poate fi o alternativă acceptabilă la oprirea automată a metforminului. La pacienții cu in-

suficiență renală, metforminul ar trebui de preferat să fie întrerupt înaintea procedurii. Indicatori acceptați pentru acidoza lactică indusă de metformin sunt pH arterial <7,35, lactatul sangvin >5 mmol/L (45mg/dL) și concentrația plasmatică a metforminului să fie detectabilă. Recunoașterea adecvată a acidozei lactice indusă de metformin și inițierea promptă a hemodializei sunt pași importanți pentru o recuperare rapidă.

#### Alte medicamente

Date observaționale au ridicat suspiciuni față de folosirea sulfonilureelor la pacienții tratați cu PCI primar pentru infarct miocardic acut. Aceste suspiciuni nu au fost susținute de o analiză post-hoc a studiului DIGAMI-2 (*Diabetes, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction*), deși numărul de pacienți supuși angioplastiei primare a fost mic în acest studiu.<sup>358</sup> Aritmiile și complicațiile ischemice au fost de asemenea mai puțin frecvente la pacienții care au primit gliclazid sau glimepirid.<sup>359</sup> Tiazolidindionele pot fi asociate cu rate mai mici de restenoza după angioplastie cu stent simplu,<sup>360</sup> dar presupun un risc crescut de insuficiență

Recomandări specifice de revascularizare la pacienții diabetici			
Recomandări	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Refc
La pacienții care se prezintă cu STEMI, angioplastia primară este recomandată în detrimentul fibrinolizei, dacă sunt în intervalul de timp	I	A	363
La pacienții cu NSTEMI-ACS, o strategie invazivă precoce este recomandată, în defavoarea unui management non-invaziv	I	A	180, 338, 364-366
La pacienții stabili cu BCI multivasculară și/sau dovezi pentru ischemie, revascularizarea este indicată pentru a reduce evenimentele adverse cardiace	I	B	93, 367
La pacienții cu BCI multivasculară stabilă și cu risc chirurgical acceptabil, CABG este recomandat în detrimentul PCI	I	A	106, 175, 349
La pacienții cu CAD multivasculară stabilă și scor SYNTAX≤22, PCI ar trebui luat în considerare ca alternativă la CABG	IIa	B	346, 350
Noile DES sunt recomandate în defavoarea BMS	I	A	351, 352
Utilizarea ambelor artere mamare interne pentru bypass aortocoronarian ar trebui luată în considerare	IIa	B	368
La pacienții cu Metformin funcția renală ar trebui monitorizată cu atenție timp de 2-3 zile după coronarografie/angioplastie	I	C	

BMS= stent metallic simplu; CABG=bypass aortocoronarian; BCI=boală cardiacă ischemică; DES= stent farmacologic activ; NSTEMI-ACS= sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST; PCI=intervenție coronariană percutană; STEMI=infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST;  
<sup>a</sup> Clasă de recomandare  
<sup>b</sup> Nivel de evidență  
<sup>c</sup> Referințe



cardiacă secundară retenției hidrice la nivelul rinichilor.

Niciun studiu nu a demonstrat că administrarea insulinei sau a combinației glucoză-insulină-potasiu îmbunătățește rezultatul angioplastiei după STEMI. Datele observaționale pe pacienții supuși bypass-ului aortocoronarian sugerează că folosirea perfuziei i.v. continuă de insulină pentru un control moderat-strict al glicemiei (6,6-9,9 mmol/L sau 120-180 mg/dL) este independent asociată cu rate mai mici ale mortalității și de complicații majore decât utilizarea unui regim de insulină pentru un control mai rigid (6,6 mmol/L sau 120 mg/dL) sau unui mai permisiv (9,9 mmol/L sau 180 mg/dL).<sup>361</sup> În studiul BARI-2D, rezultatele au fost similare la pacienții care au primit medicamente care cresc sensibilitatea la insulină vs. insulină pentru a controla glicemia. În grupul cu bypass aortocoronarian, administrarea de insulină a fost asociată cu evenimente cardiovasculare mai multe decât grupul care a primit medicamente sensibilizatoare de insulină.<sup>139</sup>

În studiul SAVOR-TIMI 53 (*Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus*), inhibarea dipeptidil-peptidazei 4 (DPP-4) cu saxagliptin nici nu a crescut, nici nu a scăzut incidența evenimentelor ischemice, deși rata internărilor pentru insuficiență cardiacă a crescut.<sup>362</sup>

## II. REVASCULARIZAREA LA PACIENȚII CU BOALĂ RENALĂ CRONICĂ

### II.1 Baza de dovezi pentru revascularizare

Revascularizarea miocardică este subutilizată la pacienții boală renală cronică (BRC).<sup>369-371</sup> La toate categoriile de afectare renală (definite în anexa web), studiile observaționale sugerează că pacienții cu boală renală cronică cu afectare coronariană multivasculară care sunt supuși revascularizării au o supraviețuire mai bună decât cei care primesc terapie medicală.<sup>372,373</sup> În mod particular la pacienții cu SCA, registrele mari indică supraviețuire mai bună pe termen scurt și pe termen lung pentru revascularizarea precoce comparativ cu terapia medicală, indiferent de stadiul afectării renale.<sup>371,374</sup> Atunci când există indicație pentru angioplastie, stentul activ ar trebui folosit în detrimentul celui simplu datorită riscului mai mic de revascularizare repetată și absența problemelor legate de siguranță.<sup>375,375</sup> Cu toate acestea, folosirea substanței de contrast pe parcursul procedurilor vasculare diagnostice sau terapeutice reprezintă cea mai frecventă cauză de leziune renală acută la pacienții spitalizați. În plus, afectarea renală are frecvent comorbidități care cresc riscul de evenimente periprocedurale ischemice sau hemora-

gice. De menționat că, există puține dovezi din studii clinice randomizate, pentru că majoritatea studiilor clinice randomizate terapeutice de revascularizare au exclus pacienții cu afectare renală. Strategiile actuale de tratament sunt, prin urmare, bazate pe analize retrospective din studii clinice randomizate și din datele din registre mari.

#### II.1.1 Pacienții cu boală renală moderată

Studiile observaționale sugerează un risc crescut de evenimente fatale perioperatorii și pe termen scurt (~12 luni), dar o mortalitate pe termen mediu și lung mai scăzută după bypass aortocoronarian comparativ cu angioplastia coronariană.<sup>377,378</sup> Riscul absolut de afectare renală terminală este mai mic decât cel pentru evenimente fatale la această populație de pacienți, iar incidența combinată a decesului și a afectării renale terminale este posibil să rămână scăzută după bypass aortocoronarian la urmărirea pe termen lung. În analiza post-hoc a pacienților cu afectare renală (25% din 1205 pacienți) din studiul ARTS (*Arterial Revascularisation Therapies Study*), care a comparat CABG cu PCI multivasculară cu BMS nu s-a observat nicio diferență privind endpoint-ul primar de deces, infarct miocardic sau accident vascular cerebral (19% vs. 17%; HR 0,93; 95% IC 0,54-1,61; P=0,80), și nici la mortalitate după 3 ani de urmărire; totuși, riscul de repetare a revascularizării a fost mai redus în favoarea CABG (25% vs. 8%; HR 0,28; 95% CI 0,14-0,54; P=0,01).<sup>379</sup> Există unele dovezi care sugerează că intervenția chirurgicală fără utilizarea circulației extracorporeale poate să reducă riscul de insuficiență renală acută (IRA) perioperatorie și/sau progresia către stadiul final al afectării renale la acești pacienți.<sup>380</sup> Au fost propuși unii markeri de predicție care să identifice pacienții cu afectare renală care pot obține cel mai mare beneficiu după o anumită strategie de revascularizare, dar încă nu au fost validați pentru uzul sistematic la scară largă.<sup>381</sup>

#### II.1.2 Pacienți cu afectare renală severă sau în stadiul terminal sau cu hemodializă

În absența datelor din studii clinice randomizate, rezultatele dintr-o cohortă de 21.981 de pacienți cu boală renală terminală (datele din *US Renal Data System*), cu supraviețuire la 5 ani redusă (22-25%), sugerează ca bypass-ul aortocoronarian ar trebui preferat în detrimentul angioplastiei pentru revascularizarea în afectarea coronariană multivasculară la pacienții cu dializă cronică adecvat selectați.<sup>382</sup> Comparativ cu PCI, CABG a fost asociat cu un risc semnificativ mai scăzut atât pentru deces, cât și pentru compozitul format din deces și infarct miocardic.<sup>382</sup> Selectarea strategiei de

revascularizare cea mai corespunzătoare trebuie, prin urmare, să țină cont de starea generală și speranța de viață a pacientului, cea mai puțin invazivă abordare fiind mult mai benefică la pacienții cei mai fragili și mai compromiși.

Candidații pentru transplant renal ar trebui investigați pentru ischemie miocardică și, celor cu afectare coronariană semnificativă, nu ar trebui să li se refuze potențialul beneficiu al revascularizării miocardice. La pacienții transplantați renal s-au raportat rate similare ale supraviețuirii pe termen lung după CABG și PCI.<sup>383</sup>

### 11.2 Prevenirea nefropatiei induse de substanța de contrast

Toți pacienții cu RFG (rată de filtrare glomerulară) sub 40 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, care sunt supuși coronarografiei, ar trebui să fie hidratați cu soluție salină izotonă, care să fie începută cu 12 ore premergător investigației și continuată cel puțin 24 ore după, pentru a reduce riscul de CIN (nefropatie indusă de contrast).<sup>384,385</sup> Administrarea unei doze mari de statină înaintea coronarografiei a demonstrat că reduce incidența CIN și ar trebui luată în considerare ca o măsură adițională preventivă la pacienții fără contraindicații.<sup>386</sup> Acidul ascorbic a fost testat în preparate orale și intravenoase, pentru protecția împotriva CIN. O metaanaliză recentă compusă din 9 studii clinice randomizate ce a cuprins 1536 pacienți a sugerat un oarecare risc mai scăzut de CIN

pentru pacienții cu afectare renală preexistentă care primeau acid ascorbic, decât pacienți care primeau placebo sau tratament alternativ (9,6% vs. 16,8%, respectiv; RR=0,67; 95% CI 0,47-0,97; P=0,034)<sup>387</sup>, dar mai sunt necesare dovezi suplimentare pentru o recomandare clară. Deși separarea procedurilor de diagnostic și tratament reduce volumul total de contrast administrat, riscul de afectare renală ateroembolică crește cu numărul procedurilor. Prin urmare, la pacienții cu afectare renală și cu ateroscleroză difuză, o singură procedură invazivă (coronarografie urmată de angioplastie ad hoc) poate fi luată în considerare, dar doar dacă volumul total de substanță de contrast poate fi menținut la sub 4 mL/kg. Riscul de CIN crește semnificativ când raportul dintre volumul total al substanței de contrast și RFG depășește 3,7:1.<sup>388,389</sup> Pentru pacienții care vor fi supuși bypass-ului aortocoronarian, eficacitatea implementării de măsuri farmacologice preventive, cum ar fi clonidina, fenoldopamul, peptidele natriuretice, N-acetylcysteina sau hemodializa preoperatorie de elecție rămâne nedovedită.

## 12. REVASCULARIZAREA LA PACIENȚII CARE NECESITĂ CHIRURGIE VALVULARĂ

### 12.1 Indicația primară pentru chirurgie valvulară

Global, 40% din pacienții cu afectare cardiacă valvulară vor avea afectare coronariană concomitentă. Coronarografia este recomandată la toți pacienții cu afectare cardiacă valvulară ce necesită chirurgie valvulară, în afară de pacienții tineri (barbați <40 de ani sau femei premenopauză) fără factori de risc pentru boală cardiacă ischemică sau când riscul coronarografiei depășește beneficiile (ex. disecție de aortă, vegetații aortice mari situate anterior ostiumului coronarian, tromboza protetică ocluzivă ce conduce la stare hemodinamică instabilă).<sup>411</sup> La pacienții supuși înlocuirii valvei aortice care deasemenea au afectare coronariană semnificativă, combinația CABG plus chirurgie valvulară reduce rata infarctului miocardic perioperator, mortalitatea perioperatorie, mortalitatea tardivă și morbiditatea când sunt comparate la pacienții care nu fac și CABG simultan.<sup>412-415</sup> Această operație combinată, totuși, presupune un risc de mortalitate mai mare decât înlocuirea doar a valvei aortice.<sup>11,416-418</sup> Într-o analiză contemporană a unei cohorte mari de pacienți, riscul mai mare al operației combinate comparativ cu protezarea exclusivă a valvei aortice s-a asociat cu efectele ischemiei miocardice preexistente și ale comorbidităților.<sup>419</sup>

Recomandări specifice pentru pacienții cu afectare renală moderată sau severă			
Recomandări	Calsa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
CABG ar trebui luat în considerare față de PCI la pacienții cu BCI multivasculară și simptome/ischemie al căror risc chirurgical este acceptabil și speranța de viață >1 an.	IIa	B	25, 382, 390-392
PCI ar trebui luat în considerare față de CABG la pacienții cu BCI multivasculară și simptome/ischemie al căror risc chirurgical este înalt și speranța de viață este < 1 an	IIa	B	390, 391
Ar trebui să se ia în considerare amânarea CABG după coronarografie până când s-a remis efectul substanței de contrast asupra funcției renale	IIa	B	393-395
CABG pe cord bătând ar trebui luat în considerare mai degrabă decât cel cu circulație extracorporală	IIa	B	396
Noile DES sunt recomandate în defavoarea BMS	I	B	375, 376

BMS=stent metalic simplu; CABG=bypass aortocoronarian; BCI=boală coronariană ischemică; DES=stent activ farmacologic; PCI=intervenție coronariană percutană;  
<sup>a</sup> Clasă de recomandare  
<sup>b</sup> Nivel de evidentă  
<sup>c</sup> Referințe

<b>Recomandări pentru prevenția nefropatiei indusă de substanța de contrast</b>				
<b>Recomandări</b>	<b>Doză</b>	<b>Calsa<sup>a</sup></b>	<b>Nivel<sup>b</sup></b>	<b>Ref<sup>c</sup></b>
<b>Pacienții supuși angiografiei coronariene cu CT sau MDCT</b>				
Pacienții ar trebui evaluați pentru riscul de IRA indusă de substanța de contrast		IIa	C	
<b>Pacienții cu afectare renală moderat-severă</b>				
Hidratarea cu soluție salină izotonă este recomandată. <sup>d</sup>		I	A	384, 385, 397
Utilizarea substanței de contrast cu osmolaritate mică sau izoosmolare este recomandată.	<350 mL sau <4 mL/kg sau volumul total de contrast/ RFG <3,4	I	A	398-400
Statină în doză mare pe termen scurt ar trebui luată în considerare.	Rosuvastatină 40/20 mg, Atorvastatină 80 mg sau Orsimvastatină 80 mg	IIa	A	386, 401
Substanța de contrast izoosmolară ar trebui utilizată față de cea hipoosmolară.		IIa	A	398, 399, 402
Volumul substanței de contrast ar trebui minimalizat.		IIa	B	388, 389
Furosemidul asociat cu hidratare corespunzătoare poate fi luat în considerare comparativ cu hidratarea standard la pacienții cu risc foarte înalt de CIN sau în cazul în care hidratarea profilactică premergătoare procedurii nu s-a atins.	Inițial bolus 250 mL de soluție salină normală în 30 min (redușă ≤150 mL în caz de disfuncție de VS) urmat de un bolus i.v. de 0,5-0,5 mg/kg furosemid. Ritmul hidratării trebuie să fie ajustat pentru a înlocui diureza pacientului. Când diureza >300 mL /h, pacientul poate să efectueze procedura. Hidratarea corespunzătoare trebuie menținută în timpul procedurii și 4 ore după.	IIb	A	403, 404
N-acetilcisteina în locul hidratării standard nu este indicată.		III	A	405
Infuzia de bicarbonat de sodiu 0,84% în locul hidratării standard nu este indicată.		III	A	384, 406
<b>Boală renală cronică severă</b>				
Hemofiltrarea profilactică cu 6 ore premergător angioplastiilor dificile poate fi luată în considerare.	Rata de substituție lichidiană de 1000 mL/h fără pierdere negativă sau hidratare salină continuată pentru 24 h după procedură.	IIb	B	407-409
Terapia de substituție profilactică a funcției renale nu este recomandată ca măsură preventivă.		III	B	409, 410
<small>IRA=insuficiență renală acută; CIN=nefropatie indusă de contrast;VS=ventricul stâng; MDCT=tomografie computerizată multidetector; CT=tomografie computerizată; RFG=rată de filtrare glomerulară; PCI=intervenție coronariană percutană.  <sup>a</sup> Clasă de recomandare  <sup>b</sup> Nivel de evidență  <sup>c</sup> Referințe</small>				

La pacienții cu comorbidități severe, echipa multidisciplinară poate să opteze pentru intervenție chirurgicală transcater. Deși review-uri sistematice pe studii observaționale nu au arătat vreun impact semnificativ al afectării coronariene pe mortalitate la pacienții supuși la implantare valvulară aortică transcater (TAVI-transcatheter aortic valve implantation)<sup>420</sup>, o investigație recentă într-un singur centru a observat un risc crescut de evenimente cardiovasculare adverse la pacienții cu afectare coronariană severă (scor SYNTAX >22).<sup>421</sup> Intervenția percutană coronariană, la pacienții cu boală cardiacă ischemică care vor efectua TAVI, nu pare să crească riscul de mortalitate pe termen scurt, infarctul miocardic sau de AVC, atunci când este comparată doar cu TAVI; totuși, impactul asupra prognosticului pe termen lung nu este clar stabilit.<sup>422-425</sup> Selectarea leziunilor care vor fi tratate prin PCI este frecvent bazată pe simptomatologia clinică și pe coronarografie, deoarece metodele funcționale pentru detectarea ischemiei nu au fost validate printre pacienții cu stenoză

aortică severă.<sup>422,423,426-428</sup> La ora actuală nu există nicio dovadă concludentă dacă angioplastia percutană coronariană ar trebui efectuată înainte de TAVI sau în timpul aceleiași proceduri, dar decizia e bine să fie luată de la caz la caz, în funcție de afecțiunea clinică cea mai importantă, de afectarea renală și de complexitatea afectării coronariene.<sup>422,424,425,428,429</sup> Experiența publicată privitoare la PCI și repararea percutană a valvei mitrale se limitează doar la prezentări de cazuri.

Metode alternative de tratament pentru pacienții cu risc înalt includ deasemenea și proceduri hibride, care implică a combinație de intervenție chirurgicală programată pentru înlocuire valvulară și PCI planificat pentru revascularizare. În prezent, totuși, datele privind aceste proceduri hibride sunt foarte limitate, fiind raportate doar prezentări de cazuri și mici serii de cazuri.<sup>430</sup> Deciziile individuale de tratament la acești pacienți dificili sunt cel mai bine stabilite de echipa multidisciplinară.

Recomandări pentru intervenții combinate valvulare și coronariene			
Recomandări	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Ref
<b>Modalități de diagnostic</b>			
Coronarografia este recomandată înainte intervenției chirurgicale valvulare la pacienții cu boală valvulară severă și una din următoarele: • Istoric de boală cardiacă ischemică • Suspiciune de ischemie miocardică • Disfuncție sistolică de VS • Bărbați >40 de ani și femei postmenopauză • ≥1 factori de risc cardio-vasculari pentru boală cardiacă ischemică	I	C	-
Coronarografia se recomandă în evaluarea regurgitării mitrale secundare	I	C	-
Angiografia prin CT ar trebui luată în considerare înainte de chirurgia valvulară la pacienții cu boală cardiacă valvulară severă și probabilitate mică de BCI sau la care coronarografia convențională este tehnic nefezabilă sau cu risc foarte mare	Ila	C	-
<b>Intervenția valvulară primară și revascularizarea coronariană</b>			
CABG este recomandat la pacienții cu indicație primară pentru chirurgie valvulară aortică sau mitrală și stenoză >70% a unei artere coronare epicardice majore.	I	C	-
CABG ar trebui luat în considerare la pacienții cu indicație primară pentru chirurgie valvulară aortică sau mitrală și stenoză 50-70% a unei artere coronare epicardice majore.	Ila	C	-
PCI poate fi luat în considerare la pacienții cu indicație primară pentru TAVI și stenoză coronariană >70% într-un segment proximal.	Ila	C	-
PCI poate fi luat în considerare la pacienții cu indicație primară pentru reparare de valvă mitrală transcatereter și stenoză coronariană >70% într-un segment proximal.	Ila	C	-
<b>Revascularizarea primară și intervențiile non-coronariene</b>			
Chirurgia valvulară mitrală este indicată la pacienții cu regurgitare mitrală severă supuși CABG și FEVS >30%	I	C	-
Chirurgia valvulară mitrală ar trebui luată în considerare la pacienții cu regurgitare mitrală moderată supuși CABG pentru a ameliora simptomatologia.	Ila	B	432
Repararea regurgitării mitrale moderat-severe ar trebui luată în considerare la pacienții cu indicație primară pentru CABG și FEVS ≤35%.	Ila	B	431
Testele de stres ar trebui luate în considerare la pacienții cu indicație primară pentru CABG și regurgitare mitrală moderată pentru a examina implicarea ischemiei și a regurgitării.	Ila	C	-
Chirurgia valvulară aortică ar trebui luată în considerare la pacienții cu indicație primară pentru CABG și stenoză aortică moderată (definită ca aria valvei 1-1,5 cm <sup>2</sup> [0,6 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> -0,9 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> suprafață corporală] sau gradient aortic mediu 25-40 mmHg în prezența condițiilor normale de flux).	Ila	C	-
<small>CABG=bypass aortocoronarian; BCI=boală coronariană ischemică; CT=tomografie computerizată; VS=ventricul stâng; PCI=intervenții coronariene percutane; FEVS=fracția de eiecție a ventriculului stâng; TAVI= implantare valvulară aortică transcatereter.</small>			
<small><sup>a</sup> Clasă de recomandare <sup>b</sup> Nivel de evidență <sup>c</sup> Referințe</small>			

## 12.2 Indicația primară de revascularizare chirurgicală

Mulți pacienți cu afectare coronariană și FEVS redusă au regurgitare mitrală secundară concomitentă. Datele observaționale din studiul STICH sugerează că adăugarea reparării valvei mitrale la CABG la pacienții cu disfuncție severă de VS (FE ≤35%) și regurgitare mitrală moderat-severă oferă o supraviețuire mai bună decât doar CABG izolat.<sup>431</sup> La fel, pacienții care sunt supuși CABG pentru afectarea coronariană ca problemă principală, ar trebui să efectueze și operația pentru înlocuirea valvei aortice atunci când au stenoză moderată.<sup>411</sup> Decizii de la caz la caz trebuie luate de echipa multidisciplinară în situația pacienților cu indicație pentru PCI și afectare valvulară moderat-severă.

## 13. BOALĂ ARTERIALĂ PERIFERICĂ/ CAROTIDIANĂ ASOCIATĂ

### 13.1 Boală coronariană și carotidiană asociată

Prevalența stenozelor severe de artere carotide crește

cu severitatea afectării coronariene și este un indicator de prognostic negativ.<sup>433</sup> Deși asocierea dintre stenoza arterelor carotidiene și afectarea coronariană este evidentă, prevalența stenozelor carotidiene semnificative la grupul de pacienți cu BCI este relativ mică. Pe de altă parte, până la 40% din pacienții supuși endarterectomiei carotidiene (CEA) au afectare cardiacă ischemică și pot să beneficieze de pe urma evaluării riscului cardiac preoperator.

#### 13.1.1 Factori de risc pentru AVC asociați cu revascularizarea miocardică

Incidența AVC după CABG variază în funcție de vârstă, comorbidități și tehnică chirurgicală. Studiul FREEDOM, care a comparat PCI cu CABG la pacienții diabetici cu afectare coronariană multiplă, a demonstrat o rată a AVC-ului la 30 de zile de 1,8% după CABG și 0,3% după PCI (P=0,002).<sup>175</sup> În mod similar, un risc mai mare de AVC a fost raportat în studiul SYNTAX, care a scăzut în timpul urmăririi pe termen lung și a devenit nesemnificativ la 5 ani (CABG 3,7%vs. PCI

2,4%, P=0,09).<sup>17</sup> Într-o metaanaliză care a cuprins 19 studii clinice randomizate ce includ un număr total de 10944 de pacienți, riscul de AVC a fost mai mic printre pacienții cu PCI decât cei cu CABG la 30 de zile și la un an.<sup>131</sup> Aceste observații ne demonstrează că bypass-ul aortocoronarian presupune un risc mai mare de AVC periprocedural, dar riscul pe termen lung de evenimente cerebrovasculare este similar, indiferent de intervenție.<sup>17</sup> Cea mai comună cauză de AVC asociată CABG este embolizarea de material aterotrombotic din aorta ascendentă, în special în timpul canulării aortei. Riscul de AVC postprocedural după CABG la pacienții cu stenoză carotidiană este asociat cu severitatea stenozei, dar chiar mai mult cu istoricul de AVC sau AIT (accident ischemic tranzitoriu), în ultimele 6 luni.<sup>434</sup> Nu există dovezi solide că afectarea coronariană este o cauză semnificativă de AVC perioperator.<sup>435</sup> Extinderea afectării aterosclerotice în teritoriile extracerebrala și intracerebrala, punerea în evidență radiologic a sechelelor de AVC și afectarea aortică ateromatosa sunt cei mai importanți factori pentru prezicerea unui risc crescut de AVC perioperator.<sup>435</sup>

Deși stenoza carotidiană simptomatică este asociată cu un risc mai mare de AVC, 50% din pacienți care fac AVC după CABG nu au afectare carotidiană semnificativă și 60% din infarctizările teritoriale vizibile la CT sau autopsie nu pot fi atribuite doar afectării carotidiene. Mai mult, doar 40% din AVC după CABG sunt identificate în prima zi după intervenția chirurgicală, în timp ce 60% apar după o recuperare fără evenimente din anestezie. Într-un studiu recent care a inclus 45.<sup>432</sup> pacienți supuși CABG, 1,6% au suferit AVC și factorii de risc pentru toate AVC au fost vârsta, suprafața corporală mică, intervenția de urgență, AVC în antecedente, fibrilație atrială preoperator și intervenția CABG cu circulație extracorporală și cu oprire circulatorie în hipotermie. Pentru AVC intraoperator, factori de risc suplimentari au fost boală arterială periferică și carotidiană, chirurgia cardiacă în antecedente, stare clinică alterată, disfuncție de VS, stenoză >70% de arteră coronariană circumflexă, CABG cu circulație extracorporală și oprire cardiacă sau oprire circulatorie în hipotermie.<sup>436</sup>

Deși riscul de AVC este scăzut printre pacienții cu afectare coronariană care fac PCI, SCA, insuficiența cardiacă și ateroscleroza extensivă sunt factori de risc independenți pentru acest efect advers. Într-un registru ce a cuprins 348.092 de pacienți, rata AVC și a AIT a însumat doar 0,11% și nu a fost diferită în funcție de abordul ales, fie radial, fie femural.<sup>437</sup>

### 13.1.2 Măsurile preventive pentru a reduce riscul de AVC după CABG

Detectarea stenozelor carotidiene severe de bifurcație poate să conducă la revascularizare carotidiană concomitentă în cazuri selectate. Identificarea unei aorte aterosclerotice este considerată un pas important în reducerea riscului de AVC după CABG. CT preoperatorie și ecografia epiaortică intraoperatorie—mai bună decât palparea aortei—pot să conducă la modificări ale managementului operator care să reducă riscul de AVC asociat CABG.<sup>438,439</sup> Există totuși dovezi contradictorii în ceea ce privește influența CABG pe cord bătând asupra incidenței AVC.<sup>440</sup> Un studiu clinic randomizat recent nu a arătat nicio diferență asupra incidenței AVC între CABG cu folosirea circulației extracorporale și CABG pe cord bătând la 30 de zile.<sup>441</sup> Totuși, studiile care au implicat o tehnică de minimă manipulare a aortei au raportat un risc mai mic de AVC și MACCE pentru CABG pe cord bătând.<sup>442,443</sup>

Terapia medicală perioperatorie joacă un rol fundamental în prevenția complicațiilor neurologice după CABG. S-a demonstrat că statinele în combinație cu betablocantele au efect de scădere a riscului de AVC după CABG.<sup>444</sup>

### 13.1.3 Revascularizarea carotidiană la pacienții programați pentru revascularizare miocardică

La pacienții cu AIT sau AVC în antecedente în prezența unei stenoze carotidiene semnificative (50-99% la bărbați; 70-99% la femei), endarterectomia carotidiană realizată de echipe experimentate poate să reducă riscul de AVC și deces perioperator.<sup>434</sup> Pe de altă parte, la pacienții cu stenoză carotidiană unilaterală asimptomatică ar trebui realizată doar revascularizare miocar-

Screeningul arterelor carotide premergător CABG			
Recomandări	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
La pacienții supuși CABG, ecografia Doppler este recomandată la pacienții cu istoric de AVC/AIT sau sufluri carotidiene.	I	C	
Ecografia Doppler ar trebui luată în considerare la pacienții BCI multivasculară, BAP sau >70 de ani.	IIa	C	
RM, CT sau DSA ar putea fi luate în considerare dacă stenoza carotidiană la ecografia Doppler >70% și revascularizarea miocardică este luată în considerare.	IIb	C	
Screeningul pentru stenoza carotidiană nu este indicat la pacienții cu BCI instabilă ce necesită CABG de urgență, fără AVC recent sau AIT.	III	B	433

CABG=bypass aortocoronarian; BCI=boala cardiacă ischemică; CT=tomografie computerizată; DSA=angiografia digitală cu subtracție; RM=rezonanță magnetică; BAP= boală arterială periferică; AIT=accident ischemic tranzitoriu.

<sup>a</sup> Clasă de recomandare  
<sup>b</sup> Nivel de evidență  
<sup>c</sup> Referințe

<b>Revascularizarea carotidiană la pacienții programați pentru intervenție de bypass aortocoronarian.</b>			
<b>Recomandări</b>	<b>Clasă<sup>a</sup></b>	<b>Nivel<sup>b</sup></b>	<b>Ref<sup>c</sup></b>
CEA sau CAS trebuie efectuate de echipe ce realizează o rată combinată de deces/AVC de: <3% la pacienții fără simptome neurologice în antecedente <6% la pacienții cu simptome neurologice în antecedente.	I	A	434
Se recomandă individualizarea indicației de revascularizare carotidiană după discutarea de către o echipă multidisciplinară care să includă și un medic neurolog.	I	C	
Momentul efectuării procedurilor (în același timp sau stadializat) trebuie stabilit în funcție de expertiza locală și prezentarea clinică, având prioritate teritoriul cel mai simptomatic.	Ila	C	
În cazul pacienților cu istoric de AIT/AVC în ultimele 6 luni			
Revascularizarea carotidiană se recomandă pentru stenozele carotidiene de 70-99%	I	C	
Revascularizarea carotidiană poate fi luată în considerare și pentru stenozele carotidiene de 50-69% în funcție de factori specifici pacientului și de prezentarea clinică.	Ilb	C	
În cazul pacienților fără istoric de AIT/AVC în ultimele 6 luni			
Revascularizarea carotidiană poate fi luată în considerare la bărbații cu stenoză carotidiană 70-99% bilaterală sau stenoză carotidiană 70-99% și ocluzie contralaterală.	Ilb	C	
Revascularizarea carotidiană poate fi luată în considerare la bărbații cu stenoză carotidiană 70-99% și infarct cerebral silențios ipsilateral în antecedente.	IIB	C	
<small>CAS = stentare carotidiană; CEA = endarterectomie carotidiană; AIT = accident ischemic tranzitor; AVC = accident vascular cerebral. <sup>a</sup> Clasă de recomandare. <sup>b</sup> Nivel de evidență. <sup>c</sup> Referințe Termenul de stenoză carotidiană se referă la o stenoză în porțiunea extracraniană a arterei carotide interne, și gradul stenozei este conform criteriilor NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial)</small>			

dică, pentru că revascularizarea carotidiană concomitentă duce doar la o mică reducere a riscului de AVC și deces (1% pe an).<sup>434</sup>

Revascularizarea carotidiană poate fi luată în considerare la bărbații asimptomatici cu stenoză carotidiană severă bilaterală sau cu ocluzie contralaterală, cu condiția ca riscul de AVC sau deces la 30 zile să fie sub 3% și speranța de viață să fie peste 5 ani. În cazul femeilor cu boală carotidiană asimptomatică sau a pacienților cu speranță de viață <5 ani, beneficiul revascularizării carotidiene rămâne incert.<sup>434</sup> În absența unor dovezi clare că procedura de revascularizare carotidiană prin CEA sau stentare carotidiană (CAS), realizată stadializat sau în același timp, este benefică pacienților supuși intervenției de bypass aortocoronarian, deciziile trebuie luate pe bază individuală de o echipă multidisciplinară ce include și un medic neurolog. Această strategie este valabilă și în cazul pacienților programați pentru PCI. Combinarea PCI cu CAS în aceeași ședință la pacienți electivi nu se recomandă de rutină, cu excepția situației rar întâlnite de sindrom coronarian acut concomitent cu sindrom carotidian acut.

### 13.1.4 Tipuri de revascularizare la pacienții cu boală coronariană și carotidiană asociate

Puțini dintre pacienții programați pentru bypass aortocoronarian necesită revascularizare carotidiană, fie sincron sau stadializat.<sup>445-448</sup> În absența studiilor randomizate care să compare diferite strategii de management la pacienții cu boală coronariană și carotidiană concomitente, alegerea modalității de revascularizare carotidiană (CEA vs. CAS) trebuie să ia în calcul comorbidațiile pacientului, anatomia vaselor supraaor-

tice, gradul de urgență al intervenției de bypass aortocoronarian și experiența locală.<sup>449</sup> Experiența operatorului operator se reflectă în rezultatele ambelor metode de revascularizare carotidiană, dar mai ales în cazul CAS, cu rate crescute de mortalitate la pacienții tratați de operatori cu număr mic de proceduri și cu experiență mai scăzută.<sup>450</sup> Dacă procedura de CAS este efectuată înainte de procedura de bypass aorto-

<b>Tipuri de revascularizare carotidiană</b>			
<b>Recomandări</b>	<b>Clasă<sup>a</sup></b>	<b>Nivel<sup>b</sup></b>	<b>Ref<sup>c</sup></b>
Alegerea modalității de revascularizare carotidiană (CEA vs. CAS) la pacienții supuși intervenției de by-pass aortocoronarian trebuie să ia în calcul comorbidațiile pacientului, anatomia vaselor supra-aortice, gradul de urgență al intervenției de bypass aortocoronarian și expertiza locală.	Ila	B	446, 447, 449, 453
ASA se recomandă imediat înainte și după revascularizarea carotidiană.	I	A	454
Dubla antiagregare plachetară cu ASA și clopidogrel se recomandă la pacienții supuși CAS pentru o durată de cel puțin 1 lună.	I	B	455, 456
CAS trebuie luată în considerare la pacienții cu: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stenoze post-iradiere sau post-chirurgical.</li> <li>• Obezitate, abord chirurgical dificil, traheostomă, paralizie laringiană</li> <li>• Stenoze carotidiene la mai multe niveluri sau stenoză localizată în porțiunea superioară a arterei carotide interne.</li> <li>• Comorbidații severe ce contraindică CEA.</li> </ul>	Ila	C	
<small>ASA = acid acetilsalicilic; CAS = stentare carotidiană; CEA = endarterectomie carotidiană. <sup>a</sup> Clasă de recomandare. <sup>b</sup> Nivel de evidență. <sup>c</sup> Referințe.</small>			

coronarian electivă, necesitatea dublei antiagregari plachetare (DAPT) întârzie de obicei cu 4-5 săptămâni intervenția chirurgicală<sup>451,452</sup>.

### 13.2 Asocierea bolii coronariene cu boala arterială periferică

Boala arterială periferică este un predictor important de evenimente adverse după revascularizarea miocardică și prezice un prognostic prost pe termen lung.<sup>457,458</sup> Pacienții cu boală arterială periferică manifestă clinic sunt la risc crescut de complicații procedurale atât în cazul PCI, cât și în cazul intervenției de bypass aortocoronarian. Comparând rezultatele PCI cu cele ale bypass-ului aortocoronarian la pacienții cu boală arterială periferică și boală coronariană multivasculară, bypass-ul aortocoronarian se asociază cu supraviețuire crescută la 3 ani față de PCI la pacienți similari, în ciuda unei mortalități intraspitalicești crescute. Informații din registre au arătat că pacienții cu boală coronariană multivasculară și boală arterială periferică supuși unei intervenții de bypass aortocoronarian au o supraviețuire crescută la 3 ani față de pacienții similari supuși unei intervenții de PCI, în ciuda unei mortalități intraspitalicești mai mari. În cazul bypass-ului aortocoronarian, trebuie evitată recoltarea de vene de la nivelul membrelor inferioare afectate de boală arterială periferică (cu simptome semnificative); totuși, fără date consistente disponibile la acest tip de populație, cele două metode de revascularizare miocardică sunt probabil complementare în cazul pacienților cu boală arterială periferică, ca și în cazul pacienților cu boală coronariană.

### Chirurgia vasculară necardiacă la pacienții cu boală coronariană asociată.

Pacienții programați la chirurgie vasculară necardiacă au risc crescut de morbiditate și mortalitate cardiovasculară datorită incidenței crescute a bolii coronariene (simptomatică/asimptomatică) asociate.<sup>451,459</sup> Rezultatele celui mai mare studiu clinic randomizat au demonstrat că, la 510 pacienți randomizați la revascularizare miocardică profilactică (fie prin PCI sau chirurgical) sau doar la tratament medical, nu există un avantaj al revascularizării în ceea ce privește incidența infarctului miocardic perioperator, mortalitatea precoce sau pe termen lung.<sup>460</sup> Pacienții incluși în acest studiu aveau funcție VS prezervată și boală coronariană stabilă. Un studiu clinic randomizat ce a înrolat 208 pacienți cu risc cardiac moderat sau înalt, programați pentru chirurgie vasculară majoră, a raportat rezultate similare: pacienții la care s-a efectuat sistematic coronarografie

și revascularizare preoperator au avut rezultate similare în timpul spitalizării, dar mai puține evenimente cardiovasculare la 4 ani în comparație cu o strategie selectivă.<sup>461</sup> În concluzie, la unii pacienți cu risc înalt selectați, revascularizarea miocardică stadializată sau concomitentă poate fi benefică, cu opțiuni ce variază de la abordarea chirurgicală într-o singură etapă, PCI combinată cu proceduri endovasculare periferice sau proceduri hibrid.

Studii clinice randomizate ce au înrolat pacienți cu risc înalt, studii de cohorta și meta-analize oferă dovezi clare că, la pacienții supuși chirurgiei vasculare non-cardiace cu risc înalt sau procedurilor endovasculare cu risc înalt, tratamentul medicamentos, ce include și statine, conferă o incidență mai mică a mortalității de cauză cardiacă și a infarctului miocardic.<sup>458</sup> În concluzie, complicațiile cardiovasculare perioperatorii sunt frecvent întâlnite la pacienții cu BAP și boală coronariană asociată și determină o morbiditate semnificativă după chirurgia vasculară non-cardiacă. Toți pacienții necesită screening preoperator, pentru identificarea și minimizarea riscului, cu o atenție deosebită pentru boala coronariană cunoscută, factorii de risc pentru boală coronariană și capacitatea funcțională.<sup>451,462</sup>

## 14. PROCEDURI DE REPETARE A REVASCULARIZĂRII ȘI PROCEDURI HIBRID

### 14.1 Disfuncția precoce de graft

Disfuncția precoce de graft după intervenția de bypass aortocoronarian, evaluată prin control angiografic intraoperator, este raportată în până la 12% din grafturi (artera mamară internă stângă 7%, vena safenă 8%)<sup>463</sup>, dar numai o minoritate, circa 3%, este manifestă clinic.<sup>464</sup> Disfuncția de graft se poate datora defectelor de conduct, erorilor tehnice de anastomoză, fluxului scăzut la nivelul vasului nativ sau fluxului competitiv cu vasul nativ. Când este relevantă din punct de vedere clinic, disfuncția acută de graft poate cauza infarct miocardic, ce determină creșterea mortalității și a evenimentelor cardiace majore. Suspiciunea de disfuncție de graft trebuie luată în considerare în prezența semnelor ECG de ischemie, aritmiilor ventriculare, modificării importante a biomarkerilor, anomaliilor de cinetică nou apărute sau instabilității hemodinamice.<sup>465</sup> Datorită specificității reduse a modificărilor ECG și anomaliilor ecocardiografice de cinetică în perioada postoperatorie, precum și apariției întârziate a modificărilor biomarkerilor, decizia de evaluare angiografică va fi luată după o evaluare atentă a tuturor acestor factori.

<b>Managementul pacienților cu boală coronariană și boală periferică asociate</b>			
<b>Recomandări</b>	<b>Clasa<sup>a</sup></b>	<b>Nivel<sup>b</sup></b>	<b>Ref<sup>c</sup></b>
În cazul pacienților cu SCA se recomandă amânarea chirurgiei vasculare și tratarea mai întâi a bolii coronariene, exceptând cazurile în care chirurgia vasculară nu poate fi amânată datorită situațiilor amenințătoare de viață	I	C	
Alegerea între bypass aortocoronarian și PCI trebuie făcută conform recomandărilor generale pentru revascularizare, luând în considerare tipul de boală coronariană, comorbiditățile, și prezentarea clinică.	I	C	
Revascularizarea miocardică profilactică înainte de chirurgia vasculară cu risc înalt poate fi luată în considerare la pacienți stabili dacă aceștia au semne persistente de ischemie extensivă sau sunt la risc cardiac crescut. <sup>d</sup>	IIb	B	461,462
<sup>a</sup> Clasa de recomandare. <sup>b</sup> Nivel de evidenta. <sup>c</sup> Referinte. <sup>d</sup> Risc cardiac crescut (risc cardiac >5%) : 1) chirurgia aortei și a altor vase mari; 2) chirurgie vasculară periferică			

Coronarografia perioperatorie este recomandată când există suspiciune de ischemie miocardică, pentru identificarea cauzei acesteia și a decide tratamentul adecvat.<sup>463,465,466</sup> În cazul pacienților simptomatici, disfuncția precoce de graft este cauza ischemiei în circa 82% din cazuri.<sup>467</sup> În cazul disfuncției precoce de graft, PCI de urgență poate limita extensia infarctului miocardic în comparație cu reintervenția chirurgicală.<sup>467</sup> Ținta pentru PCI este fie vasul nativ, fie graftul cu arteră mamară internă (AMI), în timp ce graftul cu venă safenă și anastomoza trebuie evitate datorită riscurilor de embolizare, respectiv perforare.

Reintervenția chirurgicală se preferă dacă leziunea nu poate fi abordată intervențional sau în cazul ocluziei mai multor grafturi importante. La acest grup de pacienți a fost raportată o mortalitate precoce de 9-15%, fără diferențe între cele două strategii de revascularizare.<sup>467</sup>

În cazul pacienților asimptomatici, repetarea revascularizării trebuie luată în considerare când artera are un calibru suficient de mare și vascularizează un teritoriu miocardic important. Strategia optimă de tratament la pacienții cu disfuncție acută de graft trebuie decisă în urma consultului ad hoc între chirurgul cardiovascular

și cardiologul intervenționist, luând în considerare statusul clinic al pacientului și extensia miocardului la risc.

#### 14.2 Progresia bolii și disfuncția tardivă de graft

Apariția ischemiei după bypass aortocoronarian se poate datora progresiei bolii la nivelul vaselor native sau afectării grafturilor. (Tabel 9) La acești pacienți, repetarea revascularizării se indică în prezența simptomelor semnificative sub tratament medical și la pacienții asimptomatici cu dovadă obiectivă de ischemie miocardică semnificativă (>10% VS).<sup>54,143</sup> Revascularizarea nu pare să influențeze supraviețuirea pacienților cu graft AMI stângă pe ADA patent și ischemie în teritoriile arterei coronare drepte și circumflexă, în comparație doar cu tratamentul medicamentos.

#### Repetarea procedurii de bypass aorto-coronarian sau PCI

PCI la pacienții cu bypass aortocoronarian are rezultate mai proaste atât pe termen scurt, cât și pe termen lung în comparație cu PCI la pacienții fără bypass. Reintervenția de bypass aortocoronarian este însoțită de o creștere de 2 până la 4 ori a mortalității față de prima intervenție.<sup>477,478</sup> Există puține date care să compare eficacitatea PCI vs. repetarea procedurii de bypass aortocoronarian la acești pacienți. În studiul și registrul AWSOME (*Angina With Extremely Serious Operative Mortality Evaluation*), mortalitatea intraspitalicească a fost mai mare la pacienții la care s-a repetat procedura de bypass aortocoronarian față de pacienții la care s-a efectuat PCI.<sup>151,479</sup> Date observaționale mai recente au evidențiat rezultate similare pe termen lung la pacienții cu reintervenție de bypass aortocoronarian față de cei cu PCI, cu o rată mai mare a revascularizării în grupul PCI.<sup>479,480</sup> Având în vedere riscul crescut de mortalitate procedurală în cazul repetării procedurii de bypass aortocoronarian și rezultatele similare pe termen lung, la pacienții cu AMI stângă patentă și anatomie favorabilă, se preferă strategia de revascularizare prin PCI. Repetarea procedurii de bypass aortocoronarian se preferă la pacienții cu grafturi ocluzionate sau sever afectate, cu funcție sistolică VS scăzută, cu mai multe ocluzii ale arterelor native sau în cazul absenței graftu-

<b>Patenața grafturilor după bypass aortocoronarian</b>				
<b>Graft</b>	<b>Patenața la 1 an</b>	<b>Patenața la 4-5 ani</b>	<b>Patenața la peste 10 ani</b>	<b>Ref</b>
Vena safenă	75-95%	65-85%	32-71%	473-477
Artera radială	92-96%	90%	63-83%	473,474,478-480
AMI stângă	>95%	90-95%	88-95%	475,480
AMI dreaptă	>95%	>90%	65-90%	475

AMI = artera mamară internă



rilor arteriale patente. AMI este vasul de elecție în cazul repetării procedurii de bypass aortocoronarian.<sup>481</sup>

Abordul de elecție în PCI este vasul nativ care are graftul nefuncțional, cu condiția ca vasul să nu fie ocluzionat cronic. PCI pentru ocluzie totală cronică (CTO) poate fi indicată când există simptome de ischemie, dar cu evidențierea atât a ischemiei semnificative, cât și a viabilității miocardice în teritoriul irigat. Dacă nu se poate realiza PCI vasului nativ, PCI graftului venos rămâne o opțiune posibilă.

**PCI pentru leziuni la nivelul grafturilor venoase** PCI la nivelul grafturilor venoase se asociază cu un risc crescut de embolizare distală și infarct miocardic periprocedural.<sup>482</sup> PCI pentru stenozele de novo de la nivelul grafturilor venoase este considerată o intervenție cu risc înalt deoarece placa de aterom de la nivelul grafturilor venoase este friabilă și mai susceptibilă embolizării distale. O analiză globală a cinci studii randomizate a raportat faptul că inhibitorii GP IIb/IIIa sunt mai puțin eficienți în procedurile efectuate la nivelul grafturilor venoase față de cele pe vase native.<sup>483</sup> Au fost evaluate câteva abordări diferite de prevenire a embolizării distale, ce includ: ocluzie/aspirare distală, ocluzie proximală, filtre, sau stenturi acoperite cu plasă.<sup>484</sup> Spre deosebire de dispozitivele ocluzive, protecția distală cu filtre oferă avantajul menținerii perfuziei antegrade și posibilitatea de injectare de substanță de contrast. Date combinate, majoritatea din studii comparative între dispozitive și endpoint-uri surogat, sprijină folosirea dispozitivelor de protecție embolică distală în PCI efectuată la nivelul grafturilor venoase<sup>485,486</sup>. Într-un studiu randomizat ce a comparat diferite dispozitive de protecție distală în PCI efectuat la nivelul grafturilor venoase, singurul predictor independent al evenimentelor adverse majore cardiovasculare a fost cantitatea de placă de aterom, nu tipul de dispozitiv de protecție folosit.<sup>487</sup> Experiența cu alte dispozitive, cum sunt stenturile cu plasă, este limitată<sup>488</sup>.

Implantarea de stenturi farmacologic active la nivelul leziunilor de pe grafturile venoase se asociază cu un risc mai mic de repetare a revascularizării față de stenturile metalice simple<sup>489-497</sup>. În registrul SCAAR (*Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry*) din 3063 proceduri cu 4576 stenturi – inclusiv leziuni la nivelul grafturilor venoase tratate cu stenturi BMS și DES – mortalitatea a fost mai mică în cazul pacienților care au primit stenturi DES.<sup>489</sup> În schimb, în studiul randomizat ISAR-CABG (*Is Drug-Eluting-Stenting Associated with Improved Results in Coronary Artery Bypass Grafts*) nu s-au observat diferențe în ceea ce privește numărul de decese, infarct miocardic sau tromboză de stent.<sup>495</sup>

Rezultatele pe termen lung (până la 7 ani post-procedură) a stenturilor DES în leziunile de pe grafturile venoase sunt satisfacatoare, fără risc excesiv de tromboză de stent și cu o rată mai mică de restenoză față de stenturile BMS.<sup>494,496</sup> În comparație cu PCI pe vasele native, pacienții la care se efectuează PCI la nivelul grafturilor venoase au rezultate clinice mai proaste pe termen lung.<sup>498</sup>

### 14.3 Eșecul PCI

Majoritatea complicațiilor legate de PCI (disecții, ocluzii, tromboză intracoronariană și perforare coronariană) sunt rezolvate cu succes în laboratorul de cateterism.<sup>499,500</sup> Intervenția chirurgicală de urgență pentru rezolvarea complicațiilor PCI e necesară doar în cazul complicațiilor majore care nu pot fi rezolvate adecvat prin tehnici percutane,<sup>499,500</sup> în special pacienții cu infarct miocardic mare datorită unei ocluzii iatrogene care nu poate fi rezolvată percutan sau cei cu tamponadă cardiacă iatrogenă la care nu s-a putut realiza pericardiocenteză, sau cu tamponadă recurentă.<sup>499-500</sup> În caz de instabilitate hemodinamică severă, e de preferat montarea balonului de contrapulsatie intraaortic sau a dispozitivelor de circulație asistată înainte de intervenția chirurgicală.

### 14.4 Repetarea PCI

Recurența simptomelor de ischemie după PCI este rezultatul restenozei, revascularizării incomplete, sau progresiei bolii aterosclerotice. Repetarea PCI datorită trombozei de stent aparută tardiv sau foarte tardiv este rară.

### Restenoza

Restenoza asociată cu angină sau ischemie trebuie tratată prin repetarea revascularizării și PCI rămâne strategia de ales la acești pacienți, dacă este posibilă din punct de vedere tehnic. În trecut, în aceste situații se folosea angioplastia cu balon, cu rezultate inițiale bune, dar rate mari de recurență.<sup>501,502</sup> Stenturile metalice simple oferă rezultate mai bune inițial în restenoza intrastent, dar nefavorabile pe termen lung, de aceea sunt folosite la pacienții cu rezultate suboptimale după angioplastia cu balon sau la vase cu diametru mare.<sup>501,502</sup> Deși brahiterapia a fost eficientă pentru restenoza intrastent, nu a fost niciodată folosită pe scară largă, în primul rând datorită problemelor de logistică. În momentul de față, la pacienții cu restenoză intrastent BMS sau DES, se recomandă implantarea de stenturi DES, rezultatele fiind superioare celor obținute cu angioplastia cu balon, stenturi metalice simple, sau brahiterapie.<sup>501-505</sup> De asemenea, la acești pacienți, sunt

eficiente baloanele farmacologic active, mai ales când există deja mai mult de două stenturi suprapuse. Baloanele farmacologic active sunt superioare baloanelor simple și au rezultate similare cu stenturile DES de primă generație la pacienții cu restenoză intrastent BMS sau DES.<sup>506-512</sup> Folosirea imagisticii intracoronariene poate oferi detalii despre mecanismul restenozei intrastent. Subexpandarea stentului trebuie corectată, la repetarea procedurii, dacă este posibil. La pacienții cu episoade recurente de restenoză difuză intrastent și la cei cu boală coronariană multivasculară asociată, mai ales în prezența altor leziuni complexe precum ocluzii totale cronice, trebuie luat în considerare bypass- ul aortocoronarian, în loc de o nouă procedură de PCI.

### Progresia bolii

Pacienții cu progresia bolii după PCI reprezintă până la 50% din reintervenții.<sup>513,514</sup> Aceștia trebuie tratați folosind criterii similare celor aplicate pacienților fără revascularizare în antecedente, dacă rezultatele angiografice și funcționale ale intervențiilor anterioare sunt satisfăcătoare. La acești pacienți, PCI reprezintă un tratament foarte bun, dar trebuie acordată o atenție deosebită identificării stenturilor precedente, deoarece acestea pot complica reintervenția la nivelul aceluiași vas. Strategiile farmacologice de prevenție trebuie maximizate la această populație.

### Tromboza de stent

Deși tromboza de stent este foarte rară, ea poate avea consecințe clinice devastatoare. Tromboza de stent se manifestă de obicei ca infarct miocardic acut de mari dimensiuni, ce necesită efectuarea de urgență de PCI primar.<sup>515</sup> Datorită frecvenței reduse a acestei complicații, strategia intervențională optimă nu este foarte clar stabilită, dar folosirea trombaspirației și a inhibitorilor GP IIb/IIIa este frecvent recomandată. Pentru corectarea problemelor mecanice legate de stent, trebuie folosită dilatarea cu balon la presiuni mari.<sup>516</sup> În această situație, s-a sugerat că folosirea imagisticii intracoronariene ar putea fi utilă pentru corectarea problemelor mecanice și pentru optimizarea rezultatelor finale.<sup>516,517</sup> Deși tomografia de coerență optică (OCT) oferă o rezoluție superioară ecografiei intravasculare (IVUS) și poate identifica trombul roșu, conul de umbră determinat de tromb poate interfera cu vizualizarea structurilor subiacente. Unii pacienți cu tromboză de stent foarte tardivă au de fapt ca substrat patologic subiacent neoateroscleroza, aceasta fiind identificată prin imagistica intracoronariană.<sup>516</sup> Deși beneficiul reimplantării unui stent la pacienții cu tromboză de stent

este discutabil și ar trebui evitată când se obțin rezultate satisfăcătoare după dilatarea cu balon, un nou stent poate fi necesar pentru rezolvarea disecțiilor sau leziunilor adiacente și optimizarea rezultatului final.<sup>517</sup> Detectia și corectarea oricărui factor trombogen predispozant sunt de asemenea importante în aceste cazuri.<sup>516</sup>

Inhibarea agregării plachetare este de importanță majoră pentru minimizarea riscului de tromboză de stent, precum și a recurenței acesteia. Astfel, la pacienții cu tromboză de stent, o atenție deosebită trebuie acordată alegerii celui mai potrivit inhibitor P2Y<sub>12</sub> și asigurării complianței prin informarea corectă a pacientului. Nu există date care să arate că testarea funcției plachetare este eficientă în ghidarea procesului decizional în ceea ce privește tipul de inhibitor P2Y<sub>12</sub> în aceste circumstanțe specifice. Ținând cont că prasugrelul și ticagrelorul scad riscul de tromboză de stent,<sup>341,518</sup> aceștia sunt de preferat în locul clopidogrelului. Durata tratamentului trebuie să fie de cel puțin 12 luni după evenimentul acut și chiar mai lungă dacă este bine tolerată. În cazurile în care aceste medicamente noi nu sunt disponibile sau sunt contraindicate, dublarea dozei de clopidogrel poate fi o alternativă.<sup>519</sup>

### 14.5 Proceduri hibride

Revascularizarea miocardică hibridă este o intervenție planificată ce combină chirurgia cardiacă cu o procedură intervențională percutană efectuate într-un timp prestabilit.<sup>520-523</sup> Procedurile pot fi efectuate una după alta într-o sală de operații hibridă sau secvențial în momente diferite în sali de operație și de cateterism convenționale. La acești pacienți, este esențială discutarea cazului într-o echipă multidisciplinară.

Proceduri hibride precum bypass la nivelul arterei descendente anterioare (ADA) cu artera mamară internă (AMI) combinat cu PCI la nivelul altor teritorii sunt rezonabile când PCI la nivelul LAD nu este posibilă sau nu este de așteptat să aibă rezultate bune pe termen lung sau în situațiile în care revascularizarea completă prin bypass aortocoronarian se asociază cu un risc chirurgical crescut.<sup>520,521</sup> Deși în majoritatea centrelor numărul de proceduri hibrid este relativ mic, aceste proceduri sunt de luat în considerare în cazuri precum:

1. Pacienți selectați cu boală uniconariană la nivelul ADA sau boală coronariană multivasculară cu teritorii nefavorabile pentru graft-uri chirurgicale exceptând teritoriul ADA, pentru care o procedură minim invazivă de bypass aortocoronarian (MIDCAB) poate fi realizată pentru graf-tarea ADA folosind artera mamară internă stângă

<b>Repetarea revascularizării</b>			
<b>Recomandari</b>	<b>Clasa<sup>a</sup></b>	<b>Nivel<sup>b</sup></b>	<b>Ref<sup>c</sup></b>
<b>Disfuncția de graft și ischemia survenite precoce postoperator</b>			
Se recomandă coronarografie la pacienții cu: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Simptome de ischemie și/sau anomalii de biomarkeri sugestive pentru infarct miocardic perioperator.</li> <li>• Modificări ECG de ischemie ce indică o zonă mare la risc.</li> <li>• Anomalii noi semnificative de cinetică parietală.</li> <li>• Instabilitate hemodinamică.</li> </ul>	I	C	
Se recomandă luarea deciziei fie de PCI fie de reintervenție chirurgicală după o consultare ad hoc în cadrul echipei Heart Team, bazată pe fezabilitatea revascularizării, zona la risc, comorbidațiile, și statusul clinic.	I	C	
La pacienții cu ischemie precoce după by-pass aorto-coronarian, PCI trebuie preferată fața de reintervenția chirurgicală dacă este fezabilă din punct de vedere tehnic.	IIa	C	
Dacă se realizează PCI, trebuie mai degrabă luată în considerare revascularizarea vaselor native sau a grafturilor AMI, decât cea a grafturilor venoase.	IIa	C	
<b>Progresia bolii și disfuncția tardivă de graft</b>			
Repetarea revascularizării este indicată la pacienții cu simptome severe sau ischemie extensivă sub tratament medical, dacă este fezabilă din punct de vedere tehnic.	I	B	54,143
PCI trebuie considerată ca primă alegere dacă este fezabilă din punct de vedere tehnic.	IIa	C	
PCI la nivelul arterei native este abordarea de elecție, dacă este fezabilă din punct de vedere tehnic.	IIa	C	
AMI, dacă este disponibilă, este vasul de elecție pentru reintervenția de by-pass aorto-coronarian	I	B	481
Reintervenția de by-pass aorto-coronarian trebuie luată în considerare la pacienții fără graft AMI pe ADA.	IIa	B	481
Reintervenția de by-pass aorto-coronarian poate fi luată în considerare la pacienții cu leziuni și anatomie nefavorabile pentru revascularizarea prin PCI.	IIb	C	
PCI poate fi luată în considerare la pacienții cu graft AMI patent dacă este fezabilă din punct de vedere tehnic	IIb	C	
Stenturile farmacologic active (DES) sunt recomandate pentru PCI la nivelul grafturilor venoase	I	A	489-495
Folosirea dispozitivelor de protecție distală este recomandată pentru PCI la nivelul grafturilor venoase dacă este posibilă din punct de vedere tehnic.	I	B	484,485
<b>Restenoza</b>			
Repetarea PCI este recomandată, dacă este fezabilă din punct de vedere tehnic	I	C	
Pentru tratamentul restenozei intrastent se recomandă stenturile DES (în interiorul BMS sau DES)	I	A	501,502, 508, 511, 524
Pentru tratamentul restenozei intrastent se recomandă baloanele farmacologic active (în interiorul BMS sau DES)	I	A	507-511, 524
IVUS și/sau OCT trebuie luate în considerare pentru detectarea problemelor mecanice legate de stent.	IIa	C	
<b>Tromboza de stent</b>			
Se recomandă PCI de urgență pentru restaurarea patenței stentului și a vasului, și a perfuziei miocardice.	I	C	
Se recomandă terapia de dublă antiagregare plachetară cu inhibitori P2Y12 puternici (prasugrel sau ticagrelor)	I	C	
Trebuie luate în considerare aspirarea adjuvantă a trombului și dilatarea cu balon la presiuni înalte	IIa	C	
IVUS și/sau OCT trebuie luate în considerare pentru detectarea problemelor mecanice legate de stent.	IIa	C	
<b>Proceduri hibrid</b>			
Procedurile hibrid, definite ca proceduri de revascularizare percutană și chirurgicală combinate sau consecutive, pot fi luate în considerare la anumite subtipuri de pacienți în centre experimentate.	IIb	C	

(AMI). Leziunile restante de la nivelul celorlalte vase sunt ulterior tratate prin PCI.

2. Pacienți cu bypass aortocoronarian în antecedente care necesită chirurgie de înlocuire valvulară și care au cel puțin un graft important funcțional (ex. AMI pe ADA) și unul sau doua grafturi ocluzionate, cu vase native adecvate pentru PCI.
3. Combinarea revascularizării intervenționale cu procedurile chirurgicale valvulare efectuate fără sternotomie (ex. PCI și reparare valvulară mitrală minim invazivă sau PCI și implantare de valvă aortică transapical).

În plus, unii pacienți cu boală coronariană multi-vasculară ce se prezintă cu STEMI necesită inițial PCI primară a vasului responsabil de infarct, dar ulterior pot necesita revascularizare completă chirurgicală. O situație similară se întâlnește când pacienți cu boala coronariană și boală valvulară necesită revascularizare PCI de urgență. De asemenea, în situațiile în care intraoperator se evidențiază o aortă sever calcificată, chirurgul poate decide să nu realizeze o revascularizare completă, preferând PCI ulterioară.

## 15. ARITMIILE

### 15.1 Aritmiile ventriculare

#### 15.1.1 Revascularizarea pentru prevenția morții subite cardiace la pacienții cu boală coronariană stabilă și funcție redusă a ventriculului stâng

Revascularizarea joacă un rol important în reducerea frecvenței aritmiilor ventriculare la pacienții cu funcție VS normală și ușor redusă (studiile CASS,<sup>525</sup> *European Coronary Surgery Study*).<sup>109</sup> Astfel, revascularizarea a scăzut semnificativ riscul de moarte subită cardiacă la pacienții cu boală coronariană și FEVS <35% [*Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD)*].<sup>526</sup> De asemenea, implantul simultan de defibrilator automat implantabil (ICD), în timpul procedurii de bypass aortocoronarian nu a îmbunătățit supraviețuirea pacienților cu funcție VS redusă (CABG Patch).<sup>527</sup> În schimb, s-a observat un risc crescut de tahicardie ventriculară și fibrilație ventriculară, de 5%, respectiv 8%, cu fiecare 1 an trecut de la momentul revascularizării, indiferent de modul de revascularizare, posibil legat de progresia bolii coronariene (*Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial – Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT)*).<sup>528</sup> Dovezi indirecte pentru un efect protector al revascularizării coronariene în ceea ce privește moartea subită cardiacă sunt oferite de analizele retrospective a datelor din studiile MADIT II (*Multicentre Automatic Defibrillator Implantation Trial II*) și SCD-HEFT (*Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial*), în care implantul de ICD s-a făcut pentru profilaxia primară a morții subite cardiace la pacienți cu boală coronariană, respectiv cu o fracție de ejeție <30-35%. În aceste studii, implantarea de ICD nu a redus moartea subită dacă revascularizarea fusese realizată cu 6 luni (MADIT II)<sup>608</sup> sau 2 ani (SCD-HEFT)<sup>529</sup> înainte de implantarea ICD. În final, studiul STICH, care a investigat efectul revascularizării (bypass aortocoronarian) la pacienți cu funcție VS redusă (<35%) a evidențiat un trend nesemnificativ de reducere a mortalității globale în grupul pacienților cu bypass aortocoronarian, dar un beneficiu semnificativ al endpoint-urilor cardiovasculare (ex. deces de cauza cardiacă, inclusiv moarte subită cardiacă).<sup>112</sup> Datorită efectului protector al revascularizării în ceea ce privește incidența aritmiilor ventriculare, pacienții cu disfuncție VS de cauză ischemică (FEVS <35%) luați în calcul pentru implant ICD pentru prevenție primară, trebuie evaluați pentru ischemie reziduală și posibilă revascularizare.

Având în vedere că revascularizarea realizată prin bypass aortocoronarian a dus la o reducere cu 46% a

riscului de moarte subită cardiacă în studiul SOLVD și riscul scăzut de moarte subită cardiacă la 2 ani după revascularizare în MADIT II, reevaluarea funcției VS la 6 luni după revascularizare poate fi luată în considerare înainte de implantul de ICD ca prevenție primară la pacienții cu boală coronariană și FEVS <35%. Aceasta se bazează pe observația că revers remodelarea VS și îmbunătățirea funcției VS se pot produce până la 6 luni de la procedura de revascularizare.<sup>530,531</sup>

#### 15.1.2. Revascularizarea pentru tratamentul furtunii electrice

Furtuna electrică este un sindrom amenințător de viață ce constă în aritmii ventriculare incesante și este cel mai frecvent întâlnit la pacienți cu boală coronariană ischemică, insuficiența cardiacă avansată, boală valvulară, boli cardiace congenitale corectate și boli genetice precum sindromul Brugada, repolarizarea precoce și sindromul de QT lung. În studiul MADIT II, apariția de evenimente ischemice (angină sau infarct miocardic) a fost un predictor independent de furtună electrică, deși nu s-a observat o corelație clară între momentul de apariție al celor două.<sup>532</sup> Coronarografia de urgență și revascularizarea trebuie să facă parte din managementul pacienților cu furtună electrică, precum și tratamentul medicamentos antiaritmice și/sau ablația tahicardiei ventriculare.

#### 15.1.3 Revascularizarea după stopul cardiac produs în afara spitalului

Aproximativ 70% din supraviețuitorii unui stop cardiac produs în afara spitalului au boală coronariană, ocluzia coronariană acută observându-se în 50% din cazuri.<sup>533</sup> Studii multiple nerandomizate sugerează că realizarea coronarografiei și PCI după stopul cardiac produs în afara spitalului conferă o rată de supraviețuire de până la 60% la 1 an, considerabil mai mare față de rata de supraviețuire de 25% la acești pacienți cu stop cardiac resuscitat.<sup>534,535</sup> Date mai recente sugerează că la aproape un sfert din pacienții resuscitați după stop cardiac și care nu au supradenivelare de segment ST, se poate identifica o leziune responsabilă (fie ocluzie, fie o leziune cu aspect acut).<sup>536,537</sup> În registrul PROCAT (*Parisian Region Out of Hospital Cardiac Arrest*), la 96% din pacienții cu STEMI și 58% din cei fără STEMI, cu stop cardiac produs în afara spitalului, s-a evidențiat cel puțin o leziune coronariană semnificativă, iar supraviețuirea intraspitalicească a fost semnificativ mai mare atunci când s-a realizat PCI de urgență.<sup>538,539</sup> Astfel, supraviețuitorii unui stop cardiac produs în afara spitalului trebuie să beneficieze de coronarografie imediată și PCI - dacă este cazul - indiferent de aspectul ECG,

atâta timp cât o cauză evidentă necardiacă a aritmiei nu a fost identificată<sup>540</sup>.

## 15.2 Aritmiile atriale

### 15.2.1 Fibrilația atrială ca și complicație a intervenției coronariene percutane

Fibrilația atrială de novo la pacienții supuși unei intervenții de PCI apare la 2-6% din proceduri, cu o incidență ce crește odată cu vârsta, insuficiența cardiacă preexistentă, infarctul miocardic acut, și hipertensiunea arterială<sup>541-544</sup>. Fibrilația atrială de novo (definită ca apariția fibrilației atriale în timpul/după PCI la un pacient cu ritm sinusal la internare) apare tipic în primele 4 zile după infarct miocardic și se asociază cu un prognostic prost, crescând cel puțin de 2 ori riscul de deces, insuficiență cardiacă congestivă și accident vascular cerebral.

Adăugarea anticoagulării orale la terapia antiplachetară scade riscul de AVC după PCI, așa cum s-a remarcat în studii observaționale<sup>543,545,546</sup>. Informațiile legate de durata fibrilației atriale de novo după PCI sunt limitate, dar majoritatea acestor episoade sunt paroxistice sau sunt terminate prin cardioversie în timpul spitalizării. Nu este clar dacă fibrilația atrială reprezintă un factor de risc independent pentru evenimente cardiovasculare după PCI sau aceasta oglindește severitatea bolii cardiace subiacente. Tratamentul antitrombotic pentru prevenția accidentului vascular cerebral la pacienții cu fibrilație atrială survenită în timpul sau după PCI trebuie să fie conform recomandărilor din ghiduri, la fel ca în cazul fibrilației atriale ce apare independent de PCI, deși studiile prospective sunt limitate (vezi secțiunea 18). Riscul potențial mai mare de sângerare la această populație de pacienți trebuie evaluat conform ghidurilor ESC pentru fibrilație atrială.<sup>547</sup>

### 15.2.2 Fibrilația atrială ca și complicație a bypass-ului aortocoronarian

Telemetria continuă pe parcursul întregii spitalizări a evidențiat faptul că fibrilația atrială de novo apărută postoperator se întâlnește la o treime din pacienții supuși intervenției de bypass aortocoronarian.<sup>548</sup> Prezența fibrilației atriale postoperatorii după intervenția de bypass aortocoronarian se asociază independent cu morbiditate și mortalitate cardiacă crescute, spitalizare prelungită, costuri crescute și prognostic prost pe termen lung.<sup>549,550</sup> Au fost evaluate câteva metode de prevenție și management a fibrilației atriale postoperatorii, inclusiv magneziu, statine, steroizi și medicamente antioxidante.<sup>547</sup> Se poate administra tratament medicamentos antiaritmie preoperator, dar beneficiile trebuie puse în balanță cu efectele secundare. Betablocantele

scad semnificativ riscul de apariție a fibrilației atriale după intervenția de bypass aortocoronarian.<sup>551-557</sup> Deoarece betablocantele sunt eficiente în prevenția fibrilației atriale postoperatorii și prezintă riscuri scăzute, ele se recomandă pentru scăderea incidenței fibrilației atriale după intervenția de bypass aortocoronarian; pot fi oprite însă după intervenție, dacă nu a apărut fibrilație atrială și în absența altor indicații. Perioada optimă de tratament înainte de a opri betablocantele nu este cunoscută, dar o perioadă de 3 luni pare rezonabilă.<sup>631</sup> Amiodarona este eficientă în prevenția fibrilației atriale postoperatorii,<sup>552,558,559</sup> dar poate cauza bradicardie.

### 15.2.3 Fibrilația atrială postoperatorie și riscul de accident vascular cerebral

Fibrilația atrială apărută postoperator se însoțește de un risc de evenimente embolice de 2-4 ori mai mare. O analiză recentă a peste 16.000 pacienți supuși unei intervenții de bypass aortocoronarian a evidențiat faptul că anticoagularea orală inițiată la externare la 20% din pacienții cu fibrilație atrială postoperatorie a dus la o reducere cu 22% a riscului relativ de deces.<sup>560</sup> La pacienții cu fibrilație atrială postoperatorie, riscul cumulat de deces de cauză embolică crește în primul an după intervenția de bypass aortocoronarian și continuă să crească până la 2 ani după intervenția chirurgicală, apoi înregistrează un platou, indicând că riscul de AVC la pacienții supuși unei intervenții de bypass aortocoronarian cu fibrilație atrială postoperatorie nu este prezent doar perioperator. Tratamentul antitrombotic pentru prevenția AVC la pacienții cu fibrilație atrială postoperatorie trebuie să fie în concordanță cu ghidurile actuale de tratament antitrombotic pentru fibrilație atrială.<sup>547</sup> Dacă fibrilația atrială apărută postoperator persistă mai mult de 48 ore, trebuie inițiată anticoagularea cu heparină sau anticoagulante orale de generație nouă care trebuie menținută cel puțin 4 săptămâni după conversia la ritm sinusal și mai mult în caz de factori de risc pentru AVC.<sup>547</sup> Absența fibrilației atriale la monitorizarea ulterioară nu trebuie să ducă neaparat la întreruperea terapiei anticoagulante având în vedere incidența crescută a episoadelor de fibrilație atrială „silentioasă” asimptomatică.<sup>561</sup> Nu există date referitoare la impactul pe care l-ar avea ablația intraoperatorie profilactică a fibrilației atriale asupra fibrilației postoperatorii.

<b>Recomandări pentru tratamentul aritmiilor după revascularizare</b>			
<b>Recomandari</b>	<b>Clasa</b>	<b>Nivel</b>	<b>Ref</b>
Betablocantele se recomandă pentru scăderea incidenței fibrilației atriale după bypass aortocoronarian, în absența contra-indicațiilor	I	A	553-556, 560
Administrarea preoperatorie de amiodaronă trebuie luată în considerare ca terapie profilactică la pacienții cu risc înalt de fibrilație atrială.	Ila	A	551, 552, 565
Riscul de AVC sau embolie este crescut la pacienții cu fibrilație atrială de novo apărută în timpul/după PCI, în ciuda tratamentului antiplachetar. Astfel, tratamentul anticoagulant trebuie luat în considerare conform ghidurilor pentru fibrilație atrială apărută în orice alt context	Ila	C	
Închiderea percutană a auriculului stâng și terapia antiplachetară pot fi luate în considerare la pacienții cu fibrilație atrială supuși unei intervenții de PCI, dacă există risc crescut de AVC și contra-indicație pentru terapia combinată antiplachetară și anticoagulantă orală pe termen lung.	IIb	B	564, 566
Având în vedere că riscul de AVC și de embolie e crescut la pacienții cu fibrilație atrială de novo după bypass aortocoronarian, anticoagularea trebuie luată în considerare pentru cel puțin 3 luni, cu reevaluarea ulterioară a riscului de AVC.	Ila	C	
Ocluzia chirurgicală/îndepărtarea auriculului stâng concomitent cu intervenția de bypass aortocoronarian poate fi luată în considerare pentru reducerea riscului de AVC la pacienții cu fibrilație atrială.	IIb	C	

<b>Recomandări pentru prevenția aritmiilor ventriculare prin revascularizare</b>			
<b>Recomandări</b>	<b>Clasa</b>	<b>Nivel</b>	<b>Ref</b>
În cazul pacienților cu stop cardiac produs în afara spitalului, coronarografia și revascularizarea imediată, dacă este cazul, trebuie luate în considerare indiferent de aspectul ECG dacă nu este prezentă o cauză evidentă necoronariană a aritmiei.	Ila	B	534-539, 567
În cazul pacienților cu furtună electrică trebuie luate în considerare coronarografia de urgență și revascularizarea dacă este nevoie.	Ila	C	
În cazul pacienților cu boală coronariană și FEVS <35%, testarea pentru ischemie reziduală și revascularizarea ulterioară trebuie luate în considerare înainte de implantarea ICD ca profilaxie primară. După revascularizare, trebuie luată în considerare evaluarea revers remodelării până la 6 luni înainte de implantarea ICD ca profilaxie primară.	Ila	B	109, 112, 526-530, 568

### 15.3 Proceduri chirurgicale concomitente pentru fibrilație atrială sau tratamentul accidentului vascular cerebral

Procedura originală a «labirintului» (maze), descrisă de Cox<sup>562</sup>, pentru fibrilație atrială, implică îndepărtarea sau ligaturarea auriculului stâng. În plus, o analiză retrospectivă a demonstrat că ocluzia chirurgicală a auriculului stâng reduce riscul de accident vascular cerebral independent de chirurgia intraoperatorie pentru fibrilație atrială.<sup>563</sup> De asemenea, ocluzia transcater de auricul stâng în studiul PROTECT AF (*Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation*) a fost non-inferioară anticoagulării orale cu antagoniști de vitamină K la pacienții cu fibrilație atrială.<sup>564</sup> Nu s-a investigat încă în studii randomizate prospective dacă obliterarea chirurgicală a auriculului stâng (fără folosirea unei proteze în contact cu sângele, evitând nevoia de tratament antiplachetar/ anticoagulant prelungit) reduce riscul de AVC. În acest moment, obliterarea chirurgicală concomitentă a auriculului stâng poate fi luată în considerare la pacienții supuși intervenției de bypass aortocoronarian cu istoric de fibrilație atrială, pentru reducerea riscului de AVC, dar sunt necesare studii randomizate pentru a clarifica acest lucru. Îndepărtarea sau închiderea auriculului stâng trebuie luată în considerare ca adjuvantă anticoagulării și nu ca alternativă pentru tratamentul anticoagulant, până când date suplimentare sunt disponibile.

## 16. ASPECTE PROCEDURALE ALE INTERVENȚIEI DE BYPASS AORTOCORONARIAN

### 16.1 Managementul preoperator

Majoritatea pacienților internați pentru revascularizare chirurgicală sunt deja tratați cu inhibitori de enzimă de conversie (IECA), statine, antiplachetare, betablocante, și/sau alte medicamente antianginoase. Betablocantele nu trebuie oprite și statinele trebuie continuate sau introduse dacă nu făceau parte din tratament. IECA pot fi opriți cu 1-2 zile înainte de intervenție pentru evitarea hipotensiunii perioperatorii.

### 16.2 Managementul sângelui

#### 16.2.1 Intervenții pentru recuperarea sângelui

Există dovezi clare că folosirea dispozitivelor de autotransfuzie reduce expunerea la produse de sânge alogen (OR 0,3; 95% CI 0,43-0,94; P <0,02) și, de asemenea, reduce numărul de eritrocite și volumul mediu de produși de sânge alogen transfuzați per pacient (P<0.002).<sup>569</sup>

### **16.2.2 Strategii farmacologice**

Medicamentele antifibrinolitice sunt eficiente în reducerea pierderilor de sange, necesarului de transfuzie de produși de sânge și necesarului de reintervenție datorată sângerării postoperatorii.<sup>570</sup> Analogii de lizină (ex. acidul tranexamic) sunt eficienți și relativ lipsiți de efecte adverse severe.

### **16.2.3 Transfuzia de sânge**

Există dovezi clare că numărul de unitați eritrocitare transfuzate reprezintă un factor de risc independent pentru evenimente adverse după chirurgia cardiacă.<sup>571,572</sup> Inițierea transfuziei la un hematocrit țintă de aproximativ 24% este la fel de sigură ca strategia mai liberală de transfuzare de la 30%, în ceea ce privește incidența mortalității și a complicațiilor la 30 zile.<sup>573</sup> Transfuzia de trombocite trebuie luată în considerare la pacienții care au primit recent inhibitori P2Y<sub>12</sub>, dacă există semne clinice de hemostază deficitară.

## **16.3 Proceduri chirurgicale**

### **16.3.1 Recoltarea grafturilor**

#### **Recoltarea de vene safene**

Recoltarea de vene safene poate fi făcută prin tehnici clasice sau endoscopice. Recoltarea endoscopică, precum și recoltarea de arteră radială au fost introduse în practică în ultimul deceniu. Deși aproape toate studiile au demonstrat rate scăzute de infecții la nivelul membrelor inferioare, permeabilitatea pe termen scurt și lung a grafturilor recoltate endoscopic, comparată cu grafturile recoltate clasic, a constituit subiect de dispută.<sup>574, 575</sup> Deși nu există dovezi clare în ceea ce privește permeabilitatea, majoritatea datelor recente din metaanalize și studii randomizate și nerandomizate nu arată rezultate clinice inferioare pentru venele recoltate endoscopic.<sup>576-579</sup> Recoltarea endoscopică de grafturi venoase trebuie realizată de chirurghi experimentați sau asistenți cu pregătire adecvată și număr mare de cazuri.<sup>580-582</sup> Recoltarea endoscopică de arteră radială este de asemenea posibilă, dar există dovezi puține referitor la siguranța și eficiența acestei proceduri.<sup>583</sup> Dacă se alege metoda clasică, tehnica de recolare a venelor «no-touch» (fără a o atinge) poate reduce lezarea grafturilor și astfel îmbunătăți permeabilitatea.<sup>584,585</sup>

#### **Recoltarea de arteră mamară**

Arterele mamare interne sunt disecate de la nivelul peretelui toracic, fie ca pedicul, fie ca vas izolat (scheletizat). Deși tehnica de scheletizare are, teoretic, un risc mai mare de lezare în timpul recoltării, beneficiile

sunt multiple: conduct de lungime mai mare, versatilitate mai mare (permite anastomoza secvențială), flux mai mare de sânge, și, cel mai important, mai puține probleme de vindecare a plăgii<sup>586-590</sup>.

### **16.3.2 Arterele coronare**

Bypass-ul aortocoronarian are ca scop revascularizarea arterelor coronare cu stenoze luminale semnificative, care irigă un teritoriu miocardic viabil suficient de întins.

Permeabilitatea graftului este influențată de caracteristicile vasului anastomozat, materialul graftului, manipularea și construcția sa. Caracteristici importante ale arterelor coronare sunt diametrul luminal intern, severitatea stenozei proximale, calitatea peretelui la locul de anastomoză și patul vascular distal.

### **16.3.3 Revascularizarea completă**

Ideal, o definiție general acceptată a revascularizării complete ar trebui să includă: (i) mărimea vasului, (ii) severitatea leziunii, (iii) gradul de ischemie cauzată de leziune și (iv) viabilitatea teritoriului miocardic vascularizat.<sup>591-593</sup> Practica chirurgicală actuală se bazează pe o definiție anatomică a revascularizării complete, definită ca graftarea tuturor vaselor epicardice  $\geq 1,5$  mm, având o stenoză de  $\geq 50\%$  din diametru în cel puțin o incidență angiografică.<sup>594</sup> Totuși, în unele studii clinice s-au folosit câteva definiții diferite ale revascularizării complete. Pacienții cu bypass aortocoronarian și revascularizare incompletă au avut rezultate fie similare<sup>595-599</sup>, fie inferioare<sup>594,598,600,601</sup> cu cele ale pacienților cu revascularizare completă. Un studiu intervențional a evidențiat rezultate superioare la pacienții cu revascularizare completă funcțională ghidată prin FFR, față de cele obținute prin revascularizare completă anatomică prin PCI.<sup>50</sup> Totuși, aceste rezultate nu pot fi extrapolate la acest grup de pacienți supuși intervenției de bypass aortocoronarian.<sup>53</sup>

### **16.3.4 Construcția anastomozei centrale**

Folosirea grafturilor in situ, cu păstrarea originii native (AMI stângă, AMI dreaptă, artera gastroepiploică dreaptă) evită necesarul unei anastomoze proximale. Dacă sunt folosite conducte libere (grafturi venoase, artera radială), trebuie făcută o anastomoză centrală suplimentară pentru influxul arterial în grafturi. Clamparea aortică parțială sau totală permite construcția anastomozelor centrale la aorta ascendentă. La pacienții cu profil de risc aterosclerotic mare crește și probabilitatea modificărilor aterosclerotice la nivelul aortei ascendente, fiind necesare strategii de reducere sau evitare a manipulării aortei.

Aspecte procedurale ale intervenției de bypass aortocoronarian	Clasa	Nivel	Ref
Se recomandă efectuarea procedurilor într-o structură spitalicească și de către o echipă specializate în chirurgia cardiacă, folosind protocoale scrise.	I	B	635,636
Trebuie luată în considerare recoltarea endoscopică a venelor pentru reducerea complicațiilor infecțioase la nivelul membrelor inferioare.	Ila	A	577,578, 580-582,637,638
Trebuie luată în considerare disecția scheletizată de rutină a arterei mamare interne (AMI)	Ila	B	586-589
Disecția scheletizată a AMI se recomandă la pacienții cu diabet sau când se recoltează AMI bilateral	I	B	586-589
Se recomandă revascularizarea miocardică completă.	I	B	594,598,600
Se recomandă graftarea arterială cu AMI la nivelul ADA	I	B	602,603,639
Folosirea AMI bilateral trebuie luată în considerare la pacienții cu vârstă sub 70 ani	Ila	B	165,606-610,640,641
Folosirea arterei radiale se recomandă doar pentru vasele cu stenoză foarte strânsă	I	B	618,642
La pacienții cu vene de calitate inadecvată se recomandă revascularizare arterială totală independent de vârstă	I	C	-
La pacienții cu speranță de viață rezonabilă trebuie luată în considerare revascularizarea arterială totală	Ila	B	643
Se recomandă minimizarea manipulării aortei	I	B	442,644
Bypass ul aortocoronarian pe cord bătând trebuie luat în considerare la subgrupuri de pacienți în centre cu experiență crescută în acest tip de procedură.	Ila	B	626,627,629
La pacienții cu boală aterosclerotică semnificativă la nivelul aortei ascendente se recomandă bypass aortocoronarian pe cord bătând sau bypass aortocoronarian cu circulație extracorporeală și minimă manipulare a aortei ascendente.	I	B	443
La pacienții cu leziuni izolate la nivelul ADA trebuie luate în considerare proceduri de bypass aortocoronarian minim invaziv	Ila	C	
La pacienții cu vârstă peste 70 ani și/sau semne de ateroscleroză generalizată extensivă trebuie luate în considerare examinari CT sau scanare epiaortică a aortei ascendente	Ila	C	-
Trebuie luată în considerare măsurarea de rutină intraoperatorie a fluxului prin graft.	Ila	C	-

O tehnică de clampare unică poate fi preferată manipulărilor multiple, având ca scop reducerea evenimentelor ateroembolice, dar o tehnică “no-touch” strictă reduce cel mai eficient embolizarea de material aterosclerotic.<sup>442</sup> În această situație, grafturile sunt anastomozate termino-lateral în Y sau în T din arterele mamare interne, pentru facilitarea influxului arterial. Există de asemenea dispozitive pentru anastomoze aortice ce nu necesită clampare.

### 16.3.5 Tipuri de bypass

Beneficiul pe termen lung al bypass-ului aortocoronarian este maximizat prin folosirea de grafturi arteriale, mai ales arterele mamare interne.<sup>602,603</sup> Grafturi disponibile sunt arterele mamare interne, radiala, gastroepiploica, deși ultima dintre acestea este rar folosită în practica curentă.<sup>17,18</sup> Exceptând circumstanțe rare, aproape toți pacienții ar trebui să primească cel puțin un graft arterial – AMI stângă – preferențial pe ADA.<sup>602,604</sup>

Date din studii nerandomizate evidențiază fără echivoc că folosirea de arteră mamară internă bilateral se asociază cu supraviețuire crescută pe termen lung și mai puține evenimente non-fatale precum infarct miocardic, angină recurentă și necesitatea de reintervenție.<sup>165,368,605-610</sup> Aceste avantaje au fost demonstrate și

la pacienții diabetici. În schimb, folosirea de arteră mamară internă bilateral se asociază cu o ușoară creștere a incidenței dehiscenței sternale și un risc crescut de mediastinită, pacienții obezi și diabetici fiind expuși la acest risc în mod special.<sup>368,586,605,611-614</sup> Astfel, graftarea cu ambele artere mamare interne se recomandă dacă speranța de viață este peste 5 ani și pentru a evita manipularea aortei.

Artera radială este o alternativă rezonabilă ca al doilea graft arterial la pacienții la care graftarea cu ambele artere mamare interne este contraindicată (obezi, diabetici, femei vârstnice). Dovezile actuale indică superioritatea acesteia față de vena safenă,<sup>615-617</sup> dar inferioritatea față de artera mamară internă.<sup>606</sup> Permeabilitatea este strâns corelată cu dimensiunea vasului țintă și cu severitatea stenozei. Studii numeroase au demonstrat o permeabilitate scăzută a arterei radiale în cazurile în care stenoza arterei coronare native este <70%.<sup>618</sup> Folosirea arterei radiale crește numărul de anastomoze arteriale în plus față de folosirea ambelor artere mamare interne și poate realiza o revascularizare arterială totală.

Măsurarea fluxului la nivelul graftului poate fi utilă pentru confirmarea sau excluderea unei probleme tehnice indicată de instabilitate hemodinamică, incapacitatea de deconectare a pacientului de la circulația



extracorporeală, anomalii de cinetică nou apărute sau aritmii ventriculare.<sup>619</sup> S-a arătat de asemenea că reduce rata de evenimente adverse și disfuncție de graft, deși interpretarea poate fi dificilă în cazul grafturilor secvențiale și grafturilor în T.<sup>619,620</sup>

### **16.3.6 Proceduri cu circulație extracorporeală și fără circulație extracorporeală**

În ciuda experienței și tehnicilor îmbunătățite, parte din morbiditatea asociată intervenției de bypass aortocoronarian se datorează circulației extracorporeale (bypass-ului cardio-pulmonar) și accesului pentru bypass-ul cardiopulmonar, ceea ce a dus la dezvoltarea tehnicii fără circulație extracorporeală. Două studii internaționale recente randomizate nu au evidențiat nici o diferență între rezultatele chirurgiei cu circulație extracorporeală și fără circulație extracorporeală la 30 zile și la 1 an, atunci când intervenția e realizată de chirurghi experimentați.<sup>441,621,622</sup> Există de asemenea dovezi suficiente pentru a concluziona că, pentru majoritatea pacienților și chirurgilor, bypass-ul aortocoronarian cu circulație extracorporeală oferă cele mai bune rezultate sau rezultate similare, pe termen scurt și lung.<sup>621-625</sup> Pentru unii chirurghi bypass-ul aortocoronarian fără circulație extracorporeală (pe cord bătând) se asociază cu o permeabilitate inferioară a grafturilor, precoce și tardivă și posibil supraviețuire redusă pe termen lung; pe de altă parte, în mâinile unor echipe experimentate, procedurile pe cord bătând se asociază cu risc redus de morbiditate precoce, accident vascular cerebral, infecții respiratorii și la nivelul plăgii, precum și mai puține transfuzii și timp de spitalizare redus.<sup>626-629</sup> În subgrupul pacienților cu insuficiență renală terminală, există unele dovezi că bypass-ul aortocoronarian fără circulație extracorporeală se asociază cu necesar mai redus de inițiere a dializei și cu mortalitate redusă intraspitalicească.<sup>380</sup> În subgrupul pacienților cu modificări aterosclerotice la nivelul aortei ascendente, o tehnică "no-touch" de evitare a manipulării aortei ascendente fie cu circulație extracorporeală, fie fără circulație extracorporeală, este esențială pentru reducerea riscului de AVC.<sup>443</sup>

### **16.3.7 Proceduri minim invazive**

Bypass-ul aortocoronarian minim invaziv poate reprezenta o alternativă atractivă a sternotomiei.<sup>630</sup> Are un profil de eficiență și siguranță similar cu intervenția convențională de bypass aortocoronarian cu/fără circulație extracorporeală, cu spitalizare postoperatorie mult redusă și beneficiu în ceea ce privește supraviețuirea precoce, deși îndepărtarea coastelor se asociază cu durere mai mare post-operatorie.<sup>631-633</sup>

## **16.4 Raportarea rezultatelor perioperatorii**

Rezultatele clinice precoce la 3 luni după intervenția de bypass aortocoronarian se caracterizează printr-o rată de mortalitate de 1-2% și o rată de morbiditate de 1-2% pentru fiecare din următoarele: accident vascular cerebral, insuficiență renală, insuficiență pulmonară și insuficiență cardiacă, sângerări și infecții la nivelul plăgii. Perioada de risc precoce după intervenția de bypass aortocoronarian se întinde până la 3 luni, este multifactorială, și depinde de interfața dintre variabilitatea tehnică și comorbiditățile pacientului.<sup>634</sup>

## **17. ASPECTE PROCEDURALE ALE INTERVENȚIEI CORONARIENE PERCUTANE**

### **17.1 Dispozitive utilizate în intervenția coronariană percutană**

#### **17.1.1 Angioplastia cu balon**

Angioplastia simplă cu balon a fost abandonată în tratamentul leziunilor coronariene *de novo* după demonstrarea superiorității stenturilor metalice simple și, mai nou, a stenturilor farmacologic active în ceea ce privește repetarea revascularizării.<sup>645</sup> Contribuția sa la tratamentul restenozei intrastent a scăzut după ce studii recente au demonstrat avantajele stenturilor farmacologic active și baloanelor farmacologic active pentru această indicație.<sup>505-511</sup> Totuși, angioplastia cu balon ar putea fi o opțiune de PCI de luat în seamă la pacienții la care implantarea de stenturi nu este posibilă din punct de vedere tehnic sau în cazul vaselor care sunt prea mici pentru a fi stentate (<2,0 mm) și la pacienții cu stenoze critice care necesită intervenție chirurgicală de urgență.

#### **17.1.2 Stenturi coronariene Stenturi metalice simple**

Stenturile coronariene sunt foarte eficiente în repararea disecțiilor și au eliminat nevoia de intervenție de bypass aortocoronarian de urgență pentru ocluzia coronariană acută. Stenturile complet acoperite (stenturile-graft) pot fi salvatoare de viață în rarele cazuri de perforație coronariană. Avantajul stenturilor metalice simple este rata de restenoză cu aproximativ 30% mai mică față de angioplastia cu balon.<sup>645</sup> Deși s-au făcut multe eforturi pentru a reduce restenoza, prin modificarea geometriei și materialelor stenturilor, subțierea grosimii stenturilor s-a dovedit singura modificare capabilă să reducă restenoza stenturilor metalice simple (BMS).<sup>646,647</sup> BMS au avut rezultate favorabile în ceea ce privește mortalitatea, infarctul miocardic și tromboza

de stent.<sup>124</sup> Totuși, datorită unei rate de 20-30% de recurență a stenozei în decurs de 6-9 luni după implantare, restenoza asociată stenturilor metalice simple a fost denumită 'călcâiul lui Ahile' al intervenției de PCI.<sup>645</sup> Nu există indicație în favoarea BMS în comparație cu stenturile farmacologic active de generație nouă, indiferent de tipul de pacient sau tipul de leziune. În mod similar, nu există diferențe între stenturile farmacologic active (DES) și stenturile metalice simple în ceea ce privește riscul de tromboză de stent ca urmare a întreruperii neplanificate a dublei antiagregări antiplachetare.<sup>648</sup>

### **Stenturi farmacologic active de primă generație**

Riscul de restenoză a stenturilor metalice simple a dus la dezvoltarea stenturilor farmacologic active, care constau într-o platformă metalică cu eliberare controlată de substanțe antiproliferative. Stenturile farmacologic active de primă generație eliberau sirolimus (ex. Cypher)<sup>649</sup> sau paclitaxel (ex Taxus).<sup>650</sup> Atât în cazul vaselor native cât și în cazul grafturilor cu vene safene, stenturile farmacologic active reduc repetarea revascularizării.<sup>124,495</sup> Astfel, riscul de restenoză în cazul DES de primă generație a fost cu 50-70% mai mic față de BMS. În studii clinice randomizate nu s-au observat diferențe semnificative în ratele de deces sau infarct miocardic pe termen lung între DES și BMS.<sup>124,199</sup> În ciuda eficienței antiestenotice superioare a DES față de BMS, studiile au evidențiat un risc pentru tromboza de stent foarte tardivă.<sup>244,651,652</sup> Deși stenturile farmacologic active de primă generație au reprezentat un progres important în domeniul PCI,<sup>653</sup> în momentul de față au un rol minor în tratamentul bolii coronariene, fiind înlocuite de stenturile farmacologic active de generație nouă.<sup>3</sup>

### **Stenturile farmacologic active de generație nouă**

Stenturile farmacologic active de generație nouă se caracterizează platforme metalice subțiri, acoperite cu polimeri durabili cu biocompatibilitate îmbunătățită și masă redusă care eliberează substanțe antiproliferative de tip limus,<sup>654,655</sup> cu polimeri biodegradabili<sup>654,656-658</sup> sau care au suprafețe care nu necesită polimeri.<sup>659,660</sup> Studii recente au evidențiat superioritatea câtorva DES de generație nouă față de DES de primă generație, nu numai în ceea ce privește eficiența, dar și în ceea ce privește siguranța.<sup>128,129,661,662</sup> La urmărirea pe termen lung, DES de generație nouă sunt cel puțin la fel de sigure ca BMS în ceea ce privește tromboza de stent foarte tardivă. Tabelul 10 cuprinde o listă cu DES de generație

nouă aprobate CE (Conformité Européenne), cu doze din studii clinice randomizate. Tabelul 11 cuprinde o listă cu stenturile farmacologic active de generație nouă, a căror eficiență a fost demonstrată angiografic în studii cu sau fără un grup de control. Aceste tabele reprezintă doar o listă temporară a stenturilor disponibile, având în vedere că vor apărea stenturi noi și doze noi referitoare la stenturile actuale.

### **Indicații ale stenturilor farmacologic active de generație nouă**

Eficiența și siguranța crescută a stenturilor farmacologic active de generație nouă au permis folosirea lor fără restricții la pacienții cu boală coronariană și indicație de PCI, inclusiv pacienți cu diabet, boală multiconariană și boală de trunchi comun, infarct miocardic acut, leziuni restenotice și la nivelul grafturilor venoase și ocluzii cronice totale.<sup>3</sup> DES de generație nouă trebuie deci folosite în mod implicit în toate tipurile de prezentări clinice și toate tipurile de leziuni. Ultimele studii nu au confirmat îngrijorările anterioare legate de durata dublei antiagregări plachetare (DAPT) și riscurile asociate cu oprirea acestora la pacienții care necesită anticoagulare cu anticoagulate orale de generație nouă, la cei supuși unei intervenții de chirurgie non-cardiacă, cei cu complicații hemoragice sau care sunt necomplianți la tratament.<sup>648,663</sup>

#### **17.1.3 Stenturi bioresorbabile**

Stenturile complet bioresorbabile, care se dizolvă după ce își îndeplinesc funcția la nivelul leziunii coronariene, au fost un scop permanent încă de la introducerea stenturilor metalice. Combinarea platformelor resorbabile cu proprietăți de eliberare de substanțe farmacologice a crescut eficiența acestor stenturi. Platformele actuale se bazează pe două tehnologii: construcția de stenturi din polimeri, bioresorbabile, cu eliberare de substanțe farmacologice și de stenturi metalice (de magneziu), resorbabile, cu eliberare de substanțe farmacologice.<sup>684</sup> Procesul de resorbție a platformelor stenturilor durează de la câteva luni la doi ani, în funcție de compoziția de polimeri. Până acum, s-a demonstrat că stenturile bioresorbabile se dizolvă complet în timp, restaurând vasomotricitatea segmentelor tratate și determinând o remodelare pozitivă cu creșterea tardivă a lumenului. În serii mici de pacienți cu leziuni relativ simple rezultatele preliminare sunt promițătoare și par să fie similare cu cele ale stenturilor farmacologic active de generație nouă.<sup>685-687</sup> Totuși, este necesară confirmarea în studii clinice randomizate pe scară largă pentru stabilirea indicațiilor

acestor stenturi. Tabelul 12 cuprinde o listă cu stenturile aprobate în Europa.

#### **17.1.4 Baloane farmacologic active**

Logica folosirii baloanelor farmacologic active se bazează pe conceptul că, folosind substanțe antiproliferative lipofile, este suficient chiar și un timp mic de contact între suprafața balonului și peretele vascular, pentru livrarea eficientă a substanței. Folosind un balon acoperit cu paclitaxel, trei studii clinice randomizate, PACCOCATH-I (*Paclitaxel-Coated Balloon Catheter I*) și PACCOCATH-II,<sup>507,508</sup> și PEPCAD-II (*Paclitaxel-Eluting PTCA-Catheter In Coronary Disease*),<sup>689</sup> au avut ca țintă restenoza intrastent după implantul de stenturi metalice simple, în timp ce alte trei au avut ca țintă restenoza intrastent la pacienți tratați predominant cu DES cu limus.<sup>509-511</sup> În virtutea rezultatelor pozitive obținute fără implantarea suplimentară de stenturi, baloanele farmacologic active pot reprezenta o opțiune atractivă la pacienții cu restenoză după implantul de stenturi farmacologic active, deși nu se știe dacă sunt la fel de eficiente și sigure pentru această indicație ca stenturile farmacologic active de generație nouă.

În studiul randomizat PEPCAD III, combinația de balon farmacologic activ cu implantul de stent cobalt-crom s-a dovedit inferioară unui stent cu sirolimus pentru indicațiile de novo.<sup>690</sup> De asemenea, studiul DEB-AMI (*Drug Eluting Balloon in Acute Myocardial Infarction*) a arătat faptul că baloanele farmacologic active urmate de implantul de stenturi metalice simple au fost inferioare stenturilor cu paclitaxel la pacienții cu STEMI.<sup>691</sup> Un studiu angiografic recent a sugerat faptul că baloanele farmacologic active pot fi o alternativă a stenturilor cu paclitaxel pentru tratamentul leziunilor de pe vasele coronare de dimensiuni mici,<sup>692</sup> totuși, rolul baloanelor farmacologic active în această situație nu a fost comparat cu stenturile farmacologic active de generație nouă. Există multiple tipuri de baloane farmacologic active aprobate în Europa și principalele lor caracteristici sunt enumerate în Tabelul 13. Paclitaxelul este în momentul de față singurul agent farmacologic activ folosit. Deși nu s-au făcut studii comparative specifice, nu se poate admite un efect de clasă pentru toate baloanele farmacologic active.<sup>693</sup>

#### **17.1.5 Alte dispozitive**

Deși folosirea de rutină a aterectomiei rotaționale (rotablație) nu a îmbunătățit rezultatele după implantul de stenturi farmacologic active,<sup>698</sup> un astfel de dispozitiv ar putea fi necesar din punct de vedere tehnic în cazul leziunilor strânse și calcificate, pentru a permite pasajul ulterior al baloanelor și stenturilor. Există o re-

lansare a procedurii de aterectomie rotațională pentru prepararea optimă a leziunii la pacienții la care se implantează stenturi bioresorbabile.

### **17.2 Metode adjuvante de diagnostic invaziv**

#### **17.2.1 Ecografia intravasculară (IVUS)**

Coronarografia nu poate vizualiza afectarea aterosclerotică a peretelui arterial. Ecografia intravasculară permite vizualizarea lumenului vascular în timp real și obținerea de informații despre mărimea, compoziția, structura și distribuția plăcii de aterom. Ca urmare a remodelării și bolii difuze, coronarografia subestimează severitatea și extinderea bolii aterosclerotice comparativ cu IVUS<sup>699</sup> Deși este o procedură invazivă, IVUS reprezintă standardul pentru măsurarea corectă a încărcăturii aterosclerotice, această tehnică fiind folosită în mod sistematic pentru stabilirea influenței diferitelor medicamente asupra progresiei sau regresiei plăcii de aterom.<sup>700,701</sup>

Mai multe studii clinice randomizate au evaluat capacitatea IVUS de a reduce rata restenozei și a efectelor adverse în implantarea de BMS, rezultatele fiind contradictorii. Majoritatea acestor studii clinice randomizate s-au concentrat pe optimizarea expandării stentului folosind IVUS. Constatări din metaanalize au sugerat ulterior că, sub ghidare IVUS, se pot obține rezultate clinice și angiografice superioare.<sup>702-704</sup> În era stenturilor farmacologic active, s-a propus un prag de expandare a stentului de 5-5,5 mm<sup>2</sup> pentru a reduce riscul de evenimente tardive. În subsetul de pacienți cu boală de trunchi comun, studii observaționale sugerează că implantarea de stent ghidată IVUS se asociază cu supraviețuire crescută la urmărirea pe termen lung.<sup>705</sup> Folosirea imagisticii intracoronariene a fost de asemenea luată în considerare la pacienții cu disfuncție de stent - restenoză și tromboză de stent - pentru explicarea și corectarea factorilor mecanici subiacenți.

Există studii care au comparat beneficiile implantării DES prin ghidaj IVUS vs. ghidaj angiografic. Angioplastia cu stent farmacologic activ ghidată IVUS a fost efectuată la 3349 din 8583 pacienți (39%). Tehnica s-a asociat cu reducerea ratei de tromboză intrastent definită sau probabilă (HR 0,40; 95% CI 0,21-0,73, P=0,003), a infarctului miocardic (HR 0,66; 95% CI 0,49-0,88, P=0,004) și a evenimentelor cardiovasculare majore (HR 0,70; 95% CI 0,55-0,88; P=0,003) la un an.

#### **17.2.2 Tomografia de coerență optică (OCT)**

Este o explorare imagistică cu rezoluție spațială superioară IVUS (15 vs. 150 μm), ce permite analizarea cu acuratețe a structurilor intraluminal. Prin această

**Tabel 10. Stenturi active farmacologic aprobate CE recomandate pe baza trialurilor clinice randomizate (ordine alfabetică)**

DES	Platforma stentului	Înveliș polimeric	Substanță antiproliferativă	Referință
<b>Cu înveliș polimeric</b>				
Promus element	Platină-Crom	PMBA si PVDF-HFP	Everolimus	664,665
Resolute	Cobalt-Crom	PMBA, PHMA, PVP si PVA	Zotarolimus	655,665,666
Xience	Cobalt-Crom	PBMA si PVDF-HFP	Everolimus	655,665,666
<b>Cu înveliș polimeric bioresorbabil</b>				
Biomatrix	Oțel inoxidabil	PDLLA	Biolimus A9	248, 668
Nobori	Oțel inoxidabil	PDLLA	Biolimus A9	656,658,669
Yukon Choice PC	Oțel inoxidabil	PDLLA	Sirolimus	657
Orsiro	Cobalt-Crom	PLLA	Sirolimus	961
Ultimaster	Cobalt-Crom	PDLLA si PCL	Sirolimus	960

CE= Conformitate Europeană; DES=stenturi active farmacologic; PMBA= poli n-butil metacrilat; PDLLA= poli(d,l) acid lactic; PHMA=poliexil metacrilat; PLLA= poli-L-acid lactic; PVA= polivinil acetat;

**Tabel 11. Stenturi active farmacologic aprobate CE cu date de eficacitate angiografică din trialuri randomizate și non-randomizate (ordine alfabetică)**

DES	Platforma stentului	Înveliș polimeric	Substanță antiproliferativă	Referință
<b>Cu înveliș polimeric</b>				
DESyne Nx	Cobalt-Crom	PBMA	Novolimus	670
STENTYS	Nitinol	PSU si PVP	Paclitaxel	671
<b>Cu înveliș polimeric bioresorbabil</b>				
Axxess	Nitinol	PDLLA	Biolimus A9	672,673
BioMime	Cobalt-Crom	PLLA si PLGA	Sirolimus	674
Combo	Oțel inoxidabil	PDLLA si PLGA + înveliș adițional anti-CD34	Sirolimus	675
DESyne BD	Cobalt-Crom	PLLA	Novolimus	
Infinium	Oțel inoxidabil	PLLA, PLGA, PCL si PVP	Paclitaxel	676
MiStent	Cobalt-Crom	PLGA	Sirolimus	677
Supralimus Core	Cobalt-Crom	PLLA, PLGA, PCL si PVP	Sirolimus	678,679
Synergy	Platină-Crom	PLGA	Everolimus	680
<b>Fără înveliș polimeric</b>				
Amazonia Pax	Cobalt-Crom	-	Paclitaxel	
BioFreedom	Oțel inoxidabil	-	Biolimus A9	
Cre8	Cobalt-Crom	-	Sirolimus	681

CE= Conformitate Europeană; DES=stenturi active farmacologic; PMBA= poli n-butil metacrilat; PCL= poli (L-lactid co-ε-caprolactona); PDLLA= poli(d,l) acid lactic; PLGA= poli (lactid-co-glicolid); ; PLLA= poli-L-acid lactic; PSU= polisulfon; PVP= polivinilpirolidon;

**Tabel 12. Stenturi bioresorbabile cu eliberare de substanță activă cu eficacitate angiografică în studii non-randomizate (ordine alfabetică)**

Device	Platforma stentului	Polimer	Substanță	Referință
Absorb BVS	PLLA	PDLLA	Everolimus	685,686
DESolve	PLLA	PLLA	Novolimus	688
DREAMS	aliaj magneziu	PLGA	Paclitaxel	687

PDLLA= poli(d,l) acid lactic; PLGA= poli (lactid-co-glicolid); ; PLLA= poli-L-acid lactic

metodă pot fi determinate compoziția plăcii de aterom, inclusiv depozitele lipidice și prezența de trombi intraluminali.<sup>707</sup> De remarcat ca OCT este singura tehnică ce poate să măsoare cu exactitate grosimea capșonului fibros al placii aterosclerotice și să detecteze rupturi chiar și minore ale acestuia.<sup>707,708</sup> Stadiile incipiente ale vasculopatiei transplantului cardiac sunt cel mai adesea invizibile la angiografie, dar pot fi evidențiate prin OCT sau IVUS, fapt cu importante

implicații prognostice. Tomografia de coerență optică necesită îndepărtarea completă a sângelui din lumen pentru vizualizare și are o penetrație redusă în perețele vascular, ceea ce o împiedică să aprecieze întregă încărcătură aterosclerotică.

După implantarea de stent, OCT are o acuratețe mai mare decât IVUS pentru detectarea unor detalii morfologice cum ar fi malpoziția, trombul rezidual, prolapsul de placă, disecții reziduale, deși semnificația

**Tabel 13. Baloane acoperite cu substanță activă aprobate CE (ordine alfabetică)**

Device	Transportor	Substanță	Referință
Danubio	BTHC	Paclitaxel	-
Dior II	Shellac	Paclitaxel	694,695
Elutax	-	Paclitaxel	693
IN.PACT Falcon	Uree	Paclitaxel	692
Moxy	Polisorbat	Paclitaxel	696
Pantera Lux	BTHC	Paclitaxel	697
Protege NC	BTHC	Paclitaxel	-
SeQuent Please	Iopromida	Paclitaxel	507-511

BTHC=butil-tri-hexil citrat; CE=Conformitate Europeană;

clinică a acestor decoperiri rămâne a fi determinată.<sup>709,710</sup>

În studiile pe termen lung, OCT s-a dovedit superioară IVUS în evaluarea grosimii neointimei, apozitia stentului la perete și acoperirea plăcii de către stent. Acești parametri reprezintă markeri surogat importanți pentru aprecierea eficacității și siguranței DES și sunt folosiți frecvent pentru a compara noile DES. Un studiu observațional retrospectiv a sugerat ca implantarea de stent ghidată de OCT ar putea avea rezultate clinice mai bune.<sup>711</sup>

Datorită rezoluției ei foarte bune, tomografia de coerență optică este utilizată pentru analiza mecanismelor ce determină restenoza și tromboza intrastent.<sup>516</sup> Poate analiza țesutul neointimal intrastent, incluzând detectarea neoaterosclerozei care poate reprezenta legătura potențială dintre restenoza în stent și tromboza de stent.<sup>516,712</sup> Sunt necesare studii viitoare pentru a defini valoarea clinică a utilizării OCT.

### 17.2.3 Rezerva de flux fracțională (FFR) obținută prin măsurarea presiunii

Rezerva de flux fracțională este metoda standard utilizată pentru evaluarea funcțională a severității leziunilor coronariene.<sup>713</sup> Tehnicile imagistice oferă informații valoroase (de exemplu – aria luminală minimă), însă FFR poate aduce o evaluare fiziologică. Inițial, s-a utilizat limita de 0,75 pentru identificarea leziunilor ce induc ischemie, însă ulterior s-a reconsiderat limita la 0,8, criteriu acceptat universal și validat prin studii.

FFR este utilă la pacienții ce fac coronarografie, fără o testare funcțională neinvazivă anterioară, când există leziuni la limita semnificației angiografice și la pacienții cu leziuni multivasculare. Se evită astfel tratamentul inutil al leziunilor ce nu sunt semnificative hemodinamic (concept demonstrat în studiile DEFER și FAME – *Fractional Flow Reserve vs. Angiography for Multivessel Evaluation*)<sup>50,51</sup> Mai recent, trialul FAME II a demonstrat că, în cazul pacienților cu angină pectorală stabilă, angioplastie cu stent activ farmacologic ghidată prin FFR, scade

necesitatea revascularizării de urgență comparativ cu tratamentul medical.<sup>54</sup>

Pentru măsurarea FFR este necesară hiperemie maximală constantă, ce se obține prin administrarea de adenosină intravenos, însă au apărut noi metode și indici [inclusiv raportul fără flux instant (iFR)], care nu se mai bazează pe conceptul de hiperemie maximă, pentru a simplifica și a determina o folosire mai largă a evaluării fiziologice. Sunt necesare noi studii pentru a confirma valoarea acestor noi indici în luarea deciziilor clinice.<sup>714</sup> FFR ar putea fi evaluat întregul pat coronarian prin utilizarea datelor anatomice obținute prin tomografie computerizată multislice.<sup>715,716</sup> Deși pare atractivă pentru că nu este invazivă, FFR pe baza CT necesită studii suplimentare pentru validare.

## 17.3 Tipuri de leziuni specifice

### 17.3.1 Stenozele la nivelul bifurcațiilor

Sunt frecvent întâlnite și reprezintă 10-15% din totalul intervențiilor coronariene<sup>717</sup>. Se definesc ca stenoza unui ram principal apărută la nivelul originii unui ram lateral, cu sau fără extinderea leziunii în ostiumul

Recomandări pentru utilizarea metodelor de diagnostic intracoronarian			
Recomandări	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
FFR pentru aprecierea semnificației hemodinamice a leziunilor coronariene, când nu există dovada ischemiei	I	A	50, 51, 713
PCI ghidată FFR la pacienții cu boală coronariană multivasculară	IIa	B	54
Utilizarea IVUS pentru optimizarea expansiunii stentului la pacienți selectați	IIa	B	702, 703, 704
IVUS pentru aprecierea severității și optimizarea tratamentului pacienților cu leziune de TC	IIa	B	705
OCT sau IVUS pentru aprecierea mecanismelor complicațiilor intrastent	IIa	C	
Utilizarea OCT pentru optimizarea expansiunii stentului la pacienți selectați	IIb	C	

FFR=rezerva de flux coronarian; IVUS=ecografie intravasculară; OCT=tomografie computerizată de coerență optică; PCI=intervenție coronariană percutană;  
<sup>a</sup> Clasă de recomandare  
<sup>b</sup> Nivel de evidență

ramului lateral. Cel mai bine sunt descrise de în clasificarea Medina care utilizează trei componente ale unei bifurcații: ramul principal proximal, ramul principal distal și ramul lateral, acordându-se o valoare binară (1 sau 0) în funcție dacă elementele descrise mai sus au fost sau nu interesate.<sup>29</sup>

Angioplastia leziunilor de bifurcație reprezintă o provocare din punct de vedere tehnic datorită unor factori multipli: variabilitatea anatomică, morfologia plăcii de aterom, unghiul de bifurcație și mărimea ramului lateral.<sup>718-724</sup> În plus, anatomia bifurcației se poate schimba în timpul procedurii, cu migrarea plăcii de aterom sau disecție care pot determina ocluzia ramului lateral, lucru care duce la schimbarea abordării inițiale<sup>720</sup>.

Deși au fost încercate diverse tehnici de stentare (stentare în T, stentare în V, crush cu variante, culotte etc.), strategia optimă pentru fiecare tip anatomic nu a fost încă stabilită. Variabilele ce trebuie luate în considerare sunt dimensiunea și distribuția plăcii, teritoriul miocardic aferent fiecărui vas (ram principal și ram lateral) și unghiul de bifurcație. Implantarea unui stent doar în vasul principal, urmat de angioplastie cu balon cu sau fără stent în ramul lateral, este de preferat stentării ambelor vase<sup>725-726</sup>, deși anumite studii au raportat rezultate similare sau chiar mai bune, când se utilizează tehnici specifice pentru stentare complexă<sup>727-732</sup>.

Analizarea FFR la nivelul vaselor laterale sugerează că angiografia supraestimează severitatea funcțională a stenozelor la acest nivel. Dilatarea cu două baloane inflați simultan în ambele vase (kissing balloon) este recomandată când sunt necesare stenturi în ambele vase, dar nu are niciun avantaj când este folosit doar un stent.<sup>733,734</sup>

Mai multe stenturi concepute special pentru tratamentul leziunilor de bifurcație au fost evaluate extensiv, cu rezultate clinice și angiografice bune, în special când diametrul ramului lateral este >2,5 mm.

### **Intervențiile coronariene percutane pentru leziunile de bifurcații ale trunchiului comun al arterei coronare stângi**

Leziunile semnificative de trunchi comun (TC) neprotejate sunt observate la 5-7 din pacienții care efectuează coronarografie. Pentru leziunile de bifurcație și pentru cele de TC, sunt de preferat stenturile active farmacologic, având grijă deosebită la alegerea diametrului și implantare. Angioplastia bifurcației TC reprezintă o provocare, dar cu rezultate clinice pe termen lung mai proaste decât cea la nivelul ostiumului sau a mijlocului

TC<sup>735,736</sup>. Există puține care să sprijine o anumită tehnică de stentare a leziunilor de la bifurcația TC<sup>737</sup>.

#### **17.3.2 Ocluzia coronariană cronică totală**

Ocluzia cronică totală este definită ca fiind ocluzia completă a unui vas cu flux TIMI 0 și o vechime estimată  $\geq 3$  luni.<sup>738</sup> În anumite serii de pacienți fără bypass aortocoronarian sau infarct miocardic recent, ocluzia coronariană cronică a fost observată în 25% din cazuri.<sup>739</sup> Pacienții cu CTO au efectuat PCI într-un procent mai mic comparativ cu cei fără CTO (11% vs 36%),  $p < 0,0001$ , ei fiind tratați în special chirurgical sau medicamentos<sup>739</sup>.

Tratamentul CTO ar trebui luat în considerare în prezența simptomelor sau când se obiectivează viabilitatea sau ischemia miocardică în teritoriul aferent arterei ocluzionate. Ținând cont de volum mare de substanță de contrast folosită, trebuie luate în considerație riscul potențial pe termen lung al expunerii la radiații și al nefropatiei induse de contrast. Ad hoc PCI nu este recomandată pentru tratamentul CTO. Studii observaționale sugerează că succesul revascularizării CTO ameliorează supraviețuirea pe termen.<sup>740-742, 743, 744</sup>

În plus, după revascularizarea cu succes a CTO, se observă o ameliorare a anginei și a statusului funcțional.<sup>745</sup>

În analizele post hoc ale studiului SYNTAX, la 4 ani, prezența CTO a fost cel mai important factor predictor independent al revascularizării incomplete, cu impact asupra rezultatelor clinice, inclusiv asupra mortalității<sup>594</sup>.

Rata de succes procedural este mai mică în cazul angioplastiilor pentru CTO, însă cu o rată similară de complicații față de celelalte angioplastii. Într-o meta-analiză ce a inclus 13 studii, în care au fost înrolați 7288 pacienți, repermeabilizarea vasului a fost obținută în 69% din cazuri<sup>743</sup>. Rata de succes este strict dependentă de experiența medicului, cunoașterea tehnicilor procedurale specifice și de disponibilitatea materialelor necesare (ghiduri și catetere special concepute pentru CTO și baloane cu profil foarte redus). Folosirea angiografiei bilaterale și IVUS pot fi de mare folos, la fel și tehnicile de ancorare a ghidului, abordul retrograd, tehnici specifice de manipulare a ghidului (ghiduri paralele sau ancorate). Abordul retrograd prin circulația colaterală conferă posibilitatea de obținere a succesului procedural în caz de eșec pe cale anterogradă, în special pentru ocluziile ADA sau ACD.<sup>749</sup> În general, această tehnică nu este de primă linie, fiind rezervată pentru cazurile care nu au reușit prin tehnicile obișnuite. Într-un registru multicentric, efectuate pe 175 pacienți, rata de succes procedural a fost de

83,4%<sup>750</sup>. În review-urile sistematice recent publicate și într-un RCT cu urmărire pe termen lung, DES s-a dovedit superior BMS, în special prin scăderea riscului de revascularizare.<sup>751-754</sup>

### 17.3.3 Leziunile ostiale

Leziunile ostiale sunt definite ca leziuni ce pornesc la mai puțin de 3 mm de originea vasului. Pot fi clasificate după localizare în ostiale aortice, ostiale neoartice, ostiale pentru ramuri secundare.<sup>755</sup> Nu sunt de obicei o manifestare a bolii coronariene aterosclerotice, ci mai degrabă sunt cauzate de aortite sau expunerea la radiații<sup>756-758</sup>.

Leziunile ostiale sunt de obicei calcificate, fibrotice și relativ rigide<sup>759,760</sup>. Cele ostiale aortice sunt rezistente la dilatare și predispușe la recul, din cauza grosimii țesutului muscular și elastic din peretele aortic.<sup>755</sup> Stenturile coronariene, în special DES, au îmbunătățit eficacitatea și siguranța procedurii.

Pentru abordarea leziunilor coronariene ostiale este necesară o atenție sporită înainte de PCI:

- În leziunile ostiale aortice, spasmul trebuie să fie absent
- În stenozele ostiale ale ADA și ACX, trebuie decis dacă stentul va fi poziționat exact în ostiumul arterei sau dacă se preferă stentarea în trunchiul comun, peste ostiumul ACX/ACD

Analizarea leziunilor prin IVUS poate fi utilă, în special în leziunile ostiale de TC, și include aprecierea gradului de calcificare al leziunii, necesitatea folosirii de dispozitive ajutătoare și evaluarea expandării stentului. Masurarea rezervei de flux coronarian este utilă pentru evaluarea leziunilor aorto-ostiale și leziunilor ostiale ale vaselor secundare la limita semnificației angiografice; trebuie avută atenție, pentru a evita suprainflamația cateterului-ghid, iar administrarea adenosinei se va face mai degrabă intravenos, decât intracoronarian.<sup>761</sup>

Este importantă o selecție corectă a cateterelor, în leziunile ostiale aortice, pentru a evita o intubare inadecvată, ce ar putea compromite fluxul coronarian.

În leziunile ostiale rigide, foarte calcificate, ar putea fi utilă pregătirea leziunilor și reducerea grosimii leziunii (debulking) prin rotablație și folosirea unor baloane speciale, cutting sau scoring.<sup>762-765</sup>

Stenturile active farmacologic sunt dispozitivele standard pentru leziunile ostiale.

Poziționarea corectă a stenturilor exact în ostiumul arterei coronare este o provocare pentru medic, fiind descrise tehnici specifice pentru obținerea unei poziții optime a acestora.<sup>766-768</sup>

Tratamentul restenozei și leziunilor grafturilor venoase este discutat în capitolul 14.

Recomandări pentru tratamentul subseturilor de leziuni specifice			
Recomandări	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
DES trebuie luate în considerare pentru PCI atunci când există leziuni ostiale	Ila	B	769-772
În cazul leziunilor de bifurcație strategia terapeutică de preferat este implantarea unui stent doar în vasul principal, urmată de angioplastie cu balon cu sau fără stent la nivelul vasului lateral	Ila	A	725-731
Recanalizarea percutanată a CTO trebuie luată în considerare la pacienții cu ischemie inductibilă în teritoriul miocardic aferent și/sau la cei cu angină.	Ila	B	740-743, 745
Recanalizarea retrogradă a CTO poate fi luată în considerare după eșecul abordului anterograd sau ca abordare inițială la pacienții selectați.	IIb	C	

CTO=ocluzie cronică totală; DES=stenturi farmacologic active; PCI=intervenții coronariene percutane  
<sup>a</sup> Clasă de recomandare  
<sup>b</sup> Nivel de evidență  
<sup>c</sup> Referințe

## 18. TRATAMENTUL ANTITROMBOTIC

Alegerea, inițierea, combinarea și durata strategiilor antitrombotice pentru revascularizarea miocardică depinde de prezentarea clinică (BCI stabilă, NSTEMI-ACS, STEMI), de urgența și tipul intervenției (PCI vs. CABG). Pentru a maximiza eficacitatea terapiei și a reduce hazardul sângerărilor, riscul ischemic și hemoragic trebuie evaluat în mod individual.

### 18.1 Intervențiile coronariene percutane în boala coronariană stabilă

#### 18.1.1 Terapia antiplachetară orală

Dubla antiagregare plachetară (DAPT) include acid acetil salicilic într-o doză orală de încărcare de 150-300 mg (sau 80-150 mg i.v.) urmată de o doză de 75-100 mg per os în administrare zilnică plus clopidogrel doză de încărcare 300-600 mg urmat de 75 mg zilnic.<sup>773-775</sup> Acidul acetil salicilic inhibă ireversibil ciclooxygenaza 1 plachetară (COX 1) proces ce este complet prin administrarea cronică a dozei de ≥75 mg zilnic. Spre deosebire de efectul antiplachetar, reacțiile adverse gastro-intestinale ale aspirinei apar odată cu creșterea dozei. Raportul risc/beneficiu optim se pare ca este obținut cu doza de 75-150 mg zilnic.<sup>774,776</sup>

Nu există nicio dovadă a unui beneficiu la administrarea clopidogrelului înainte de diagnosticarea angiografică a bolii coronariene stabile. Doza de încărcare de 600 mg este recomandată pacienților programați pentru PCI elective, când leziunile coronariene sunt cunoscute. A fost propusă utilizarea unei doze de întreținere mai mari (150 mg) pentru pacienții cu risc trombotic crescut (diabetici, după infarct miocardic

recurent, după tromboză de stent precoce sau tardivă, pentru leziunile complexe sau în situații amenințătoare de viață în care ar putea apărea ocluzii). Cu toate acestea, niciun studiu nu a evidențiat un beneficiu pe termen scurt sau lung al dozei de întreținere de 150 mg.

În mod particular, trialul GRAVITAS (*Gauging Responsiveness with A VerifyNow assay: Impact on Thrombosis And Safety*) nu a demonstrat niciun beneficiu al dozei duble de întreținere de clopidogrel la pacienții considerați a fi neresponsivi.<sup>778</sup>

Monoterapia antiplachetară este recomandată toată viața. Pacienții trebuie instruiți să nu întrerupă tratamentul precoce după stentare din cauza riscului crescut de tromboză intrastent și infarct miocardic.<sup>774,779</sup> Datele din registrul PARIS arată că evenimentele cardiace după întreruperea DAPT depind de circumstanțele clinice și de motivele întreruperii terapiei și că acestea diminuează odată cu timpul. Jumătate din pacienți și-au întrerupt tratamentul antitrombotic la doi ani de la

implantarea unui stent, la indicația medicului, fără apariția vreunui efect advers. Întreruperea tratamentului din cauza sângerării sau a non-complianței pacientului s-a întâlnit în 14% din cazuri și se asociază cu creșterea substanțială a riscului de MACE, deși această asociație s-a redus semnificativ după 30 de zile. Deși contribuția totală a întreruperii DAPT la riscul cardiac a fost mică, contrazicând astfel tendințele la extindere a tratamentului antiplachetar la pacienții stabili după PCI, apariția acestor complicații subliniază importanța educării pacientului.

### 18.1.2 Terapie antiplachetară intravenoasă

Trialurile recente nu au demonstrat un beneficiu suplimentar al inhibitorilor de GP IIb/IIIa după doza de încărcare de 600 mg clopidogrel.<sup>780-782</sup> Totuși, experiențe sporadice sugerează că inhibitorii GP IIb/IIIa pot fi utili în situații speciale (tromboză intraprocedurală, slow flow, închidere iminentă a vasului).<sup>86</sup> Utilizarea cangrelorului va fi descrisă în secțiunea 18.4.2.

Recomandări de tratament antitrombotic pentru pacienții cu boală coronariană stabilă care efectuează PCI			
Recomandări pentru PCI	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
<b>Pretratament cu agenți antiplachetari</b>			
Tratamentul cu clopidogrel 600 mg este recomandat pacienților cu PCI electiv, odată ce anatomia este cunoscută, de preferat cu 2 ore sau mai mult înainte de procedură	I	A	789-792
Pretratamentul cu clopidogrel poate fi luat în considerare pentru pacienții cu o probabilitate înaltă de CAD semnificativă	IIb	C	
La pacienții aflați pe o doză de întreținere de 75 mg de clopidogrel, o nouă doză de încărcare de 600 mg sau mai mult, poate fi luată în considerare odată ce indicația de PCI este stabilită.	IIb	C	
<b>Terapie antiplachetară în timpul PCI</b>			
ASA este indicată înaintea stentării electivă	I	B	776,793, 794
Doza de încărcare de ASA de 150-300 mg oral (sau 80-150 mg iv) este recomandată dacă pacienții nu primeau ASA anterior.	I	C	
Clopidogrel (doză de încărcare 600 mg, urmată de 75 mg doză de întreținere zilnic) este recomandată pentru stentarea electivă	I	A	795-798
Inhibitorii GP IIb/IIIa pot fi luați în considerare doar în situațiile de salvare	IIa	C	
<b>Terapie antiplachetară după stentare</b>			
Dubla terapie antiplachetară este indicată cel puțin o lună după implantarea unui stent BMS	I	A	791, 799-801
Dubla terapie antiplachetară este indicată timp de 6 luni după implantarea unui stent DES	I	B	799,802, 803
Scurtarea perioadei de administrare a DAPT (< 6 luni) poate fi luată în considerare după implantarea unui stent DES la pacienții cu risc înalt de sângerare	IIb	A	804,805
Este recomandată administrarea unui singur agent antiplachetar, de obicei ASA, pe parcursul întregii vieți.	I	A	776,794
Se recomandă explicarea pacientului a importanței menținerii tratamentului antiplachetar	I	C	
DAPT poate fi administrat pentru mai mult de 6 luni la pacienții cu risc ischemic crescut și risc hemoragic scăzut.	IIb	C	
<b>Terapie anticoagulantă</b>			
Heparină nefracționată 70-100 UI/kg	I	B	806
Bivalirudina (0,75 mg/kg bolus urmat de 1,75 mg/kg/h timp de 4 h după PCI), în caz de trombocitopenie indusă de heparina	I	C	-
Bivalirudina (0,75 mg/kg bolus urmat de 1,75 mg/kg/h în timpul procedurii), la pacienții cu risc crescut de sângerare	IIa	A	783-785
Enoxaparina 0,5 mg/kg i.v	IIa	B	786,788, 807

<sup>a</sup> Clasă de recomandare

<sup>b</sup> Nivel de evidență

<sup>c</sup> Referințe

ASA=aspirină; GP=glicoproteină; i.v.=intravenos; PCI=intervenție coronariană percutană; BMS- stent metalic simplu, DES=stent farmacologic activ; DAPT=dublă terapie antiplachetară



### 18.1.3 Anticoagularea

Trialul REPLACE 2 a demonstrat că rezultatele obținute cu bivalirudină și inhibitori de GP IIb/IIIa administrați la nevoie sunt similare cu administrarea planificată de heparină nefracționată și de inhibitori GP IIb/IIIa în timpul PCI pentru BCI stabilă.<sup>783</sup>

Alt studiu, ISAR-REACT 3 (*Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen- Rapid Early Action for Coronary Treatment*) efectuat pe pacienți pretratați cu clopidogrel a demonstrat rezultate clinice similare la administrarea bivalirudinei cu heparină nefracționată,<sup>784</sup> dar heparina a fost administrată într-o doză mai mare decât cea recomandată (140 UI/kg) determinând hemoragii majore, în special la pacienții la care procedura s-a efectuat prin abord femural. În lumina rezultatelor pe obiectivul primar și a unei tendințe spre un risc mai mic de infarct miocardic, anticoagularea cu heparină cu bolus iv 70-100 UI/kg rămâne tratamentul anticoagulant standard pentru PCI elective. În rândul pacienților cu biomarkeri negativi tratați prin PCI, bivalirudina reduce riscul hemoragic, fără efect asupra mortalității, utilizarea ei putând fi luată în considerare la pacienții cu risc înalt de sângerare.<sup>748</sup>

Trialul STEEPLE (*The Safety and Efficacy of Intravenous Enoxaparin in Elective Percutaneous Coronary Intervention Randomized Evaluation*) a demonstrat că enoxaparina administrată intravenos determină mai puține hemoragii (0,5 mg/kgc, P= 0,001; 0,75 mg/kgc, P= 0,005) și cu 57% mai puține hemoragii majore la ambele doze (P<0,01 pentru amândouă) comparativ cu heparina nefracționată, având eficacitate similară.<sup>786</sup> Cu toate acestea, un beneficiu semnificativ în ceea ce privește obiectivul primar s-a înregistrat numai în brațul cu doză mică care a fost oprit prematur din unei tendințe nesemnificative de creștere a mortalității fără legătură cu evenimentele ischemice și neconfirmată la un an de urmărire.<sup>787</sup> O metaanaliză recentă confirmă profilul de siguranță favorabil<sup>788</sup>.

### 18.2 Sindromul coronarian acut fără supradenivelare de segment ST

Riscul ischemic înalt este asociat cu modificări dinamice ale segmentului ST, modificări ale nivelului troponinei (indicatori primari), diabetul zaharat, scorul GRACE >140, FEVS < 40%, clearance-ul creatininei <60 ml/min, PCI recent, angina post infarct (indicatori secundari).<sup>180</sup> Riscul hemoragic poate fi apreciat utilizând scoruri de risc și rămâne în continuare important, în ciuda creșterii frecvenței abordului radial în efectuarea de PCI.

#### 18.2.1 Terapia antiagregantă plachetară orală

Dubla terapie antiagregantă plachetară (DAPT) cuprinde acid acetil salicilic cu doză orală de încărcare de

150-300 mg sau 80-150 mg i.v., urmată de o doză zilnică de 75-100 mg zilnic și un antagonist al receptorului P2Y<sub>12</sub>, așa cum se va discuta mai jos<sup>774</sup>.

### Prasugrel și Ticagrelor

Prasugrelul (60 mg doză de încărcare și 10 mg/zi doză de întreținere) este un prodrug care inhibă ireversibil receptorul plachetar P2Y<sub>12</sub> cu un debut mai rapid și un efect antiagregant plachetar mai puternic. A fost testat în trialul TRITON – TIMI-38 (*TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel – Thrombolysis In Myocardial Infarction 38*) comparativ cu clopidogrel cu doza de încărcare de 300 mg, ambele substanțe administrându-se, în laboratorul de cateterism după diagnosticul angiografic, la pacienții care nu erau tratați cu tienopiridine și a demonstrat un beneficiu asupra unui obiectiv ischemic compozit.<sup>518</sup> Pacienții cu NSTEMI-ACS tratați conservator nu au fost incluși în acest studiu. Evenimentele cardiovasculare recurente au fost mai puține în grupul pacienților tratați cu prasugrel, (de la 11,2% la 9,3%; RRR=0,82; 95% CI 0,73-0,93; P=0,002), în special datorită reducerii riscului de infarct miocardic (de la 9,2 la 7,1%; RRR= 23,9%; 95% CI, 12,7-33,7; P < 0,001). Complicațiile hemoragice severe au fost mai frecvente în grupul pacienților tratați cu prasugrel, ca urmare a creșterii hemoragiei spontane (1,6% vs. 1,1%; HR 1,51%; 95% CI; 1,09-2,08; P= 0,01), dar și a hemoragiilor fatale (0,4% vs. 0,1%; HR 4,19; 95% CI; 1,58-11,11; P= 0,002) De asemenea, complicațiile hemoragice au fost mai frecvente la pacienții tratați cu prasugrel care au efectuat precoce intervenție de bypass aortocoronarian. Dacă se exclud pacienții cu risc hemoragic mai mare, prasugrelul oferă beneficii semnificative față de clopidogrel asupra evenimentelor cardiovasculare (HR 0,74; 95% CI; 0,66-0,84; P<0,001), fără a crește semnificativ hemoragiile majore (HR 1,24; 95% CI; 0,91-1,69; P= 0,17)<sup>518</sup>. Prasugrelul conferă un efect antiagregant plachetar superior clopidogrelului, fără creșterea semnificativă a sângerării în cazul pacienților diabetici cu sindrom coronarian acut<sup>337</sup>. Prasugrelul trebuie luat în considerare la pacienții cu tromboză de stent, în ciuda unui tratament corect cu clopidogrel. Este contraindicat pacienților cu AVC sau AIT în antecedente. În general, nu este recomandat pacienților peste 75 de ani. Totuși, dacă după analizarea raportului risc/beneficiu, tratamentul este considerat necesar pentru pacienții peste 75 de ani sau o greutate <60 kg, se va administra doza de încărcare de 60 de mg, cu reducerea dozei de întreținere la 5 mg/zi

Ticagrelor reprezintă o alternativă de tratament.<sup>81</sup> Ticagrelor se administrează cu o doză de încărcare de 180 mg, urmat de o doză de întreținere de 90 mg de două ori pe zi. Este o ciclopentilriazolopirimidină, un inhibitor reversibil al receptorului P2Y<sub>12</sub> cu timp de înjumătățire de 6-12 h. Studiul PLATO (*The Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes*) efectuat pe pacienții cu sindrom coronarian acut, cu sau fără doză de încărcare cu clopidogrel, tratați fie conservator, fie intervențional, a demonstrat o eficacitate superioară semnificativ a ticagrelorului asupra obiectivului ischemic compozit (11,7% în grupul cu clopidogrel, 9,8% în grupul cu ticagrelor; HR 0,84; 95% CI; 0,77-0,92; P<0,001) și asupra mortalității (de la 5,1% la 4%; HR 0,79; 95% CI; 0,69-0,91; P= 0,001)<sup>341</sup>.

Pacienții cu NSTEMI-ACS cu risc moderat sau sever, care au efectuat PCI, au primit fie o doză suplimentară de clopidogrel de 300 mg, (doza totală 600 mg), fie placebo.

Pacienții cu diagnostic final de infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI) au avut rezultate semnificativ mai mici în ceea ce privește endpoint-urile primare cu ticagrelor față de clopidogrel (11,4% vs. 13,9%; HR 0,83; CI 0,73-0,94), spre deosebire de pacienții cu diagnosticul final de angină instabilă (8,6% vs. 9,1%; HR 0,96; CI 0,75-1,22). Rata sângerărilor majore TIMI nelegate de CABG a fost similară cu cea a pacienților tratați cu prasugrel din trialul TRITON-TIMI 38 și a fost mai mare în grupul ticagrelor, până la 2,8%, față de 2,2% în grupul clopidogrel (HR 1,25; 95% CI; 1,03-1,53; P=0,03). Sângerările majore TIMI legate de CABG s-au înregistrat la 5,3% din pacienții cu ticagrelor și 5,8% cu clopidogrel. Nu s-a remarcat nicio diferență în ceea ce privește numărul hemoragiilor fatale (0,3% în ambele loturi), în ciuda unei rate mai mare a hemoragiilor intracraniene fatale în grupul pacienților tratați cu ticagrelor (0,1% vs 0,001%; P=0,02). Ticagrelorul s-a asociat cu un număr mai mare de efecte adverse incluzând dispneea, apariția de pauze ventriculare și creșterea asimptomatică a acidului uric<sup>180</sup>.

### Clopidogrelul

Clopidogrelul este un prodrug ce este convertit în metabolit activ în urma unei reacții în două etape ce implică enzimele citocromului P450 (CYP450), conducând la blocarea ireversibilă a receptorului P2Y<sub>12</sub>. Comparativ cu prasugrel și ticagrelor, conversia în metabolit activ determină un debut mai lent al acțiunii și o mare variabilitate în biodisponibilitate. Trialul CURRENT-OASIS 7 (*The Clopidogrel and Aspirin Optimal Dose Usage to Reduce Recurrent Events – Seventh Organization to Assess*

*Strategies in Ischemic Syndromes 7*) a testat dacă dublarea dozei de clopidogrel (600 mg doza de încărcare, urmată de o doză de întreținere de 150 mg din ziua doi până în ziua 7, apoi 75 mg zilnic) este superioară dozei standard de clopidogrel (300 mg doză de încărcare, apoi 75 mg doză de întreținere) la pacienții cu sindrom coronarian acut tratat intervențional sau conservator. Doza mai mare nu a fost mai eficientă decât doza convențională, cu o rată similară a endpoint-ului compus din decesele de cauză cardiovasculară, IMA sau stroke la 30 de zile (4,2 vs. 4,4%; HR 0,94; 95% CI; 0,83-1,06; P=0,3), dar s-a asociat cu creșterea ratei de hemoragii majore TIMI la 30 de zile (1,7 vs 1,3%; HR 1,26; 95% CI; 1,03-1,54; P=0,03) și a necesității de transfuzii sanguine (2,2 vs 1,7%; HR 1,28; 95% CI; 1,07-1,54; P= 0,001)<sup>519</sup>. Nici obiectivul primar de eficacitate și nici obiectivul de siguranță, hemoragiile majore, nu au diferit în funcție de doză de aspirină (crescută vs. scăzută). Când s-au analizat rezultatele de la subgrupul de 17.263 pacienți cu SCA ce au efectuat PCI, s-a observat că regimul cu doză dublă de clopidogrel a determinat cu 14% mai puține evenimente cardiovasculare (3,9% vs 4,5%; HR 0,86; 95% CI; 0,74-0,99; P=0,039); totuși, valoarea P pentru interacțiune a fost 0,039 care nu îndeplinește criteriul prespecificat de P <0,01 pentru ca rezultatele să fie semnificative din punct de vedere statistic. Așadar, beneficiul administrării dozei duble s-a limitat la reducerea cu 31% a riscului de tromboză intrastent (1,6 vs 2,3%; HR 0,69; 95% CI; 0,56-0,87; P= 0,001)<sup>812</sup>. Hemoragiile majore au fost mai frecvente la pacienții care au primit doză dublă comparativ cu cei cărora li s-a administrat doză standard (1,6 vs 1,1%; HR 1,41; 95% CI; 1,09-1,83; P=0,009). Este dificil de apreciat importanța administrării unei doze de 150 mg în prima săptămână. Doza crescută sau doză redusă de aspirină nu a diferit pentru obiectivul primar de eficacitate (4,1% vs 4,2% HR 0,98; 95% CI 0,84-1,13; P=0,76) și pentru cel de siguranță, hemoragiile majore (1,5 vs. 1,3% HR 1,18; 95% CI 0,92-1,53; P=0,20). Pe baza acestor date, regimul de administrare al clopidogrelului cu doză de încărcare 600 mg, urmat de doză de întreținere 150 mg în prima săptămână, poate fi luat în considerare numai dacă prasugrelul și ticagrelorul nu sunt disponibile sau sunt contraindicate.

#### 18.2.2 Terapie antiagregantă plachetară cu administrare intravenoasă

În era de dinaintea dublei terapii antiagregante plachetare, trialurile în care s-au administrat, în doze adecvate, inhibitori de GP IIb/IIIa, la pacienții ce efectuează angioplastie cu balon sau stentare coronariană, au de-

monstrat scăderea incidenței evenimentelor ischemice în cazul asocierii cu HNF comparativ cu administrarea singulară de heparină. Efectul s-a datorat reducerii riscului de infarct miocardic.<sup>813</sup> În trialul ISAR-REACT 2, acest beneficiu reprezentat de endpoint-ul primar de deces, infarct miocardic, revascularizarea vasului țintă la 30 de zile, a fost obținut în ciuda pretratamentului cu clopidogrel cu o doză de încărcare de 600 mg la pacienții cu NSTEMI (13,1% vs. 18,3%; RR 0,71; 95% CI 0,54-0,95, P=0,02), dar nu și cu angină instabilă cu markeri de necroză miocardică negativi (4,6% vs. 4,6%; RR 0,99; 95% CI 0,56-1,76; P=0,93)<sup>814</sup>.

Trialul ACUITY, care a comparat tratamentul doar cu bivalirudina (asociată cu inhibitori de GP IIb/IIIa, ca terapie de salvare în 7,4% din cazuri) cu heparina nefracționată plus inhibitor de GP IIb/IIIa, a demonstrat un beneficiu semnificativ al bivalirudinei în ceea ce privește obiectivul compus din complicații ischemice și hemoragice la 30 de zile (10,1% vs. 11,7%; RR 0,86; 95% CI; 0,77-0,97, P=0,02), determinat de reducerea hemoragiilor majore (3% vs. 5,7%; RR 0,53; 95% CI 0,43-0,65; P< 0,001), fără creșterea semnificativă a complicațiilor ischemice (7,8% vs. 7,3% RR 1,08; 95% CI 0,93-1,24; P=0,32). Beneficiul bivalirudinei a fost demonstrat indiferent de momentul administrării inhibitorului GP IIb/IIIa (pre sau în timpul PCI) și s-a menținut pe o perioadă de un an de urmărire.<sup>816</sup> Trialul mai recent ISAR-REACT 4, efectuat la pacienții cu NSTEMI supuși PCI, nu a demonstrat beneficii semnificative ale tratamentului heparină nefracționată plus abciximab comparativ cu administrarea de bivalirudină. Endpoint-ul primar de deces, infarct miocardic recurent, revascularizare de urgență a vasului țintă, sângerare majoră la 30 de zile a fost atins la 10,9% din pacienții grupului HNF plus abciximab și la 11% în grupul bivalirudinei (RR 0,99; 95% CI 0,74-1,32; P=0,94).<sup>817</sup> Totuși, HNF plus abciximab s-a asociat cu semnificativ mai multe hemoragii majore decât bivalirudina (4,6% vs. 2,6%; RR 1,84; 95% CI 1,10-3,07; P=0,02).

Trialul EARLY-ACS (în conformitate cu ACUITY și ISAR-REACT 4) nu a raportat beneficii ale eptifibatidului, administrat în timpul PCI, cu sau fără tratament anterior cu clopidogrel, (9,3% vs. 10%; OR 0,92; 95% CI 0,80-1,06; P=0,23), dar s-a asociat cu risc hemoragic mai mare (hemoragiile majore TIMI 2,6% vs. 1,8%; OR 1,42; 95% CI 1,07-1,89, P=0,002)<sup>357</sup>.

În trialul TRITON-TIMI 38, 7414 pacienți (54,5% din total) au primit un inhibitor de GP IIb/IIIa, dar avantajul consistent al prasugrelului față de clopidogrel, în reducerea riscului de deces cardiovascular, infarct miocardic sau AVC, a fost indiferent dacă s-a administrat

inhibitor GP IIb/IIIa (HR 0,76; 95% CI 0,64-0,90) sau nu (HR 0,78; 95% CI 0,63-0,97; valoarea P pentru interacțiune 0,83). Riscul de hemoragii majore sau minore TIMI nu a fost diferit, cu prasugrel sau clopidogrel, indiferent dacă s-a administrat inhibitor de GP IIb/IIIa (valoarea P pentru corelație 0,19).

Totuși, nu există dovezi pentru utilizarea de rutină a inhibitorilor GP IIb/IIIa la pacienții cu NSTEMI-ACS programați pentru coronarografie.

### 18.2.3 Anticoagularea

Regula generală este de a se evita schimbarea anti-coagulantului (cu excepția adăugării heparinei nefracționate la fondaparinux) - în special trecerea de la HNF la heparină cu greutate moleculară mică (HGMM)<sup>819,820</sup> - și întreruperea acestuia după efectuarea PCI, excepție făcând situațiile specifice (anevrism și/sau tromboză de ventricul stâng, fibrilație atrială, clinostatism prelungit, amânarea scoaterii tecii arteriale după procedură).

La pacienții cu sindrom coronarian acut cu risc înalt - biomarkeri pozitivi, modificări de segment ST sau scor GRACE >140 cu indicație de explorare invazivă urgentă - bivalirudina, la care se asociază inhibitor de GP IIb/IIIa la nevoie, este recomandată ca alternativă la heparina nefracționată plus inhibitor GP IIb/IIIa, în special la pacienții cu risc hemoragic crescut. Studiul ACUITY a demonstrat superioritatea bivalirudinei față de HNF sau HGMM plus inhibitor de GP IIb/IIIa, combinație care deja se dovedise superioară monoterapiei cu heparina.<sup>815</sup> Pentru pacienții cu NSTEMI ce efectuează PCI, studiul ISAR-REACT 4 a prezentat argumente adiționale în favoarea bivalirudinei, cu un profil de siguranță mai bun decât combinația heparină plus abciximab. Utilizarea bivalirudinei păstrează opțiunea folosirii inhibitorilor GP IIb/IIIa ca tratament de salvare.<sup>817</sup> Totuși, la pacienții cu risc scăzut, pretratamentul cu clopidogrel și bivalirudină, nu oferă avantaje față de heparină.<sup>821</sup> Nu putem uita că majoritatea dovezilor în favoarea bivalirudinei sunt obținute din studii ce o compară cu heparina nefracționată plus inhibitor de GP IIb/IIIa, combinație ce nu se mai folosește de rutină.

Un număr important de pacienți efectuează coronarografie după un tratament conservator. Mulți dintre aceștia primesc fondaparinux, un inhibitor indirect al factorului Xa, ca urmare a recomandării ghidurilor curente bazate pe studiul OASIS-5 (*Optimal Antiplatelet Strategy for Interventions*)<sup>180,822</sup>. În acest trial, rata evenimentelor ischemice a fost similară, însa complicațiile hemoragice majore au fost semnificativ mai reduse în cazul administrării fondaparinux vs. enoxaparină. Aceste rezultate clinice favorabile au inclus reducerea mor-

<b>Recomandări de tratament antitrombotic pentru pacienții cu NSTE- SCA care efectuează PCI</b>			
<b>Recomandări</b>	<b>Clasa<sup>a</sup></b>	<b>Nivel<sup>b</sup></b>	<b>Ref<sup>c</sup></b>
<b>Terapia antiplachetară</b>			
ASA este recomandat tuturor pacienților; în absența contraindicațiilor: o doză orală inițială de încărcare 150-300 mg (sau 80-150 mg i.v.) și o doză de întreținere 75-100 mg zilnic, pe termen lung, indiferent de strategia de tratament	I	A	774, 776,794
Inhibitorii receptorului P2Y <sub>12</sub> sunt recomandați în asociere cu ASA, fiind menținut minim 12 luni, dacă nu există contraindicații precum un risc hemoragic excesiv. Opțiunile includ:	I	A	337,341, 825
• Prasugrel (60 mg încărcare, ulterior 10 mg zilnic), la pacienții la care anatomia coronariaa este cunoscută și care sunt supuși PCI, în absența contraindicațiilor	I	B	337
• Ticagrelor (180 mg încărcare, ulterior 90 mg de două ori pe zi), la pacienții cu risc moderat-crescut de evenimente ischemice, indiferent de strategia terapeutică inițială (inclusiv pacienții pretratați cu clopidogrel), în absența contraindicațiilor	I	B	341
• Clopidogrel (600 mg încărcare, ulterior 75 mg zilnic), numai dacă prasugrel și ticagrelor nu sunt disponibile sau dacă sunt contraindicate	I	B	812,825
Inhibitorii GP IIb/IIIa trebuie luați în considerare pentru situații de salvare sau complicațiile trombotice	IIa	C	-
Nu este recomandată pretratarea pacienților cu prasugrel dacă anatomia coronariana nu este cunoscută	III	B	826
Nu este recomandată pretratarea pacienților cu inhibitori ai GP IIb/IIIa	III	A	357,815
<b>Terapia anticoagulantă</b>			
Anticoagularea este recomandată tuturor pacienților în asociere cu terapia antiplachetară în timpul PCI	I	A	180
Anticoagulantul este selectat în funcție de riscul ischemic și hemoragic, dar și de profilul eficacitate-siguranță al agentului ales	I	C	
Bivalirudina (0,75 mg/kg bolus urmat de 1,75 mg/kg/h timp de 4 h după PCI) este recomandată ca o alternativă la HNF plus inhibitori de GP IIb/IIIa în timpul procedurii	I	A	815-817
Heparina nefracționată este recomandată dacă pacienții nu pot primi bivalirudină	I	C	
Pentru pacienții aflați pe fondaparinux (2,5 mg s.c. pe zi), este recomandat în timpul PCI un singur bolus de HNF (85 UI/Kg sau 60 UI/Kg în cazul utilizării concomitente de inhibitori de GP IIb/IIIa)	I	B	827
Enoxaparina trebuie luată în considerare la pacienții pretratați cu enoxaprină s.c.	IIa	B	788
Înteruperea tratamentului anticoagulant trebuie luată în considerare după o procedură invazivă, în cazul în care nu există alte recomandări	IIa	C	
Trecerea de la HNF la HGMM nu este recomandată	III	B	820
<small><sup>a</sup> Clasă de recomandare. <sup>b</sup> Nivel de evidență. <sup>c</sup> Referințe ASA= acid acetilsalicilic; GP=glicoproteina; i.v.=intravenos; HGMM=heparine cu greutate moleculară mică; PCI=intervenție coronariană percutană; NSTE-SCA=sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST; HNF=heparină nefracționată</small>			

talității pe termen lung și scăderea ratei de AVC. Din cauza incidenței crescute de tromboză de cateter la pacienții tratați cu fondaparinux, în cazul efectuării PCI, se recomandă adăugarea de heparină nefracționată în doză completă (85 U/kg).

Studiile anterioare efectuate pe pacienți cu sindrom coronarian acut, majoritatea tratați conservator, au demonstrat superioritatea enoxaparinei față de heparina nefracționată.<sup>824</sup> Studiile mai recente nu au dovedit un avantaj al enoxaparinei față de HNF la pacienții supuși PCI, atunci când anticoagularea înainte de randomizare nu a fost concordantă cu tratamentul administrat în cadrul studiului sau când s-a schimbat tratamentul anticoagulant după randomizare.<sup>819,820</sup> Un beneficiu al enoxaparinei față de HNF în reducerea mortalității și a complicațiilor hemoragice a fost raportat recent într-o metaanaliză efectuată pe pacienți cu NSTE-ACS<sup>788</sup>.

### 18.3 Infarctul miocardic acut cu supradenivelare de segment ST

Pacienții ce efectuează PCI primară trebuie să primească dublă terapie antiagregantă plachetară (acid acetil salicilic + inhibitor de receptor P2Y<sub>12</sub>) cât mai curând posibil înainte de angioplastie, la care se adaugă

tratament anticoagulant paraenteral.

#### 18.3.1 Terapia antiagregantă plachetară orală

Se va administra o doză orală de încărcare de ASA de 150-300 mg (sau 80-150 mg i.v.), urmată de 75-100 mg per os zilnic, asigurându-se astfel inhibarea agregării plachetare dependente de tromboxanul A2 (TXA2). Inhibitorii P2Y<sub>12</sub> de preferat sunt prasugrelul (60 mg p.o. doză de încărcare, 10 mg doza de întreținere) sau ticagrelorul (180 mg p.o. doză de încărcare, 90 mg de două ori pe zi doză de întreținere)<sup>341-518</sup>.

În subgrupul prespecificat al pacienților cu STEMI ce au efectuat PCI în trialul TRITON-TIMI 38, prasugrelul a arătat un beneficiu semnificativ în ceea ce privește obiectivul primar la 15 luni (prasugrel 10% clopidogrel 12,4%, HR 0,79; 95% CI; 0,65-0,97; P=0,02), fără a crește semnificativ riscul de sângerare (2,4 vs. 2,1%, HR 1,11; 95% CI; 0,70-1,77; P=0,65) S-a înregistrat un risc mai mic de tromboză de stent (1,6% vs 2,8%) HR 0,58; 95% CI; 0,36-0,93; P=0,02), dar și reducerea mortalității cardiovasculare (1,4% vs. 2,4%; HR 0,61; 95% CI; 0,37-1,09; P=0,047)<sup>828</sup> în favoarea prasugrelului, la 30 zile și la 15 luni de urmărire (2,4% vs. 3,4%; HR 0,74; 95% CI; 0,50-1,09; P=0,129). De remarcat că două

treimi din pacienți au efectuat de PCI primar, în timp ce la cealaltă treime PCI s-a efectuat secundar după administrarea de trombolitic sau întârziat în lipsa unei reperfuzii precoce.

Prasugrelul este contraindicat pacienților cu AVC sau AIT în antecedente. Tratamentul cu prasugrel nu este recomandat pacienților >75 ani. Dacă, după evaluarea atentă a raportului risc-beneficiu, tratamentul este considerat necesar, se va administra 60 mg doză de încărcare, cu reducerea dozei de întreținere la 5 mg/zi. La pacienții cu greutatea sub 60 kg, se recomandă de asemenea o doză de întreținere de 5 mg; această doză determină o reactivitate plachetară mai mică – similară cu cea obținută cu 10 mg prasugrel la pacienții cu greutate mai mare, și o inhibiție plachetară mai mare și o reducere mai mare a reactivității plachetare crescute (HPR) decât clopidogrelul 75 mg/zi, cu o rată de sângerări similară.<sup>829</sup>

În trialul PLATO, în subgrupul pacienților cu STEMI, ticagrelorul s-a dovedit, ca și în tot studiul, superior clopidogrelului din punct de vedere al obiectivelor primare (9,4% vs. 10,8%; HR 0,87; 95% CI 0,75-1,01; P=0,07; valoare P pentru corelație 0,29),<sup>823</sup> fără creșterea riscului de sângerare (hemoragii majore TIMI nelegate de CABG 2,5 vs. 2,2%; HR 1,09; 95% CI 0,80-1,48; P=0,60), dar în plus și cu o tendință la scădere a riscului de mortalitate cardiovasculară la un an (4,7 vs. 5,4%; HR 0,84; 95% CI 0,69-1,03; P=0,07).

Într-o analiză care a reunit 48.599 pacienți, din care 94% s-au prezentat cu SCA, iar 84% au efectuat PCI, folosirea noilor inhibitori P2Y<sub>12</sub> (inclusiv prasugrel și ticagrelor) s-a asociat cu scăderea mortalității, fără creșterea semnificativă a hemoragiilor majore la pacienții cu STEMI<sup>830</sup>.

Este important ca prasugrelul și ticagrelorul să nu fie administrate pacienților cu AVC hemoragic în antecedente sau celor cu disfuncție hepatică moderat-severă. Dacă niciuna dintre aceste molecule nu este disponibilă sau este contraindicată, clopidogrelul 600 mg p.o. poate fi administrat conform analizei studiului CURRENT-OASIS 7<sup>812</sup>.

### **18.3.2 Terapia antiplachetară cu administrare intravenoasă**

Mai multe trialuri efectuate înaintea utilizării strategiei de încărcare cu tienopiridine, majoritatea utilizând abciximab (bolus i.v. apoi perfuzie cu 0,125 μg/kg/min până la maxim 10 μg/min timp de 12h), au evidențiat beneficii clinice ale inhibitorilor de glicoproteina IIb/IIIa ca adjuvant al PCI primar efectuat cu heparină nefracționată<sup>242,831-834</sup>, inclusiv o creștere semnificativă a

supraviețuirii la un an, care a fost evidențiată într-o meta-analiză a studiilor cu abciximab.<sup>831</sup>

Marele studiu FINESSE (*Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events*) a testat dacă administrarea de inhibitori GP IIb/IIIa la primul contact medical îmbunătățește eficiența clinică față de administrarea lor la momentul efectuării PCI. În acest trial, pacienții au fost randomizați pentru administrarea de abciximab înainte vs. în laboratorul de cateterism.<sup>271</sup> Nu s-au înregistrat efecte diferite în ceea ce privește decesul, infarctul miocardic recurent, insuficiența cardiacă, dar a crescut semnificativ riscul de sângerare în cazul administrării la primul contact medical. Diverse analize au arătat beneficii prin administrarea precoce a abciximab pacienților preluați de sistemul de ambulanță sau pacienților cu risc înalt care s-au prezentat rapid și care sunt transferați pentru PCI primară<sup>834</sup>. În analize de subgrup, au fost observate beneficii la administrarea precoce a abciximab pacienților preluați de sistemul de ambulanță sau pacienților cu risc înalt care s-au prezentat rapid la spitalele teritoriale și necesită transfer pentru PCI primară<sup>834</sup>.

Trialul randomizat dublu orb ON-TIME 2 (*Continuing Tirofiban in Myocardial Infarction Evaluation*), care a utilizat doze mari de tirofiban, a demonstrat un beneficiu semnificativ, la administrarea înainte de PCI a tirofibanului față de administrarea în caz de nevoie în timpul PCI, asupra obiectivului primar surogat reprezentat de rezoluția supradenivelării de ST și asupra obiectivului primar clinic compus din mortalitate, infarct recurent, revascularizare de urgență a vasului țintă sau intervenție pentru tromboză. Totuși, beneficiile clinice au constat predominant în reducerea percepției de necesitate a folosirii de salvare a tirofibanului. După punerea în comun a datelor studiului On-TIME-2 cu 414 pacienți dintr-o fază deschisă a studiului, la care s-au utilizat aceleași criterii de includere și exclude-re, dar și același tratament, rata MACE a fost redusă semnificativ prin utilizarea dozelor mari de tirofiban vs. placebo sau fără tirofiban (5,8% vs. 8,6%; P=0,043), cu reducerea mortalității (2,2% vs. 4,1%; P=0,051) și fără creșterea riscului de hemoragii majore (3,4% vs. 2,9%; P=0,058).<sup>836</sup> Rămâne neclar dacă efectele observate în On-TIME 2 sunt datorate administrării precoce vs. în timpul PCI sau datorate administrării sistematice vs. celei de necesitate. Totuși, timpul de la debutul simptomatologiei până la administrarea drogului a fost de două ori mai mare în FINESSE față de On-TIME 2,<sup>837</sup> doar aproximativ 40% din pacienți au necesitat transportul de la un spital teritorial la un spital cu laborator de cateterism și numai o mică parte au fost preluați de

ambulanță. Acest lucru poate explica diferențele dintre cele două trialuri.

Administrarea intracoronariană - comparativ cu cea intravenoasă - a inhibitorilor de GP IIb/IIIa a fost testată în mai multe studii mici și s-a asociat cu anumite beneficii, nefiind însă confirmată de trialuri mari.<sup>838-839</sup>

În condițiile evidențierii angiografice a unei tromboze masive, slow- sau no-reflow sau a altor complicații trombotice, utilizarea inhibitorilor GP IIb/IIIa ca o terapie de salvare pare rezonabilă, deși nu a fost testată în trialuri randomizate.

### 18.3.3 Anticoagularea

În trialul HORIZONS-AMI (*Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction*) ce a inclus 3602 pacienți cu STEMI, bivalirudina, cu administrarea de inhibitor GP IIb-IIIa în cazurile de salvare (la 7,2% din pacienți), a fost superioară administrării sistematice de inhibitor IIb/IIIa plus heparină nefracționată, în ceea ce privește două obiective primare, efectele adverse clinice (9,2% vs. 12,1%; RR 0,76; CI 0,63-0,92; P=0,005) și hemoragiile majore (4,9 vs. 8,3%; RR 0,60; CI 0,46-0,77; P <0,001).<sup>740</sup> Beneficiul clinic a inclus creșterea semnificativă a supraviețuirii la 30 de zile și 3 ani în favoarea bivalirudinei față de brațul cu inhibitori GP IIb/IIIa (2,1% vs. 3,1%; P=0,049 și respectiv 5,9% vs. 7,7%; P=0,03). Cu toate acestea, în grupul bivalirudinei s-a înregistrat creșterea inciden-

ței trombozei de stent în primele 24h (1,3% vs. 0,3%; P<0,001), incidență care a scăzut ulterior la urmărire, în timp ce tratamentul înainte de randomizare cu HNF și o doză de încărcare de 600 mg clopidogrel au fost factori independenți de predicție pentru risc mai scăzut de tromboză acută și subacută de stent. Un trial deschis, mai recent, EUROMAX (*European Ambulance Acute Coronary Syndrome Angiography*) a analizat strategia de administrare în faza prespital a bivalirudinei în comparație cu HNF sau heparina cu greutate moleculară mică și folosirea opțională a inhibitor GP IIb/IIIa (la 69% din pacienți) la 2210 pacienți cu STEMI pretratați cu inhibitori P2Y<sub>12</sub> (98%), la 47% efectuându-se abord radial.<sup>841</sup> Endpoint-ul primar de deces sau hemoragie majoră nelegată de CABG la 30 de zile a fost semnificativ mai scăzut în cazul administrării bivalirudinei comparativ cu heparina și opțional inhibitor GP IIb/IIIa (5,1% vs. 8,5%; RR 0,60; CI 0,43-0,82; P<0,001). Nu au fost diferențe privind mortalitatea (2,9% vs. 3,1%; RR 0,96; 95% CI 0,60-1,54; P=0,86), dar s-a observat un risc mai mic de hemoragii majore (2,6% vs. 6,0%; RR 0,43; 95% CI 0,28-0,66; P<0,001), determinat mai ales de numărul de transfuzii de sânge, întrucât rata de sângerări majore TIMI nu a fost semnificativ redusă (1,3% vs. 2,1%; RR 0,62; 95% CI 0,32-1,20; P=0,15) Analizele de sensibilitate au arătat că rezultatele sunt valide, fără a fi semnificativ influențate de locul de abord arterial.

Recomandări de tratament antitrombotic pentru pacienții cu STEMI ce efectuează PCI primară			
Recomandări	Calsa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
<b>Terapia antiplachetară</b>			
ASA este recomandat tuturor pacienților, în absența contraindicațiilor: doză orală inițială de încărcare 150-300 mg (sau 80-150 mg i.v.) și doză de întreținere 75-100 mg zilnic, pe termen lung, indiferent de strategia de tratament	I	A	776,794
Inhibitorul receptorului P2Y <sub>12</sub> este recomandat în asociere cu ASA, fiind menținut minim 12 luni, dacă nu există contraindicații precum un risc excesiv de sângerare. Opțiunile includ:	I	A	-
• Prasugrel (60 mg doză de încărcare, ulterior 10 mg zilnic), în absența contraindicațiilor	I	B	828
• Ticagrelor (180 mg doză de încărcare, ulterior 90 mg de două ori pe zi), în absența contraindicațiilor	I	B	823
• Clopidogrel (600 mg doză de încărcare, ulterior 75 mg zilnic), numai dacă prasugrel și ticagrelor nu sunt disponibile sau dacă sunt contraindicate	I	B	812
Este recomandată administrarea inhibitorilor P2Y <sub>12</sub> la primul contact medical	I	B	777, 846-848
Inhibitorii GP IIb/IIIa trebuie luați în considerare pentru situații de salvare sau în cazul fenomenului no-reflow sau dacă apar complicații trombotice	IIa	C	-
Utilizarea inhibitorilor GP IIb/IIIa înaintea transferului pentru efectuarea PCI primar (vs. în laboratorul de cateterism) poate fi luată în considerare la pacienții cu risc înalt.	IIb	B	271, 834, 835, 848
<b>Terapia anticoagulantă</b>			
Anticoagularea este recomandată tuturor pacienților în asociere cu terapia antiplachetară în timpul PCI	I	A	-
Anticoagulantul este selectat în funcție de riscul ischemic și de sângerare, dar și de profilul eficacitate-siguranță al agentului ales	I	C	
Heparina nefracționată 70-100 UI/Kg bolus i.v. dacă nu se asociază un inhibitor GP IIb/IIIa; 50-70 UI/Kg bolus i.v. în caz de asociere cu inhibitor GP IIb/IIIa	I	C	
Bivalirudina 0,75 mg/kg bolus i.v. urmat de o perfuzie i.v. de 1,75 mg/kg/h timp de 4 h după PCI	IIa	A	243, 840, 841
Enoxaparina 0,5 mg/kg i.v. cu sau fără inhibitor de GP IIb/IIIa	IIa	B	788, 842-844, 850

<sup>a</sup> Clasă de recomandare. <sup>b</sup> Nivel de evidență. <sup>c</sup> Referințe  
ASA=acid acetilsalicilic; GP=glicoproteină; i.v.=intravenos; PCI=intervenție coronariană percutană; STEMI=infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST

Cu toate acestea, tromboza de stent a fost mai frecventă în grupul bivalirudinei (1,6 vs. 0,6%; RR 2,89; CI 1,14-7,29; P=0,02) la 30 de zile, exclusiv datorită unei diferențe în primele 24h care a fost paralelă cu o tendință la creștere a ratei de reinfarctizare (1,7% vs. 1,9%; RR 1,93; 95% CI 0,90-4,14; P=0,08), în ciuda utilizării noilor inhibitori de P2Y<sub>12</sub> la mai mult de jumătate dintre pacienți. Beneficiul pe mortalitate observat în HORIZONS-AMI nu a fost confirmat de EUROMAX, iar riscul de tromboză de stent s-a menținut, în ciuda administrării prelungite a bivalirudinei în perfuzie. Studiul HEAT-PPCI (*How Effective are Antithrombotic Therapies in PPCI*) este un trial unicentric randomizat care compară bivalirudina cu heparina nefracționată la 1829 de pacienți cu STEMI planificați pentru PCI primară.<sup>842</sup> Studiul este reprezentativ pentru practica actuală cu folosirea restrictivă a inhibitorilor de GP IIb/IIIa doar în situații de salvare (15% din populația de pacienți randomizată), utilizarea frecventă a inhibitorilor P2Y<sub>12</sub> (89% din pacienți), abordul radial și implantarea predominantă de stenturi active farmacologic. Analiza finală a cuprins 1812 pacienți din care 1491 au fost supuși efectiv PCI primare. Rezultatul primar de eficacitate, compus din mortalitatea de orice cauză, AVC, infarctul miocardic recurent și revascularizarea neplanificată a leziunii țintă, a fost mai mare în grupul bivalirudinei față de heparina nefracționată (8,7 vs. 5,7%; HR 1,52, 95% CI 1,61-9,52; P=0,001), incluzând creșterea trombozei de stent (3,4% vs. 0,9%; RR 3,91; 95% CI 1,61-9,52; P=0,001), dar fără diferență semnificativă asupra mortalității (5,1% vs. 4,3%). Rezultatul primar de siguranță, definit ca sângerări majore BARC 3-5, a fost 3,5% în grupul bivalirudină vs. 3,1% în grupul HNF (P=0,59). Studiul BRAVE (*Bavarian Reperfusion Alternatives Evaluation*) a analizat dacă tratamentul cu prasugrel plus bivalirudina (n=269) este superioară celui cu clopidogrel plus HNF (n=275), la pacienții cu STEMI tratați prin PCI primară, însă studiul a fost întrerupt din cauza înrolării lente a pacienților.<sup>843</sup> Obiectivul primar (o combinație din deces, infarct miocardic, revascularizare neplanificată la nivelul arterei responsabile de infarct, tromboză de stent, AVC, hemoragie majoră la 30 de zile) a apărut la 15,6 vs. 14,5% (RR 1,09; 95% CI 0-1,79; P=0,68), obiectivul secundar de ischemie (compus din deces, infarct miocardic, revascularizare la nivelul vasului responsabil de infarct, AVC, tromboza intrastent) a fost observat la 4,8% vs. 5,5% (RR 0,89; 95% CI 0,40-1,96; P=0,89), iar obiectivul secundar de hemoragie (hemoragie nelegată de CABG definită conform studiului HORIZONS-AMI) la 14,1% vs. 12% (RR 1,18; 95% CI 0,74-1,88, P=0,54). Sumarizând, trialurile recente care compară bivalirudina

cu HNF fără utilizarea sistematică de inhibitor de GP IIb/IIIa, confirmă îngrijorările asupra riscului crescut de tromboză de stent al bivalirudinei, în timp ce, în privința riscului de hemoragii majore, diferențele sunt mici.

Enoxaparina [0,5 mg/kg i.v., urmat de administrare subcutanată (s.c.)] a fost comparată cu HNF în trialul deschis randomizat ATOLL (*Acute STEMI Treated with primary PCI and intravenous enoxaparin Or UHF to Lower ischemic and bleeding event at short and Long-term follow up*) Obiectivul compus primar (deces, complicații ale infarctului miocardic, eșec procedural, hemoragie majoră la 30 de zile) nu a fost semnificativ redus în grupul enoxaparinei (-17%, P=0,063), dar au existat reduceri în principalul obiectiv secundar (compus din deces, infarct recurent sau sindrom coronarian acut sau revascularizare de urgență) și în alte obiective secundare compuse cum ar fi deces sau stop cardiac resuscitat și deces sau complicații ale infarctului miocardic. Nu s-a înregistrat o incidență mai mare a hemoragiilor în cazul utilizării enoxaparinei. În analiza per-protocol a trialului ATOLL (valabilă pentru peste 87% din pacienții din studiu) enoxaparina i.v. s-a dovedit superioară heparinei nefracționate în reducerea obiectivului primar (RR 0,76, 95% CI 0,62-0,94; P=0,01), dar și a obiectivelor ischemice, mortalitate (RR 0,36; 95% CI 0,18-0,74; P=0,003) și hemoragii majore (RR 0,46; 95% CI 0,21-1,01; P= 0,050), contribuind la îmbunătățirea beneficiului clinic net (RR 0,46; 95% CI 0,3-0,74; P=0,0002) al pacienților supuși PCI primară. Pe baza acestor considerente, enoxaparina poate fi considerată o alternativă a heparinei nefracționate ca anticoagulant în PCI primară<sup>844</sup>.

Utilizarea fondaparinux în cadrul angioplastiei primare, a avut rezultate nefavorabile în studiul OASIS-6, de aceea nu este recomandată,<sup>845</sup> În mod particular, când este utilizat singur în timpul procedurii, se asociază cu risc crescut de tromboză pe cateter. Din acest motiv, trebuie asociat cu un anticoagulant cu activitate anti-IIa (heparina nefracționată sau enoxaparina)

## 18.4 Puncte de interes și condiții speciale

### 18.4.1 Pretratamentul cu inhibitori de P2Y<sub>12</sub> Clopidogrel

Concepțutul pre-tratamentului cu inhibitori P2Y<sub>12</sub> este bazat pe observația că riscul angioplastiei percutane depinde de nivelul intraprocedural de inhibiție plachetară. Cele mai importante 3 studii clinice care susțin acest concept sunt (i) CURE, (*Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events*), cu sub-setul PCI-CURE, (ii) CREDO (*Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation*), cu sub-setul pacienților cu

întârziere suficientă între ingestia dozei de încărcare de 300 mg și PCI, și (iii) TARGET (*Do Tirofiban and Reo-Pro Give Similar Efficacy Outcome Trial*), cu pretratamentul lui nerandomizat pentru asigurarea unei inhibiții de fond a GP IIb/IIIa.<sup>791,825,851</sup> Dovezi adiționale indirecte în favoarea pretratamentului cu inhibitori de receptori P2Y<sub>12</sub> vin de la observația că beneficiul inhibitorilor de GP IIb/IIIa față de placebo în studiile istorice este diminuat în studiile mai recente de administrarea sistematică înainte de PCI de inhibitori P2Y<sub>12</sub>.<sup>269,817,821</sup>

O metaanaliză recentă a evaluat relația dintre pretratamentul cu clopidogrel vs. absența tratamentului, cu mortalitatea și riscul de hemoragie majoră la pacienții supuși PCI. Pretratamentul cu clopidogrel nu a avut efect pe mortalitate (OR 0,80; 95% CI 0,57-1,11) sau hemoragii majore (OR 1,18; 95% CI 0,93-1,50), însă riscul de evenimente cardiace majore a fost redus semnificativ (OR 0,77; 95% CI 0,66-0,89, P<0,001).<sup>777</sup> A existat o heterogenitate substanțială în funcție de tipul de prezentare clinică (BCI stabilă, NSTEMI și STEMI) sugerând absența unui efect constant al tratamentului – în special în privința mortalității – la întregul spectru clinic. Beneficiul pretratamentului a fost mai mare la prezentările clinice mai severe.

În mod particular, preîncărcarea cu clopidogrel nu a îmbunătățit rezultatele ischemice în cazul bolii coronariene stabile tratate prin PCI, cu o tendință la creșterea hemoragiilor majore TIMI.<sup>777</sup> În cazul NSTEMI-ACS s-a înregistrat o reducere semnificativă a evenimentelor cardiace majore (OR 0,78; 95% CI 0,66-0,91; P=0,002), determinată în principal de reducerea infarctului miocardic, însă cu o tendință la creșterea hemoragiilor majore TIMI (OR 1,28, 95% CI 0,98-1,67, P=0,07).

În cazul angioplastiei primare din STEMI, un singur trial a studiat administrarea dublei terapii antiagregante în prespital față de administrarea în spital, dar studiul a fost întrerupt prematur din cauza înrolării lente, asociindu-se cu un trend ascendent în ceea ce privește procentul pacienților cu flux TIMI 2 sau 3 și cu mai puține evenimente ischemice în grupul cu tratament prespital.<sup>846</sup> Totuși, această practică este obisnuită în Europa, fiind susținută de mortalitatea mai mică (OR 0,50; 95% CI 0,26-0,96), fără creșterea semnificativă a hemoragiilor majore (OR 0,70; 95% CI 0,12-1,45)

### Prasugrel și Ticagrelor

Studiul ACCOAST [*A Comparison of Prasugrel at the Time of Percutaneous Coronary Intervention (PCI) Or as Pre-treatment At the Time of Diagnosis in Patients With Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (NSTEMI)*] este cel mai mare și singurul cu pretratament, care a în-

vestigat utilizarea prasugrel 30 mg vs. placebo înainte de PCI, la 4033 pacienți cu NSTEMI-ACS. Dintre aceștia 69% au fost supuși angioplastiei coronariene percutan-te și 5% au suferit intervenție de bypass aortocoronarian. În cazul efectuării PCI, doza de prasugrel s-a suplimentat cu 30 mg la pacienții pretratați, respectiv cu 60 mg la pacienții din grupul placebo. Obiectivul primar (compus din deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic, AVC, revascularizare de urgență și utilizarea inhibitorilor de GP IIb/IIIa de salvare la 7 zile) a fost similar pentru ambele grupuri (HR 1,02; 95% CI 0,84-1,25; P=0,81). Rata obiectivului de siguranță, hemoragiile majore TIMI la 7 zile, a fost mai mare în grupul pacienților cu pretratament (HR 1,9; 95% CI 1,19-3,02; P=0,006). Studiul a fost întrerupt cu o lună înainte de sfârșitul înrolării din cauza excesului de hemoragii majore și evidențiază suplimentar absența beneficiului pretratamentului la pacienții cu NSTEMI-ACS<sup>826</sup>. Pretratamentul cu 30 mg prasugrel administrat cu 6h înainte de PCI a determinat o inhibiție plachetară mai rapidă și intensă decât 600 mg clopidogrel, administrat conform studiului ARMYDA-5 (*Antiplatelet Therapy for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty*)<sup>789</sup>. La o oră post PCI, profilul farmacodinamic al prasugrelului administrat în laboratorul de cateterism (60 mg) s-a egalizat cu cel al prasugrelului administrat cu 6h înainte de PCI. Aceste profile farmacodinamice foarte diferite pot fi responsabile de creșterea numărului de hemoragii majore periprocedurale raportate în grupul cu pretratament și anume hemoragii legate de locul de puncție și hemopericard. În grupul tratat cu 600 mg clopidogrel, nu au fost observate asemenea diferențe, profilele de siguranță ale pretratamentului și ale administrării în laboratorul de cateterism fiind similare.

Pentru ticagrelor nu a fost testată o strategie de pretratament comparativ cu administrarea tardivă. În PLATO, toți pacienții au primit pretratament cu clopidogrel sau ticagrelor, indiferent de strategia de tratament (invaziv vs. non-invaziv), iar pacienții care au efectuat PCI au primit inhibitorii de receptori de P2Y<sub>12</sub> cu un timp median de 4h înainte de intervenție. De aceea, raportul risc-beneficiu al pretratamentului cu ticagrelor înaintea diagnosticului angiografic nu este cunoscut.

### 18.4.2 Inhibitori P2Y<sub>12</sub> intravenoși

Cangrelor este un inhibitor P2Y<sub>12</sub> direct reversibil, cu acțiune de scurtă durată (timp de înjumătățire 3 min), care nu necesită conversie metabolică, deși nu este disponibil pentru administrarea orală. Utilizarea lui în PCI a avut rezultate amestecate. În studiul Cangrelor vs. Standard Therapy to Achieve Optimal Management of Platelet Inhibition (CHAMPION) – PHOE-



NIX, un studiu dublu-orb controlat cu placebo, 11.145 pacienți care au efectuat PCI de urgență sau electiv și au primit terapia recomandată conform ghidurilor, au fost randomizați pentru a primi bolus și perfuzie de cangrelor (30 mg/kg; 4 mg/kg/min) sau o doză de încărcare de clopidogrel de 300 mg sau 600 mg. Rata obiectivului primar de eficiență – definit ca o combinație a morbidității, infarctului miocardic, revascularizare induse de ischemie sau tromboza intrastent la 48 ore după randomizare, a fost 4,7% în grupul cangrelor și 5,9% în grupul clopidogrel (OR ajustat 0,78; 95% CI 0,66-0,93; P=0,005). Tromboza intrastent a apărut la 0,8% din pacienți din grupul cangrelor și la 1,4% în grupul clopidogrel (OR 0,62; 95% CI 0,43-0,90; P=0,01). Hemoragiile severe nu au fost semnificativ diferite la 48 ore. Deși a fost folosită definiția generală a infarctului miocardic, incidența infarctului miocardic cu undă Q nu a diferit între grupurile studiate.<sup>852</sup>

Analiza prespecificată reunită a datelor la nivel de pacient din cele trei studii cu cangrelor (CHAMPION-PCI, CHAMPION-PLATFORM, și CHAMPION-PHOENIX) a confirmat ratele inferioare ale complicațiilor trombotice periprocedurale PCI (3,8% pentru cangrelor vs. 4,7% pentru control; OR 0,81; 95% CI 0,71 – 0,91; P=0,0007) și a trombozei intrastent (respectiv 0,5% vs. 0,8%; OR 0,59; 95% CI 0,43-0,80; P=0,0008), fără nicio diferență în ceea ce privește hemoragiile majore apreciate după GUSTO (*Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries*).<sup>853</sup> Aceste beneficii timpurii s-au menținut la 30 de zile și au fost considerate consistente la toate subgrupurile prespecificate. Nu a existat nicio corelație între efectul tratamentului și prezentarea clinică și a existat o scădere semnificativă a infarctului miocardic cu undă Q în favoarea utilizării cangrelorului.

În general, cangrelor pare a fi o bună opțiune terapeutică la pacienții care n-au luat inhibitori P2Y<sub>12</sub> și efectuează angioplastie coronariană cu stent. Ar trebui subliniat că nu a existat niciun efect asupra mortalității și că principalul beneficiu al cangrelorului a constat în prevenția trombozei intraprocedurale de stent.<sup>853</sup>

În plus, utilizarea cangrelor permite menținerea inhibării plachetare până în momentul operației la pacienții care au întrerupt terapia antiplachetară orală, fără niciun exces de sângerare perioperatorie, spre deosebire de inhibitorii P2Y<sub>12</sub> cu administrare orală care trebuie întrerupți cu câteva zile înainte de intervenția de bypass aortocoronarian.<sup>854</sup>

Cangrelor nu a fost încă aprobat de *European Agency Medical* sau de *Federal Drug Administration* și, din acest motiv, nu poate fi dată nicio recomandare specifică despre utilizarea acestuia.

### **18.4.3 Anticoagularea după intervenția coronariană percutanată la pacienții cu sindroame coronariene acute**

Un studiu recent, ATLAS ACS 2 – TIMI 51 (*Anti-Xa Therapy to Lower cardiovascular events in Addition to Standard therapy in subjects with Acute Coronary Syndrome – Thrombolysis In Myocardial Infarction 51*), a demonstrat că adăugarea de rivaroxaban – 2,5 mg sau 5 mg, de 2 ori/zi – la aspirină și clopidogrel la pacienții cu sindrom coronarian acut a diminuat frecvența obiectivului primar de eficacitate compus din mortalitate cardiovasculară, infarct miocardic și accident vascular cerebral (9,1% vs. 10,7%, respectiv; HR 0,84; 95% CI 0,74 – 0,96; P=0,008), dar a fost asociată cu un risc de aproape 4 ori mai mare de hemoragie majoră nelegată de intervenția de bypass aortocoronarian (2,1% vs. 0,6%, respectiv; HR 3,96; 95% CI 2,46 – 6,38; P<0,001) și cu un risc crescut al hemoragiei intracraniene.<sup>855</sup> Doza de 2,5 mg de 2 ori pe zi a dus la scăderea semnificativă a mortalității cardiovasculare de toate cauzele, ceea ce nu a fost observat la doza de 5 mg de 2 ori pe zi. Tromboza de stent, certă sau probabilă, a fost redusă în grupul total (1,9% vs. 1,5%, respectiv; HR 0,65; P=0,017) și în cel cu doza de 2,5 mg de 2 ori pe zi (1,9% vs. 1,5%, respectiv; HR 0,61; P=0,023) și cu o tendință către scădere în grupul tratat cu 5 mg de 2 ori pe zi (1,9% vs. 1,5%, respectiv; HR 0,70; P=0,089).<sup>856</sup> Studiul ATLAS ACS 2-TIMI 51 nu a testat combinația de rivaroxaban cu prasugrel sau ticagrelor, care ar putea fi asociată cu un risc hemoragic chiar mai mare. Studiul sugerează că o doză scăzută de rivaroxaban (2,5 mg de 2 ori pe zi) poate fi luată în considerare la pacienții care primesc aspirină sau clopidogrel, după un sindrom coronarian acut, în special după STEMI.<sup>857</sup> Oricum, un studiu de faza a III-a cu apixaban, un alt inhibitor al factorului Xa, APPRAISE-2 (*The Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events*),<sup>858</sup> care a comparat doză întregă de apixaban (5 mg), în combinație cu dublă antiagregare plachetară, cu dublă antiagregare plachetară exclusiv, a fost oprit precoce din motive de siguranță, adică risc hemoragic excesiv, în absența unui beneficiu asupra ischemiei, la pacienții cu SCA cu risc crescut. De notat, faptul că pacienții incluși în studiu asociau comorbidități majore, iar doza de apixaban a fost cea utilizată pentru prevenirea AVC cardioembolic la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară. În sfârșit, darexaban și dabigatran au fost testate în studii de faza a II-a, pentru stabilirea dozelor, la pacienți post-sindrom coronarian acut<sup>859,860</sup>. În ambele cazuri, s-au observat creșteri ale hemoragiilor majore, dependente de doză, dar fără nicio creștere a eficacității prin adăugarea terapiei an-

ticoagulante la terapia antiplachetară, în acest context. Pe de altă parte, studiile de faza a II-a, pentru stabilirea dozelor, cu rivaroxaban și apixaban, au demonstrat, pe lângă o creștere, dependentă de doză, a hemoragiilor majore, și o scădere semnificativă, față de placebo, în ceea ce privește mortalitatea, infarctul miocardic sau AVC pentru rivaroxaban și un trend favorabil pentru apixaban.<sup>861,862</sup> Caracteristici farmacologice ale anticoagulantelor directe orale sunt cuprinse în Tabelul 14.

În concluzie, rolul anticoagulantelor directe orale în combinație cu dubla antiagregare plachetară în prevenția secundară a sindromului coronarian acut este promițătoare, dar interpretarea totalității dovezilor pentru clasa anticoagulantelor orale este neconcludentă și necesită studii ulterioare.

#### 18.4.4 Anticoagularea pe parcursul intervenției coronariene percutane la pacienții cu anticoagulare orală.

O proporție semnificativă din pacienții (6-8%) care efectuează PCI au indicație de anticoagulare pe termen lung cu antagoniști de vitamină K (AVK) sau anticoagulante orale noi (NOAC), din motive variate, cum ar fi fibrilația atrială cu risc embolic moderat-crescut, proteze valvulare mecanice sau tromboembolism venos. Întreruperea terapiei cu AVK poate expune pacientul la un risc tromboembolic crescut.<sup>863</sup> Intervenția coronariană percutană poate fi un proces delicat sub anticoagularea completă cu AVK sau NOAC.

În PCI electiv, nu este necesară anticoagularea suplimentară dacă raportul normalizat internațional (INR) >2,5. Abordul radial ar trebui să fie alegerea de preferat, pentru a reduce riscul de sângerare periprocedurală. PCI fără întreruperea AVK ar trebui să fie strategia preferată, pentru evitarea schimbării pe și de pe tratament injectabil, care poate duce la mai multe sângerări sau complicații ischemice. Utilizarea inhibitorilor GP IIb/IIIa ar trebui de asemenea evitată, cu excepția cazurilor limită.

PCI primar la pacienții în tratament cu anticoagulante orale, ar trebui realizată prin abord radial, cu utilizarea și de anticoagulant injectabil, indiferent de momentul ultimei doze de anticoagulant oral. Având în vedere termenul scurt de acțiune de 25 de minute și riscul hemoragic scăzut, bivalirudina – utilizată în timpul procedurii și oprită imediat după PCI primar – ar fi de preferat față de heparina nefracționată sau enoxaparina, în special la pacienții tratați cu dabigatran. Enoxaparina trebuie să fie anticoagulantul parenteral de preferat, în cazul tratamentului cu inhibitori direcți ai factorului Xa (rivaroxaban sau apixaban), pentru a evita schimbarea tipului de mecanism anticoagulant. În afara situațiilor limită, inhibitorii glicoproteinei IIb/IIIa ar trebui evitați.

#### 18.4.5 Terapia antitrombotică după intervenția percutanată coronariană la pacienții care necesită anticoagulare orală

Expunerea pe termen lung a pacienților la triplă terapie este asociată cu risc crescut de sângerare.<sup>864</sup> Hemoragiile fatale reprezintă 1 din 10 din toate hemoragiile; dintre acestea, jumătate sunt intracraniene și cealaltă jumătate din tractul gastrointestinal.<sup>865</sup> Dovezile sunt prea slabe pentru a oferi o orientare clară.<sup>866,867</sup> Tripla terapie, constând în aspirină, clopidogrel și anticoagulante orale după PCI ar trebui să fie administrată numai dacă există o indicație riguroasă (de ex: fibrilație atrială paroxistică, persistentă sau permanentă cu scor CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc [insuficiență cardiacă, hipertensiune, vârsta ≥75 ani (valoare dublă), diabet, accident vascular cerebral (valoare dublă) - boală vasculară, vârsta 65-74 și sex feminin] ≥2; proteze valvulare mecanice; istoric recent sau recurent de tromboflebită profundă sau embolie pulmonară).

Tripla terapie trebuie să fie aibă o durată limitată, în funcție de datele clinice, riscul tromboembolic (scorul CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc) și de riscul hemoragic calculat prin scorul HAS-BLED (hipertensiune, funcție renală/hepatică alterată, AVC, predispoziție ori istoric de sânge-

Tabel 14. Caracteristici farmacologice ale noilor anticoagulante orale

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Ținta	Factor II a (trombina)	Factor X a	Factor X a
T <sub>max</sub> (h)	0,5-2h	2-4h	3-4h
Metabolism cytocrom P <sub>450</sub>	deloc	32% (CYP3I4, J2)	Minim (CYP3A4, A5)
Biodisponibilitate (%)	6,5	80 (100 cu hrană)	50
Transportori medicament	Glicoproteina-P	Glicoproteina-P BCRA	Glicoproteina-P BCRA
Legatură proteină (%)	35	93	87
Timp de înjumătățire (h)	12-14h	9-13h	8-15h
Excreție renală (%)	80	33	27
Doze recomandate	110 și 150 mg de 2 ori pe zi	2,5 mg și 5 mg de 2 ori pe zi	2,5 și 5 mg de 2 ori pe zi

T<sub>max</sub>=timpul până la atingerea concentrației maxime; BCRP=proteina de rezistență la cancerul de sân

rare, INR labil, vârsta înaintată, medicamente/alcool). Utilizarea de prasugrel sau ticagrelor ca parte a triplei terapii ar trebui să fie evitată, având în vedere lipsa unui beneficiu stabilit și riscul mai ridicat de sângere majoră comparativ cu clopidogrel (HR 4,6; 95% CI 1,9-11,4; P<0,001), constatate într-un studiu observațional.<sup>868</sup> Protecția gastrică ar trebui făcută cu un inhibitor de pompă de protoni. Intensitatea anticoagulării orale trebuie monitorizată cu grijă cu o țintă INR de 2-2,5, în cazul antagoniștilor de vitamină K și cu folosirea dozei reduse de prevenire a AVC, în cazul noilor anticoagulante orale (dabigatran 110 mg de 2 ori pe zi; rivaroxaban 15 mg o dată pe zi, etc.). Recomandările privind tipul de stent (stenturi farmacologic active vs. stenturi metalice simple) sunt dificile în absența unor date concludente. Deși dubla terapie antiplachetară (DAPT) este recomandată, în mod obișnuit, pentru o durată de cel puțin 1 lună după BMS și pentru 6 luni după DES, riscul trombozei intrastent (și a altor evenimente ischemice) între 1 și 12 luni după stentare, pare

a fi similar pentru ambele tipuri de stenturi.<sup>124,352,869</sup> În plus, date recente asupra riscului evenimentelor adverse la pacienții care au întrerupt medicația dublă antiagregantă plachetară<sup>648</sup> și la pacienții ce efectuează intervenții chirurgicale necardiace, sugerează că nu există nicio diferență între BMS și DES.<sup>663</sup> Până când datele din studiile randomizate vor deveni disponibile, acest Grup de Lucru sugerează utilizarea DES de generație nouă în loc de BMS la pacienții cu risc hemoragic scăzut (scor HAS-BLES ≤2). Pentru pacienții care efectuează PCI și necesită anticoagulare orală, dar au un risc hemoragic crescut (scor HAS-BLED ≥3), alegerea între BMS și DES de generație nouă trebuie să fie stabilită pe baze individuale.

Eliminarea aspirinei, dar cu menținerea clopidogrelului a fost evaluată în studiul WOEST (*What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary Stenting*), care a randomizat 573 pacienți fie cu dublă terapie cu anticoagulante orale și clopidogrel (75 mg pe zi), fie cu triplă

<b>Recomandări pentru tratamentul antitrombotic la pacienții cu PCI care necesită anticoagulare orală</b>			
<b>Recomandări</b>	<b>Clasă<sup>a</sup></b>	<b>Nivel de evidență<sup>b</sup></b>	<b>Ref<sup>c</sup></b>
La pacienții cu o indicație fermă pentru anticoagulare orală (ex: fibrilație atrială cu scor CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc ≥2, tromboembolism venos, tromboză valvulară mecanică) anticoagularea orală este recomandată pe lângă terapia antiagregantă	I	C	
DES de nouă generație sunt preferate BMS, la pacienții ce necesită anticoagulare orală, dacă riscul hemoragic este scăzut (HAS-BLED ≤2)	II a	C	
La pacienții cu boala coronariană stabilă și fibrilație atrială cu scor CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc ≥2 cu risc hemoragic scăzut (HAS-BLED ≤2), tripla terapie cu noile anticoagulante orale, aspirină (75-100 mg/zi) și clopidogrel 75 mg/zi ar trebui luată în considerare pe o perioadă de cel puțin 1 lună după implantarea de BMS sau DES de nouă generație urmată de dublă terapie cu noile anticoagulante orale și aspirină 75-100 mg/zi sau clopidogrel (75 mg/zi) continuată până la 12 luni	II a	C	
DAPT ar trebui considerată ca o alternativă la tripla terapie inițială pentru pacienții cu boala coronariană stabilă și fibrilație atrială cu un scor CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc ≤1	II a	C	
La pacienții cu sindrom coronarian acut și fibrilație atrială cu risc hemoragic scăzut (HAS-BLED ≤2), tripla terapie inițială cu anticoagulante orale, aspirină (75-100 mg/zi) și clopidogrel 75 mg/zi ar trebui considerată pentru o durată de 6 luni indiferent de tipul stentului urmată de anticoagulare orală și aspirină 75-100 mg/zi sau clopidogrel 75 mg/zi continuată până la 12 luni	II a	C	
La pacienții necesitând anticoagulare orală și au risc hemoragic crescut (HAS-BLED ≥3), tripla terapie cu anticoagulant oral, aspirină (75-100 mg/zi) și clopidogrel 75 mg/zi ar trebui considerată pentru o durată de 1 lună, urmată de anticoagulant oral și aspirină 75-100 mg/zi sau clopidogrel 75 mg/zi, indiferent de datele clinice (boala coronariană stabilă sau sindrom coronarian acut) și tipul stentului (BMS sau DES de generație nouă)	II a	C	
Dublă terapie cu anticoagulant oral și clopidogrel 75 mg/zi ar putea fi considerată ca o alternativă la tripla terapie inițială la o anumită categorie de pacienți	II b	B	865, 870
Utilizarea ticagrelor sau prasugrel ca parte a triplei terapii inițiale nu este recomandată	III	C	
<b>Terapia anticoagulantă după PCI la pacienții cu SCA</b>			
La pacienți selectați care primesc aspirină și clopidogrel, o doză scăzută de rivaroxaban (2,5 mg de 2 ori/zi) ar putea fi luată în considerare în situațiile de PCI la pacienții cu SCA cu risc hemoragic scăzut	II b	B	855
<b>Anticoagularea în timpul PCI la pacienți cu anticoagulare orală</b>			
Este recomandat să se folosească anticoagularea parenterală, indiferent de timpul de la ultima doză de anticoagulant oral	I	C	
Anticoagulantele parenterale periprocedurale (bivalirudin, enoxaparin sau heparina nefracționată) ar trebui imediat întrerupte după PCI primar	II a	C	
PCI=intervenție coronariană percutană; VS=ventricul stâng; BMS=stent metallic simplu; DES=stent farmacologic activ; DAPT=dublă terapie antiplachetară; SCA=sindrom coronarian acut			
<sup>a</sup> Clasă de recomandare			
<sup>b</sup> Nivel de evidență			
<sup>c</sup> Referințe			

terapie cu anticoagulante orale, clopidogrel și aspirină 80 mg/zi. Tratamentul a durat 1 lună pentru BMS la 35% dintre pacienți și 1 an pentru DES la restul de 65% dintre pacienți, cu urmărirea la 1 an.<sup>870</sup> Intervenția coronariană percutanată a fost realizată sub tratament cu AVK la jumătate din pacienți, iar o treime din pacienți s-au prezentat cu sindrom coronarian acut fara supradenivelare de segment ST (NSTEMI-ACS). Obiectivul primar de oricare fel de sângerare TIMI a fost semnificativ mai scăzut în grupul cu dublă terapie (19,5% vs. 44,9%; HR 0,36; 95% CI 0,26-0,50; P<0,001). La 1 an, ratele de infarct miocardic, AVC, repetare a revascularizării sau tromboză intrastent nu au diferit semnificativ, dar mortalitatea de orice cauză a fost mai mică în grupul cu dublă terapie (dublă terapie 2,5% vs. triplă terapie 6,4%; P=0,027). Oricum, diferențele au fost făcute de hemoragiile minore deoarece hemoragiile majore nu au fost semnificativ scăzute, abordul femural a fost utilizat la majoritatea pacienților (74%) și tripla terapie a fost extinsă la 1 an. Deși studiul a fost prea mic pentru a evalua rezultatele asupra ischemiei, dubla terapie cu clopidogrel și anticoagulare orală poate fi considerată ca o alternativă la tripla terapie în cazul pacienților cu risc hemoragic crescut.

#### 18.4.6 Durata dublei terapii antiplachetare după intervenția coronariană percutanată

În studiile pivot care au stabilit valoarea stenturilor farmacologic active de primă generație, durata DAPT fost de 2-3 luni pentru stentul cu sirolimus și 6 luni pentru stentul cu paclitaxel. În urma îngrijorărilor privind riscul crescut de tromboză intrastent și evenimente adverse ischemice,<sup>651</sup> câteva ghiduri au recomandat ca DAPT să dureze cel puțin 1 an după implantarea DES.<sup>779</sup> Analize detaliate, comparând prima generație de DES cu BMS, nu au confirmat probleme de siguranță, ratele de deces și infarct miocardic fiind similare, pe o perioadă de urmărirea de 5 ani, cu o durată a DAPT variabilă, de la 2 luni până la 1 an.<sup>124,649,650</sup> Deși, într-adevăr, tromboza foarte tardivă de stent a fost mai frecventă, acest eveniment puțin frecvent a fost compensat de o rată oarecum mai scăzută de tromboză precoce de stent și de un risc mai scăzut de infarct miocardic indus de revascularizare repetată. Mai recent, s-a demonstrat că DES de generație nouă au un profil de siguranță similar sau chiar mai bun decât BMS, inclusiv în privința riscului de tromboză foarte tardivă de stent.<sup>125,129-132</sup> Datele disponibile în acest moment nu sprijină prelungirea peste 1 an a DAPT după implantarea de DES. Un studiu randomizat ZEST-LATE/REAL-LATE (*The Zotarolimus-Eluting Stent, Sirolimus-Eluting Stent, or Paclitaxel-Eluting Stent Implantation for Coronary Lesions - Late Coronary Arterial Thrombotic Events/REAL-world Patients Treated with Drug-Eluting Stent Implantation and Late Coronary Arterial Thrombotic Events*) a tratat pacienți stabili, la 1 an după implantarea de DES, cu clopidogrel plus aspirină sau numai cu aspirină.<sup>871</sup> După o urmărirea mediană de 19 luni, s-a constatat creștere nesemnificativă a infarctului miocardic, AVC și a decesului la pacienții care au continuat tratamentul cu clopidogrel față de cei care au oprit tratamentul cu clopidogrel conform randomizării la 1 an după implant.

Mai multe studii randomizate printre care EXCELLENT (*Efficacy of Xience/Promus vs. Cypher in reducing Late Loss After stenting*),<sup>803</sup> RESET (*Real Safety and Efficacy of a 3-month Dual Antiplatelet Therapy Following Zotarolimus-eluting Stents Implantation*),<sup>805</sup> OPTIMIZE (*Optimized Duration of Clopidogrel Therapy Following Treatment With the Zotarolimus-Eluting Stent in Real-World Clinical Practice*)<sup>804</sup> și PRODIGY (*PROlonging Dual Antiplatelet Treatment In Patients With Coronary Artery Disease After Graded Stent-induced Intimal Hyperplasia study*),<sup>799</sup> au comparat utilizarea DAPT pe o perioadă scurtă (3-6 luni) cu o perioadă extinsă (12-24 luni) și au arătat în mod constant lipsa beneficiului în ceea ce privește evenimentele ischemice, dar un risc mai mare de sângerare. O metaanaliză recentă a datelor, ce compară o durată scurtă vs. prelungită (peste 12 luni) a DAPT, a ajuns la concluzia că extinderea DAPT peste 6 luni a crescut riscul sângerării, fără a reduce evenimentelor ischemice.<sup>802</sup> Trebuie subliniat că niciunul dintre aceste trialuri nu a avut putere statistică pentru obiective de ischemie; toate au fost studii deschise și timpul de la stentare la randomizare a fost variabil. Din acest motiv, este dificil de făcut o apreciere a calității dovezilor disponibile și aceste concluzii trebuie să fie confirmate prin studii pe scară largă continue cum sunt ISAR-SAFE (*Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Safety And efficacy of a 6-month DAT after drug-Eluting stenting: NCT00661206*) și DAPT (*NCT00977938*).

Având în vedere riscul hemoragic bine stabilit al prelungirii dublei antiagregări plachetare peste 12 luni și în lipsa dovezilor de beneficiu în prevenirea complicațiilor ischemice, nu poate fi recomandată, pe baza datelor disponibile, extensia acesteia de rutină peste 6 luni de la implantarea de DES de generație nouă, în boala coronariană stabilă. Date observaționale sugerează că, pentru noua generație de stenturi cu zotarolimus și cu everolimus, pot fi suficiente durate chiar mai scurte de dublă antiagregare plachetară.<sup>872,873</sup> În studiul OPTIMIZE, s-a evaluat non-inferioritatea, din punct de vedere clinic, a DAPT cu durată de 3 luni vs. 12 luni la

pacienții ce au efectuat PCI cu stent cu zotarolimus.<sup>804</sup> Rata efectelor clinice adverse nete nu a diferit între DAPT pe termen scurt și cu durată prelungită (6,0% vs. 5,8%, respectiv; diferența de risc, 0,17; 95% CI 21,52 la 1,86). Ratele hemoragiilor majore sau de altă natură nu au fost diferite din punct de vedere statistic. Datorită lipsei datelor de înaltă calitate pentru o durată de 3 luni (sau mai scurtă) a DAPT în cazul DES de generație nouă, acest regim trebuie să fie rezervat pentru pacienții cu risc hemoragic înalt sau care necesită anticoagulare orală. La pacienții la care revascularizarea miocardică se efectuează pentru sindrom coronarian acut cu risc înalt, DAPT este recomandată timp de 1 an, indiferent de tipul stentului. Această recomandare se bazează pe vechiul studiu CURE – care a demonstrat o creștere continuă a beneficiului dublei antiagregări plachetare față de aspirină pe întreaga perioadă de urmărire a studiului – precum pe rezultatele mai recente din TRITON-TIMI 38 și PLATO, care au arătat o creștere continuă a beneficiului dublei antiagregări plachetare prin utilizarea noilor inhibitori mai potenți ai receptorului P2Y<sub>12</sub>. După stentare pentru SCA, în special STEMI, extinderea duratei DAPT reduce riscul de tromboză de stent, reinfarctizare și mortalitate cardiovasculară,<sup>825</sup> iar variantele mai potente de DAPT sunt asociate cu cele mai mari beneficii clinice de orice tip post-SCA.<sup>830</sup> Este importantă informarea pacienților și a medicilor lor despre necesitatea evitării întreruperii premature a dublei antiagregări plachetare.

Pe scurt, este recomandat ca dubla antiagregare plachetară să fie administrată pentru cel puțin 1 lună după implantarea BMS în boala coronariană stabilă,<sup>86</sup> pentru 6 luni după implantarea DES de generație nouă în boala coronariană stabilă<sup>86</sup> și până la 1 an la pacienții cu sindrom coronarian acut, indiferent de strategia de revascularizare<sup>180</sup>.

#### **18.4.7 Interacțiuni medicamentoase: un subiect referitor la clopidogrel**

Acele statine care sunt metabolizate de izoforma CYP3A4 (ex.: simvastatin, atorvastatin și lovastatin) pot interfera cu metabolismul clopidogrelului, o interacțiune medicamentoasă cu o relevanță clinică mică sau chiar insignifiantă.

Agențiile de reglementare europene și din SUA au emis avertizări despre diminuarea acțiunii clopidogrelului când este asociat cu inhibitori de pompă de protoni (în special omeprazol și esomeprazol). Tratatamentul cu inhibitori de pompă de protoni (IPP) trebuie luat în considerare cu atenție la pacienții cu complicații gastrointestinale în antecedente sau factori de risc

pentru hemoragii gastrointestinale (ex.: vârsta înaintată, infecția cu *Helicobacter pylori* sau utilizarea concomitentă de warfarină, glucocorticoizi, antiinflamatorii nesteroidiene) care au nevoie de dublă antiagregare plachetară. Mai multe studii au arătat un impact al IPP asupra farmacodinamicii medicamentelor antitrombotice, dar numai câteva au susținut existența unor efecte semnificative asupra rezultatelor clinice. Există date insuficiente pentru a descuraja utilizarea IPP la pacienții tratați cu aspirină, prasugrel, ticagrelor, dabigatran sau inhibitorii de factor Xa (rivaroxaban și apixaban). Interacțiunea IPP cu clopidogrelul este de departe cea mai investigată. În ciuda acestui fapt, potențialele interacțiuni între efectul antiplachetar al clopidogrelului și IPP sunt controversate, fără concluzii ferme asupra implicației clinice. Clopidogrelul este cel mai adesea prescris împreună cu aspirina și pacienții cu dublă antiagregare plachetară au un risc crescut de hemoragie gastrointestinală; totuși IPP nu ar trebui folosiți automat la acești pacienți, dar ar trebui prescrși la cei cu complicații gastrointestinale în antecedente sau care prezintă un risc crescut de sângerare. Utilizarea în loc de omeprazol a noilor inhibitori de pompă de protoni, cum ar fi pantoprazolul, este susținută de studii farmacodinamice, dar nu și de studii clinice<sup>874</sup>.

#### **18.4.8 Disfuncția renală**

Disfuncția renală este prezentă la 30-40% dintre pacienții cu boala coronariană și riscul de evenimente adverse din timpul internării este strâns legat de severitatea bolii renale cronice. Evoluția clinică mai dificilă a pacienților cu boală renală cronică (BRC) ar putea fi explicată prin frecvența mai mare a bolii cardiovasculare preexistente, aterotromboză mai avansată, o prezentare mai severă cu sindrom coronarian acut, rată mai scăzută a revascularizării și subutilizarea terapiilor bazate pe dovezi, cu posibilitate de supradozaj al medicamentelor al căror metabolism și excreție depinde de funcția renală. Trebuie calculat clearance-ul creatininei după formula Cockcroft-Gault, pentru a administra medicația conform prospectului și a evita supradozarea antitromboticelor - o situație întâlnită frecvent la pacienții cu BRC – care ar crește riscul de sângerare.<sup>875,876</sup> La pacienții cu boala renală cronică ce efectuează PCI de urgență, prima doză de medicație antitrombotică nu crește de regulă riscul de sângerare. În schimb, administrarea repetată intravenoasă sau orală poate duce la acumularea medicamentoasă și creșterea riscului de sângerare. Ca atare, în absența contraindicațiilor, pacienții cu BRC trebuie să primească același tratament de primă linie ca oricare alt pacient. După aceea, adapta-

<b>Tabelul 15. Reglarea dozei medicamentelor antitrombotice la pacienții cu boală cronică de rinichi</b>	
	<b>Recomandări</b>
Aspirină	Fără ajustare de doză
Clopidogrel	Fără ajustare de doză
Prasugrel	Fără ajustare de doză. Nu există experiență cu boala cronică în stadiu final/dializă
Ticagrelor	Fără ajustare de doză. Nu există experiență cu boala cronică în stadiu final/dializă
Enoxaparin	Nu este necesară ajustarea dozei pentru folosirea i.v. în special pentru PCI. Ajustarea dozei pentru injecțiile subcutanate la pacienți cu clearance-ul creatininei <30 ml/min: înjumătățirea dozei
Heparina nefracționată	Fără ajustare de doză pentru bolus
Fondaparinux	La pacienții cu insuficiență renală moderată (RFG 30-59 ml/min), doza se scade de la 2,5 mg la 1,5 mg s.c. o dată pe zi Contraindicat la pacienții cu afecțiuni renale severe (RFG <30 ml/min)
Bivalirudin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La pacienții cu insuficiență renală moderată (RFG 30-59 ml/min) trebuie scăzută viteza inițială a perfuziei la 1,4 mg/kg/h</li> <li>• La pacienții cu insuficiență renală severă (RFG &lt;30 ml/min), bivalirudina nu trebuie administrată</li> <li>• Nu este necesară reducerea dozei pentru bolus</li> </ul>
Abciximab	Fără recomandări specifice. De luat în considerație cu atenție riscul hemoragic
Eptifibatida	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La pacienții cu insuficiență renală moderată (RFG ≥30 la &lt;50 ml/min) se administrează un bolus intravenos de 180 μg/kg, urmat de o perfuzie continuă cu doza de 1,0 μg/kg/min pe durata terapiei</li> <li>• La pacienții cu insuficiență renală severă (RFG &lt;30 ml/min) eptifibatide este contraindicat</li> </ul>
Tirofiban	La pacienții cu insuficiență renală severă (RFG <30 ml/min) doza de perfuzie ar trebui redusă la 50% (0,05 μg/kg/min)

PCI=intervenție coronariană percutană; i.v.=intravenos; s.c.=subcutan; RFG=rată de filtrare glomerulară

rea dozei în raport cu funcția renală este esențială și pot fi preferați anumiți agenți antitrombotici (Tabelul 15). Pentru minimizarea riscului de nefropatie indusă de contrast (CIN), sunt importante hidratarea adecvată în timpul și după PCI primar și limitarea dozei de substanță de contrast (vezi secțiunea 11.4).

Disfuncția renală a fost unul din multele criterii de risc care au fost luate în calcul în studiul PLATO și numai pacienții cu boală renală în stadiul terminal care necesitau dializă au fost excluși. Pacienții cu boală renală cronică (21%) au beneficiat în mod deosebit de ticagrelor, cu o reducere relativă a riscului (RRR) de 23% pentru endpoint-ul primar de ischemie (comparativ cu o reducere nesemnificativă de 10% la pacienții fără boală cronică de rinichi), și chiar o reducere mai pronunțată (absolută de 4,0% și relativă de 28%) a mortalității de toate cauzele<sup>877</sup>.

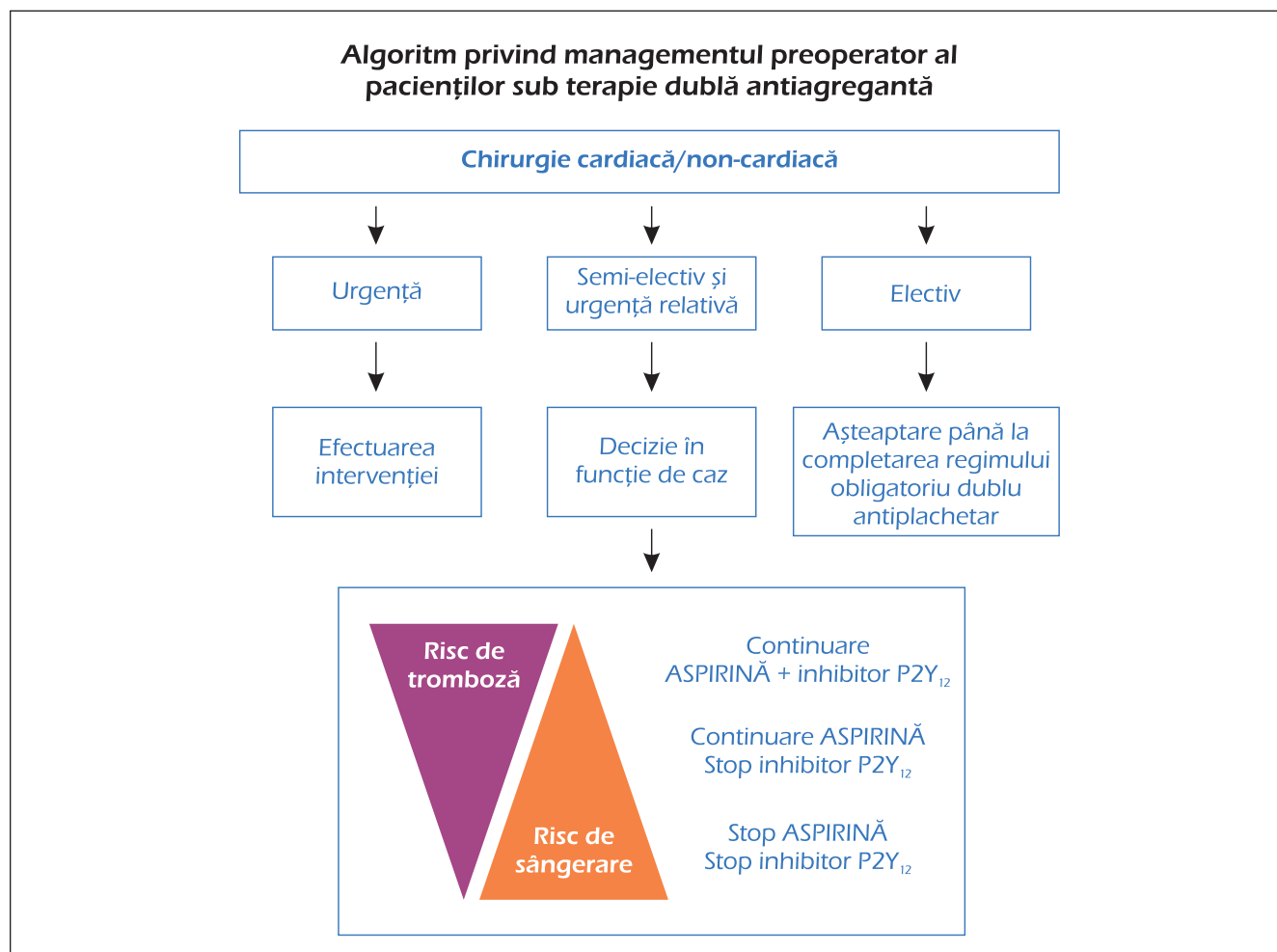
#### **18.4.9 Chirurgia la pacienții cu dublă terapie antiplachetară**

Managementul pacienților cu DAPT care necesită o procedură chirurgicală depinde de nivelul de urgență și de riscul trombotic și hemoragic al fiecărui pacient (Figura 4).<sup>878</sup> Cele mai multe intervenții chirurgicale pot fi realizate pe dublă antiagregare sau cel puțin pe aspirină cu rate acceptabile de sângerare. Este necesară o abordare multidisciplinară (cardiolog, anestezișt, hematolog și chirurg) pentru a determina riscul pacientului (sângerare și tromboză) și a alege cea mai bună strategie. Întrădeavă, hemoragia chirurgicală crește mortalitatea la 30 de zile și pe termen lung.<sup>573</sup>

Date observaționale dintr-un studiu de cohortă mare (124.844 implantări de BMS sau DES) arată că factorii de risc cei mai puternici pentru evenimente

adverse cardiace majore (MACE) după chirurgia non-cardiacă sunt intervenția de urgență, antecedente de infarct miocardic în ultimele 6 luni și boală cardiacă avansată. În timp ce momentul intervenției a fost asociat cu MACE în primele 6 luni de la PCI, acest lucru nu s-a mai întâmplat după 6 luni.<sup>663</sup> De notat că tipul de stent (BMS vs. DES) nu a influențat MACE după intervenția chirurgicală. Pentru a reduce riscul de hemoragie sau tromboză, se recomandă ca intervențiile chirurgicale non-cardiace electivă să fie amânate până la completarea regimului recomandat de terapie dublă antiagregantă plachetară (ideal 6 luni în boala coronariană stabilă și 1 an la pacienții cu sindrom coronarian acut) și ca intervenția să fie realizată fără întreruperea aspirinei, dacă este posibil.

În pregătirea pentru proceduri chirurgicale cu risc de sângerare mare până la foarte mare, este recomandată întreruperea administrării de clopidogrel cu 5 zile înaintea intervenției chirurgicale pentru a reduce sângerarea și nevoia de transfuzii, dar cu menținerea aspirinei de-a lungul perioadei perioperatorii.<sup>879</sup> Prasugrelul ar trebui oprit cu 7 zile înainte de operație, datorită efectului său inhibitor mai prelungit și mai eficient decât al clopidogrelului. E interesant că, în ciuda incidenței mai mari de hemoragii majore TIMI observate (OR 4,73; 95% CI 1,9-11,8), de transfuzii plachetare și reexplorare chirurgicală pentru sângerare, prasugrelul a fost asociat cu mai puține decese după bypass-ul aortocoronarian decât clopidogrelul în cadrul unui grup mic de pacienți din studiul TRITON-TIMI 38 (2,3% vs. 8,7%, respectiv; ajustat OR 0,26; P=0,025).<sup>880</sup> Cele mai multe cazuri de CABG au fost planificate și realizate după externarea după evenimentul care a determinat



**Figura 4.** Managementul preoperator la pacienți considerați pentru/sau urmând o intervenție chirurgicală.

indicația chirurgicală, iar medicația de studiu a fost reluată după intervenție. În studiul PLATO, în subgrupul pacienților care au efectuat CABG la mai puțin de 7 zile de la ultima doză de medicație administrată (3-5 zile), ticagrelorul, comparativ cu clopidogrelul, a fost de asemenea asociat cu o rată mai scăzută a mortalității de orice cauză (4,6% vs. 9,2%, respectiv;  $P=0,002$ ), fără un risc hemoragic excesiv datorat CABG.<sup>881</sup> Mai mult de jumătate din cazurile de CABG au fost efectuate în timpul evenimentului care a determinat indicația chirurgicală. Din acest motiv, au fost mai puține decese asociate cu sângerare sau infecție, precum și mai puține evenimente ischemice. 37% dintre pacienți nu au reînceput medicația de studiu în 7 zile de la externare.

În același sens, întreruperea inhibitorilor P2Y<sub>12</sub> nu este recomandată la pacienții cu risc crescut, cum ar fi cei cu ischemie continuă și risc crescut anatomic (ex: boală de trunchi comun sau boală proximală multivasculară severă). Acești pacienți ar trebui să efectueze CABG cu menținerea inhibiției P2Y<sub>12</sub>, dar cu atenție deosebită pentru reducerea sângerării. Este rezonabil

ca – însă numai în cazul pacienților cu risc hemoragic foarte ridicat - să se întrerupă inhibitorii P2Y<sub>12</sub> înainte de operație, chiar și la cei cu ischemie activă și să fie luate în considerare strategii alternative de traversare a acestei perioade (vezi mai jos). Dubla terapie antiplachetară ar trebui reluată cât de curând posibil, incluzând o doză de încărcare de clopidogrel, ticagrelor sau prasugrel (dacă este posibil în primele 24 ore de la operație), deși momentul optim de reluare a medicației după CABG rămâne incert.

În locul folosirii unei perioade specificate, arbitrare, s-a sugerat că întreruperea tratamentului poate fi ghidată prin monitorizarea tratamentului, cu teste rapide. Răspunsul inhibitor plachetar la clopidogrel determină sângerarea asociată CABG,<sup>882</sup> iar o strategie bazată pe testarea preoperatorie a funcției plachetare, pentru alegerea momentului operator la pacienții tratați cu clopidogrel, a condus la un timp de așteptare cu 50% mai scurt decât cel recomandat în ghidurile curente.<sup>883</sup> Din aceste motive, ghidurile actualizate în 2012 ale Societății de Chirurgie Toracică, au sugerat că și o

amânare de 1-2 zile este rezonabilă, pentru reducerea riscului hemoragic și trombotic la pacienții cu sindrom coronarian acut.<sup>879</sup>

În situațiile cu risc foarte ridicat, cum ar fi în primele săptămâni după implantarea stentului, s-a sugerat schimbarea clopidogrelului, cu 5 zile înainte de operație, cu un agent antiplachetar reversibil cu durată scurtă de acțiune (ex: inhibitorii GPIIb/IIIa, tirofiban sau eptifibatide), care este oprit cu 4 ore înaintea operației,<sup>884</sup> dar nu există nicio dovadă clinică în sprijinul acestei abordări, bazată doar pe studii farmacocinetice sau farmacodinamice. În studiul BRIDGE (*Bridging Anti-coagulation in Patients who Require Temporary Interruption of Warfarin Therapy for an Elective Invasive Procedure or Surgery*), a fost evaluată contra placebo utilizarea cangrelor, un inhibitor P2Y<sub>12</sub> reversibil intravenos, ca punte pentru traversarea perioadei perioperatorii, la pacienții tratați cu tienopiridină ce efectuează CABG.<sup>854</sup> Inhibitorii orali P2Y<sub>12</sub> au fost întreruși cu 48 ore înainte de CABG. Cangrelor a demonstrat o mai bună rată de menținere a inhibiției plachetare (endpoint primar, unități de reacție a P2Y<sub>12</sub> <240; 98,8% (83/84) vs. 19,0% (16/84), respectiv; RR 5,2; 95% CI 3,3-8,1; P<0,001). Perfuzia prelungită de cangrelor nu a crescut incidența hemoragiilor majore preoperator.

Înlocuirea dublei antiagregări plachetare cu heparină cu masă moleculară mică sau heparină nefracționată este inefficientă.<sup>885</sup> La intervențiile chirurgicale cu risc hemoragic mic până la mediu, chirurgii trebuie încurajați să opereze cu menținerea dublei antiagregări plachetare.

Reînceperea administrării clopidogrelului după CABG pare a fi sigură și eficace potrivit unei metaanalize recente a cinci studii randomizate și șase studii observaționale care au inclus 25.728 pacienți, care a arătat că adăugarea clopidogrelului la aspirină, ca alternativă numai la aspirină, a determinat o permeabilitate precoce mai bună a grefei venoase (RR 0,59; 95% CI 0,43-0,82; P=0,02) și o mortalitate mai scăzută intraspitalicească sau la 30 de zile (0,8% vs. 1,9%; P<0,0001).<sup>886</sup> Beneficiul pe mortalitate după CABG din studiile PLATO și TRITON-TIMI 38 sugerează că ticagrelor și prasugrel pot fi reluate după intervenție; totuși, dovezile sunt limitate, doar o treime din pacienți reluând ticagrelor în PLATO și fără o evaluare randomizată.<sup>881</sup>

#### 18.4.10 Monitorizarea terapiei antiplachetară și testarea genetică

Testarea funcției plachetare a furnizat o măsură a certitudinii pentru înțelegerea bolilor cardiovasculare:

agenți care determină o inhibiție puternică și consistentă a reactivității mediate de P2Y<sub>12</sub> reduc infarctul miocardic postprocedural și tromboza de stent, confirmând ipoteza mecanică că semnalul dat de receptorului P2Y<sub>12</sub> reprezintă o componentă majoră a fiziopatologiei formării trombului la pacienții cu sindrom coronarian acut tratați cu PCI.<sup>774</sup> În studiul ADAPT-DES (*Assessment of Dual AntiPlatelet Therapy with Drug-Eluting Stents*), cel mai mare studiu observațional privind funcția plachetară efectuat până în prezent, aproape 50% din trombozele de stent la 30 de zile după PCI au fost atribuite reactivității plachetare ridicate, definită ca o valoare a unității de reacție a P2Y<sub>12</sub> > 208, când s-a utilizat testul rapid VerifyNow.<sup>887</sup> Totuși, chiar dacă la pacienții în tratament reactivitatea plachetară apare ca o măsură sigură și independentă a riscului de evenimente viitoare,<sup>888,889</sup> conceptul terapiei antiplachetare intensive, selective, bazată pe un efect măsurat al medicației, nu a fost niciodată dovedit.<sup>890</sup> Studiile randomizate ce au examinat ipoteza testării funcției plachetare, denumite GRAVITAS și TRIGGER-PCI (*Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel*), au fost limitate de o incidență mică a evenimentelor, insuficientă intervenție farmacodinamică, o potențială selecție părtinitoare favorizând pacienți cu risc scăzut, precum și intervenția la pacienți considerați ca neresponsivi după implantarea de stent.<sup>778,891</sup> Un studiu recent, ARCTIC (*Assessment by a double Randomization of a Conventional antiplatelet strategy vs. a monitoring-guided strategy for drug-eluting stent implantation and, of Treatment Interruption vs. Continuation 1 year after stenting*), a randomizat utilizarea unui test rapid al funcției plachetare, făcând măsurători repetate ale răspunsului la aspirină și clopidogrel înainte și după testarea funcției plachetare și având numeroase intervenții farmacodinamice la pacienții slab responsivi (inclusiv utilizarea inhibitorilor GP IIb/IIIa, repetarea încărcării și înlocuirea cu agenți inhibitori P2Y<sub>12</sub> mai potenți), însă rezultatele au fost neutre.<sup>892</sup> Acest studiu a avut o putere statistică adecvată și o intervenție farmacologică semnificativ mai agresivă la neresponsivi ce a determinat reducerea la jumătate a ratei acestora. Pe scurt, măsurarea răspunsului la tratament prin testarea funcției plachetare ar trebui să fie limitată la cercetarea clinică, dar nu trebuie utilizată de rutină în practica clinică.

Variabilitatea genetică în metabolismul și absorbția clopidogrelului este un factor cheie, responsabil de generarea inefficientă a metabolitului activ al medicamentului. O importanță deosebită pare să aibă



Recomandări generale asupra terapiei antiplachetare			
Recomandare	Clasă <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
Un inhibitor de pompă de protoni în combinație cu dubla antiagregare plachetară este recomandat la pacienții cu istoric de sângerare gastrointestinală sau ulcer peptic și este util la pacienții cu multipli alți factori de risc (ex.: infecție cu <i>Helicobacter pylori</i> , vârsta ≥65 ani, și utilizare concomitentă de anticoagulante, AINS sau steroizi	I	A	900, 901
Clopidogrel 75 mg/zi este indicat ca alternativă în cazul intoleranței aspirină la pacienții cu boală coronariană stabilă	I	B	899
Testarea funcției plachetare sau testarea genetică poate fi considerată în situații specifice cu risc crescut (ex: istoric de tromboză de stent; probleme de complianță; suspiciune de rezistență; risc hemoragic crescut)	IIb	C	
Testarea funcției plachetare sau testarea genetică de rutină (la clopidogrel și aspirină) pentru a ajusta terapia antiplachetară înainte și după stentarea electivă nu este recomandată	III	A	778, 892
Întreruperea tratamentului			
Nu este indicată întreruperea tratamentului în perioada recomandată de tratament	I	C	
La pacienții tratați cu inhibitori P2Y <sub>12</sub> care necesită intervenție majoră electivă (inclusiv bypass aortocoronarian), este de luat în considerare amânarea intervenției până la 5 zile după întreruperea terapiei cu ticagrelor sau clopidogrel și la 7 zile după prasugrel, dacă este clinic posibil și numai dacă pacientul nu prezintă un risc ridicat de ischemie	IIa	C	
Reluarea terapiei cu clopidogrel după bypass-ul aortocoronarian trebuie luată în considerare atunci când este considerată fără pericol	IIa	C	
Reluarea terapiei cu prasugrel sau ticagrelor după bypass-ul aortocoronarian trebuie luată în considerare atunci când este considerată fără pericol	IIa	C	
Pentru ghidarea întreruperii terapiei antiplachetare trebuie utilizată mai degrabă testarea funcției plachetare decât folosirea arbitrară a unei perioade specificate de amânare la pacienții ce efectuează intervenție de bypass aortocoronarian	IIa	C	
AINS=antiinflamatoare nesteroidiene			
<sup>a</sup> Clasă de recomandare			
<sup>b</sup> Nivel de evidență			
<sup>c</sup> Referințe			

metabolismul oxidativ în două etape, dependent de citocromul hepatic P<sub>450</sub> (CYP), al prodrugului. Analize farmacogenomice au identificat variante cu pierdere de funcție ale alelelor CYP 2C19 – mai specific alele 2C19\*2 – ca mediatori genetici predominanți ai efectului antiplachetar al clopidogrelului. S-a demonstrat

că purtătorii au niveluri mai scăzute ale metabolitului activ al clopidogrelului, reactivitate plachetară crescută și, asociat, rezultate mai proaste.<sup>893-896</sup> Teste genetice rapide și precise sunt disponibile pentru identificarea acestor alele. Există încă întrebări, privind rolul unor astfel de testări, cum ar fi selecția pacienților și dacă tratamentul personalizat bazat pe genotip are un impact pozitiv asupra rezultatelor clinice și economiei.<sup>897</sup> În prezent, testarea genetică nu poate fi recomandată în practica clinică obișnuită, datorită datelor prospective insuficiente.

În concluzie, testarea funcției plachetare sau testarea genetică poate fi considerată în situații specifice cu risc crescut (ex: antecedente de tromboză de stent; probleme de complianță; suspiciuni de rezistență; risc hemoragic crescut).

#### 18.4.11 Pacienți cu hipersensibilitate la acid acetilsalicilic

La pacienții cu hipersensibilitate aspirină și la care terapia cu aceasta este necesară, se poate realiza o procedură rapidă de desensibilizare.<sup>898</sup> Clopidogrelul 75 mg pe zi reprezintă o variantă potrivită pentru pacienții care sunt intoleranți sau alergici la aspirină, ca alternativă de tratament pe termen lung.<sup>899</sup> Alternativ, în cazurile de intoleranță la aspirină, un inhibitor P2Y<sub>12</sub> nou, mai potent (prasugrel sau ticagrelor), poate fi preferat în locul clopidogrelului ca singură terapie antiplachetară, pentru o durată limitată (I până la 6 luni), după PCI.

#### 18.4.12 Trombocitopenia indusă de heparină

La pacienții cu istoric de trombocitopenie indusă de heparină, nu trebuie folosite nici heparina nefraționată, nici heparina cu masă moleculară mică, din cauza riscului de reactivitate încrucișată. În acest caz, bivalirudin este cea mai bună opțiune pentru anticoagulare, alte opțiuni posibile fiind argatroban, hirudin, lepirudin și danaparoid.

## 19. RELAȚIA DINTRE VOLUM ȘI REZULTAT PENTRU PROCEDURILE DE REVASCULARIZARE

Experiența operatorului influențează rezultatele, în mod special în situații complexe, critice. Cu cât experiența întregii echipe medicale este mai mare – adică membrii de sprijin din sala de operație sau laboratorul de cateterism și cei responsabili pentru îngrijirea post-operatorie – cu atât vor fi rezultatele mai favorabile. De aceea, “the Leapfrog initiative” a promovat PCI și bypass-ul aortocoronarian în centre de mare volum.<sup>902</sup>

### 19.1 Bypass-ul aortocoronarian

O metaanaliză, ce a evaluat impactul volumului de lucru din spital asupra mortalității intraspitalicești, a arătat că, în șapte studii cuprinzând 1.470.990 pacienți din 2040 de spitale, spitalele cu volum mare au avut rate ale mortalității mai reduse (OR 0,85; 95% interval de încredere 0,83-0,91) chiar după ajustarea pentru diferențe în tipurile de cazuri.<sup>903</sup> Volumul cazurilor tratate de un anumit spital poate fi ridicat, dar numărul procedurilor per chirurg poate varia, făcând relația volum-chirurg un indicator mai bun. Deși un studiu recent a raportat diferențe nesemnificative în rata complicațiilor intraspitalicești și mortalitatea la 5 ani între chirurgii în formare și chirurgii specialiști, după ajustări multivariabile pentru diferențe în caracteristicile de bază (HR 1,02; 95% CI 0,87-1,20),<sup>904</sup> datele ce susțin relația cu volumul de lucru sunt destul de puternice. Birkmeyer și coautorii au găsit că volumul de cazuri al chirurgilor, ca o variabilă continuă, a fost în relație inversă cu mortalitatea operatorie (OR ajustat 1,36; 95% CI 1,28-1,45).<sup>905</sup> Mai mult, când a fost luat în considerare și volumul de lucru al spitalului, impactul volumului de lucru al fiecărui chirurg s-a modificat nesemnificativ și a rămas un indicator puternic (OR ajustat 1,33; 95% CI 1,25-1,42). Volumul spitalului însuși a avut un OR de 1,13 (95% CI 1,03-1,24) dacă a fost corectat cu volumul chirurgului. A fost sugerat că, în special pentru procedurile tehnice mai dificile de bypass aortocoronarian pe cord bătând, experiența chirurgicală este de o importanță majoră.<sup>906</sup>

Deși dovezile acumulate în timp arată că atât volumul cazurilor spitalului, cât și al chirurgului contează,<sup>907</sup> mai multe studii sugerează că măsurătorile de calitate sunt mai importante decât volumul *per se* și că volumul ridicat nu rezultă neapărat în calitate mai ridicată.<sup>908,909</sup> Statisticile privitoare la rata de utilizare a arterei mamare interne și la utilizarea medicației perioperator și permisiunea de culegere a datelor și monitorizarea prin registre naționale sunt câteva exemple ale acestei măsurători a calității, care pare să fie vitală pentru îmbunătățirea rezultatelor. Un studiu observațional de cohortă pe 81.289 proceduri de bypass aortocoronarian, realizate de 1451 de chirurși în 164 de spitale în Carolina de Nord, Statele Unite ale Americii (SUA), a arătat că lipsa indicatorilor de calitate a reprezentat un predictor puternic al mortalității intraspitalicești, indiferent de volumul de cazuri ale spitalului sau ale chirurgului.<sup>910</sup>

Luând în considerare aceste date, actualul ghid ACCF/AHA (*American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association*) de bypass aortocoronarian,

stabilește o indicație IIb, ca programele de chirurgie cardiacă cu mai puțin de 125 de proceduri de bypass aortocoronarian anual să fie afiliate centrelor terțiare cu volum mare (nivel de evidență C).<sup>285</sup>

### 19.2 Intervenția coronariană percutană

Numeroase studii au investigat relația dintre volumul procedurilor și rezultatele PCI, sugerând o legătură volum- rezultat atât la nivel de operator, cât și la nivel de instituție.<sup>903,911-915</sup> Într-o metaanaliză a 10 studii cuprinzând peste 1.3 milioane de pacienți ce au efectuat PCI în 1746 instituții între 1984 și 2005, tratamentul în centrele cu volum mare a fost asociat cu o RRR de 13% a mortalității intraspitalicești (OR 0,87; 95% CI 0,83-0,91), comparativ cu tratamentul în centrele cu volum redus.<sup>903</sup> Utilizând o analiză metaregresivă a anului mediu de studiu, mărimea efectului nu s-a atenuat apreciabil în timp. Aceste rezultate sunt concordante cu un studiu populațional de la sistemul de raportare PCI din New York, care arată că spitalele cu un volum <400 cazuri PCI pe an și operatorii cu un volum <75 cazuri PCI pe an, au avut rezultate mai slabe.<sup>911</sup> Unii au sugerat că rezultatele procedurale au fost uniformizate de îmbunătățirile tehnologice ale materialelor pentru PCI, cu reducerea progresivă a diferențelor de rezultate și de complicații între centrele cu volum mare și cele cu volum mic, în cazul procedurilor electivă.<sup>916</sup> Oricum, rezultatele provenite din studii conduse în era stentului coronarian au indicat că atât experiența spitalului, cât și a operatorului continuă să se coreleze cu rezultatele, cu o relație care sugerează că rezultatele cele mai bune sunt obținute de operatorii cu volum mare de cazuri ce lucrează în instituții cu volum mare.<sup>912,917</sup>

Pentru pacienții cu sindrom coronarian acut, mai ales STEMI, volumul de cazuri ale operatorului și ale spitalului joacă un rol important. Un studiu mare din SUA a raportat că, pe o cohortă de 36.535 pacienți ce au efectuat PCI primar, în instituțiile cu volum de PCI primare mai mare, s-au constatat timpi "door-to-balloon" mai scurți și mortalitate intraspitalicească mai mică.<sup>918</sup> Rezultate similare au fost observate în trei studii observaționale europene mai recente.<sup>914,919,920</sup> Într-o altă analiză a 29.513 pacienți cu infarct miocardic acut care au efectuat PCI primar, tratamentul în centre cu volum mare de pacienți a fost asociat cu timp "door-to-balloon" semnificativ mai redus decât în centre cu volum de pacienți mediu sau mic (88 vs. 90 vs. 98 minute; valoare P evolutivă <0,001), deși mortalitatea intraspitalicească nu a diferit semnificativ (OR 1,22; 95% CI 0,78-1,91 pentru centrele cu volum mic, și OR 1,14; 95% CI 0,78-1,66 pentru centrele cu volum mare).<sup>921</sup> Nallamothu și colegii au arătat o legătură directă între

Recomandări pentru instruirea, expertiza și competența operatorului/instituției în bypass-ul aortocoronarian și PCI			
Recomandări	Clasă <sup>a</sup>	Nivel de evidență <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
Ar trebui considerat ca chirurgia cardiacă în formare să realizeze cel puțin 200 de proceduri de bypass aortocoronarian sub supraveghere înainte de a fi independenți	Ila	C	
Bypass-ul aortocoronarian ar trebui realizat cu un volum anual instituțional de cel puțin 200 de cazuri	Ila	C	
Folosirea de rutină a arterei mamare interne la o rata >90% este recomandată	I	B	162, 924
Raportarea de rutină a datelor privind rezultatele intervențiilor de bypass aortocoronarian, în registrele naționale și/ sau în baza de date EACTS, este recomandată	I	C	
Instruirea medicilor în cardiologia intervențională ar trebui să se realizeze conform curriculei pentru I-2 ani în instituțiile cu cel puțin 800 proceduri PCI și program stabilit 24 de ore/7 zile pentru tratarea pacienților cu sindrom coronarian acut	Ila	C	
Medicii instruiți în cardiologia intervențională trebuie să fi realizat cel puțin 200 de proceduri PCI ca prim sau singur operator sub supraveghere, cu o treime din proceduri în urgență sau la pacienți cu sindrom coronarian acut, înainte de a deveni independenți	Ila	C	
Societățile Naționale ale ESC ar trebui să dezvolte recomandări asupra volumului anual PCI al operatorului și al instituției. Acest grup de lucru recomandă volumul operatorului și al spitalului prezentate mai jos:	Ila	C	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• PCI pentru sindromul coronarian acut ar trebui realizată de operatori instruiți cu un volum anual de cel puțin 75 de proceduri în instituții ce realizează cel puțin 400 PCI pe an cu un serviciu stabilit 24 ore/7 zile pentru tratamentul pacienților cu sindrom coronarian acut</li> <li>• PCI pentru boala coronariană stabilă ar trebui realizată de operatori instruiți cu un volum anual de cel puțin 75 de proceduri în instituții ce realizează cel puțin 200 PCI pe an</li> <li>• Instituții cu un volum anual de mai puțin de 400 PCI ar trebui să ia în considerare colaborarea în rețele cu instituții de volum mare (mai mare de 400 PCI pe an), cu protocoale scrise comune și schimb de operatori și personal</li> </ul>	Ila	C	
Procedurile electivă cu risc înalt, cum ar fi: leziune de trunchi distal, stenoză complexă de bifurcație, o singură arteră coronară patentă și ocluzie totală cronică complexă, ar trebui realizate de operatori experimentați în centre care să aibă acces la susținere circulatorie și tratament de terapie intensivă și care de preferință să aibă secție de chirurgie cardiovasculară	Ila	C	

EACTS=Societatea Europeană pentru Chirurgie Cardio-Toracică  
<sup>a</sup> Clasă de recomandare  
<sup>b</sup> Nivel de evidență  
<sup>c</sup> Referințe

gradul specializării instituției (experiența operatorului și a spitalului, disponibilitatea 24 ore/7 zile, accesibilitatea rapidă a laboratorului de cateterism, protocoale scrise pentru urgențe) și rezultatele în termeni de mortalitate intraspitalicească la pacienții cu infarct miocardic acut ce efectuează PCI primar.<sup>913</sup>

Ghidurile actuale ACCF/AHA recomandă ca PCI electivă ar trebui realizate de operatori cu volum de cazuri de cel puțin 75 de proceduri pe an, în centre cu volum ridicat, ce realizează cel puțin 400 de proceduri pe an (Clasă I C) sau, alternativ, de operatori cu volum de cel puțin 75 proceduri pe an în centre ce realizează minim 200 proceduri pe an (Clasă Ila C). În cazul PCI primare, este recomandat ca, anual operatorii să realizeze cel puțin 75 proceduri electivă și ideal 11 proceduri PCI primare în instituții care realizează mai mult de 400 PCI electivă pe an și mai mult de 36 de proceduri primare pentru STEMI.<sup>922</sup> Ghidurile ESC pentru STEMI recomandă că PCI primară ar trebui realizată numai în centre care realizează o acoperire de 24 ore pe zi, 7 zile pe săptămână.<sup>201</sup> Din pricina continuei expansiuni a cunoștințelor legate de PCI, creșterii necesarului de abilități tehnice pentru realizarea independentă și expertă a PCI și a importanței

echipei multidisciplinare în gestionarea pacienților cu boala coronariană, grupul de lucru în revascularizarea miocardică al ESC/EACTS a emis recomandări pentru calificarea și competența operatorilor.

### Pregătirea în cardiologia intervențională

Pentru asigurarea unei calități ridicate a îngrijirii pacienților și a măiestriei clinice, EAPCI (*European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions*) a propus înființarea unui program european de formare în cardiologia intervențională.<sup>923</sup> Programul ar trebui să dureze 1-2 ani în instituții cu volum mare de lucru care realizează cel puțin 800 PCI pe an și care au program de 24 ore/7 zile pentru tratarea pacienților cu sindrom coronarian acut.

În timpul programului, pentru a deveni independenți, cursanții trebuie să realizeze cel puțin 200 de proceduri PCI ca prim sau singur operator, din care o treime (>66) urgențe sau cazuri de sindrom coronarian acut, la care vor acționa sub supervizie. În plus, cursanții sunt obligați să participe la cel puțin 30 zile (240 ore) de învățare formală, incluzând participarea la cursuri acreditate de cardiologie intervențională, naționale și internaționale.<sup>923</sup>

<b>Terapia medicală pe termen lung după revascularizarea miocardică pentru îmbunătățirea prognosticului și recomandări pentru schimbarea stilului de viață și participarea în programe de reabilitare cardiacă</b>			
<b>Recomandări</b>	<b>Clasă<sup>a</sup></b>	<b>Nivel de evidență<sup>b</sup></b>	<b>Ref<sup>c</sup></b>
<b>Boala coronariană</b>			
Terapia cu statină cu o țintă LDL-C <70 mg/dL (<1,8 mmol/L) este indicată pentru început și continuată la toți pacienții cu boala coronariană după revascularizare, dacă nu există contraindicații	I	A	926-928
Doză scăzută aspirină (75-100 mg/zi) este recomandată la toți pacienții cu boala coronariană	I	A	774, 794
La pacienții care nu pot tolera aspirina, clopidogrelul este recomandat ca alternativă	I	B	899
IECA sunt recomandați la toți pacienții cu boală coronariană în prezența altor condiții (ex: insuficiență cardiacă, hipertensiune sau diabet). BRA sunt o alternativă, dacă IECA nu sunt tolerați	I	A	929-935
Toți pacienții trebuie sfătuiți asupra schimbării stilului de viață (incluzând renunțarea la fumat, activitate fizică regulată și o dietă sănătoasă)	I	A	936, 937
Participarea la un program de reabilitare cardiacă pentru a modifica obiceiurile stilului de viață și creșterea aderenței la tratament ar trebui considerată pentru toți pacienții ce necesită spitalizare sau intervenție invazivă după un eveniment ischemic acut sau după bypass aortocoronarian	Ila	A	925, 938-943
<b>Boala coronariană și hipertensiunea</b>			
Este recomandată o valoare a presiunii arteriale sistolice <140 mmHg la pacienții cu boală coronariană	Ila	A	944-946
Este recomandată o valoare a presiunii arteriale diastolice <90 mmHg la toți pacienții. La pacienții cu diabet se recomandă o valoare <85 mmHg	I	A	947, 948
<b>Boala coronariană și diabetul zaharat tip 2</b>			
Este recomandată o valoare a HbA <sub>1c</sub> <7,0%, care este foarte clar stabilită pentru prevenirea bolii microvasculare	I	A	949, 950
<b>Boala coronariană și insuficiența cardiacă cronică</b>			
Este recomandat să se înceapă și să se continue cu IECA la toți pacienții cu insuficiență cardiacă sau infarct miocardic cu FEVS <40%	I	A	929, 930
BRA sunt indicați la pacienții cu intoleranță la IECA și insuficiență cardiacă sau infarct miocardic cu FEVS <40%	I	A	931, 932
Terapia betablocantă este indicată la toți pacienții cu insuficiență cardiacă sau disfuncție VS, dacă nu este contraindicată	I	A	951, 954
Terapia antialdosteronică este indicată la pacienții cu simptome persistente (clasa NYHA II-IV) și o FE <35% în ciuda tratamentului cu IECA (sau un BRA) și betablocant	I	A	955, 957
Ivabradina ar trebui considerată în reducerea riscului de spitalizare pentru pacienți cu insuficiență cardiacă și ritm sinusal cu o FE <35%, ritm cardiac >70 bpm, și simptome persistente (clasa NYHA II-IV), în ciuda tratamentului cu doze recomandate de studii de betablocant (sau doza maximă tolerată), IECA (sau BRA) și antagonist de receptor mineralocorticoid (sau BRA).	Ila	B	958, 959
IECA=inhibitori ai enzimei de conversie; BRA=blocanți ai receptorilor angiotensinei; FE=fracție de ejeție; HbA <sub>1c</sub> =hemoglobină glicată; LDL-C=colesterolul legat de lipoproteina cu densitate mică; FEVS=fracție de ejeție ventricular stâng			
<sup>a</sup> Clasă de recomandare			
<sup>b</sup> Nivel de evidență			
<sup>c</sup> Referințe			

## 20. TERAPIA MEDICALĂ, PREVENȚIA SECUNDARĂ ȘI STRATEGII DE URMĂRIRE

Revascularizarea miocardică trebuie să fie însoțită de terapia medicală și alte strategii de prevenție secundară pentru modificarea factorilor de risc și schimbarea permanentă a stilului de viață.<sup>852</sup>

Prevenția secundară și reabilitarea cardiacă reprezintă o parte integrată a strategiei de management după revascularizare, deoarece asemenea măsuri duc la reducerea morbidității și mortalității viitoare într-un mod mai puțin costisitor și pot să amelioreze suplimentar simptomele. Deși în era stenturilor farmacologic active, necesitatea detectării restenozelor s-a diminuat, recurența simptomelor datorată progresiei bolii sau restenozei necesită o atenție deosebită. De asemenea, odată cu folosirea grefelor arteriale, dura-

bilitatea rezultatelor bypass-ului aortocoronarian a crescut, iar ischemia provine în principal din degenerarea grefei venoase și/sau progresia bolii coronariene în vasele native.

### Bibliografie

1. Head SJ, Kieser TM, Falk V, Huysmans HA, Kappetein AP. Coronary artery bypass grafting: Part 1: the evolution over the first 50 years. *Eur Heart J* 2013;34(37): 2862–2872.
2. Gruntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet* 1978; 1(8058):263.
3. Stefanini GG, Holmes DR Jr. Drug-eluting coronary-artery stents. *N Engl J Med* 2013;368(3):254–265.
4. Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG, da Costa B, Rutjes AVW, di Nisio M, Siletta MG, Maione A, Alfonso F, Clemmensen P, Collet JP, Cremer J, Falk F, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Kappetein AP, Kasrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter D, Schaefer P, Sousa-Uva M, Taggart D, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A, Kolh P, Juni P. Revascularisation vs. Medical Treatment in Patients With Stable Coronary Artery Disease: A Network Meta-Analysis. *BMJ*. 2014 Jun 23;348:g3859.
5. Head SJ, Kaul S, Mack MJ, Serruys PW, Taggart DP, Holmes DR Jr., Leon

Strategii pentru urmărire și management după revascularizarea miocardică			
Recomandări	Clasă <sup>a</sup>	Nivel de evidență <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
<b>Pacienți asimptomatici</b>			
Testele imagistice precoce trebuie luate în considerație la anumite subseturi de pacienți.d	IIa	C	
Testele de stress de rutină pot fi luate în considerație la >2 ani după PCI și >5 ani după CABG	IIb	C	
După PCI cu risc înalt (ex. stenoză de trunchi comun neprotejată), angiografia de control poate fi luată în considerație la 3-12 luni, indiferent de simptomatologie.	IIb	C	
<b>Pacienți simptomatici</b>			
Se recomandă a se consolida tratamentul medical și modificările stilului de viață la pacienții cu risc scăzut la testele de stress.	I	C	
Se recomandă efectuarea coronarografiei la pacienții cu risc intermediar sau înalt la testele de stress.e	I	C	

<sup>a</sup> Clasă de recomandare. <sup>b</sup> Nivel de evidență. <sup>c</sup> Referințe. <sup>d</sup> Subseturi de pacienți cu indicație de testare imagistică de stress precoce: - pacienți cu profesii în care siguranța este critică (ex. piloți, șoferi, scafandri) și sportivi de performanță; - pacienți ce efectuează activități recreative ce necesită un consum mare de oxigen; - pacienți resuscitați după moarte subită; - pacienți cu revascularizare incompletă sau suboptimă, chiar dacă sunt asimptomatici; - pacienți cu complicații după revascularizare (infarct miocardic perioperator, disecție întinsă după PCI, endarterectomie în timpul CABG, etc.); - pacienți cu diabet (în special insulinonecesitanți); - pacienți cu boală multicoronariană și leziuni restante intermedie sau cu ischemie silențioasă. <sup>e</sup> Semne de risc intermediar sau înalt la testele imagistice de stress sunt: ischemie la efort mic, debut precoce al ischemiei, zone multiple de anomalii severe de kinetică parietală sau defecte de perfuzie reversibile. CABG=bypass aortocoronarian; PCI=intervenție coronariană percutană C.

- MB, Marco J, Bogers AJ, Kappetein AP. The rationale for Heart Team decision-making for patients with stable, complex coronary artery disease. *Eur Heart J* 2013;34(32):2510–2518.
- Head SJ, Holmes DR Jr., Mack MJ, SerruysPW, MohrFW, Morice MC, Colombo A, Kappetein AP, Investigators S. Risk profile and 3-year outcomes from the SYNTAX percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting nested registries. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5(6):618–625.
  - Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16(1):9–13.
  - Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA. The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J* 2003;24(9):881–882.
  - Siregar S, Groenwold RH, de Heer F, Bots ML, van der Graaf Y, van Herwerden LA. Performance of the original EuroSCORE. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41(4):746–754.
  - Hickey GL, Grant SW, Murphy GJ, Bhabra M, Pagano D, McAllister K, Buchan I, Bridgewater B. Dynamic trends in cardiac surgery: why the logistic EuroSCORE is no longer suitable for contemporary cardiac surgery and implications for future risk models. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;43(6):1146–1152.
  - Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, Lockowandt U. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41(4):734–744; discussion 744–745.
  - Biancari F, Vasques F, Mikkola R, Martin M, Lahtinen J, Heikkinen J. Validation of EuroSCORE II in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2012;93(6):1930–1935.
  - Chalmers J, Pullan M, Fabri B, McShane J, Shaw M, Mediratta N, Poullis M. Validation of EuroSCORE II in a modern cohort of patients undergoing cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;43(4):688–694.
  - Grant SW, Hickey GL, Dimarakis I, Trivedi U, Bryan A, Treasure T, Cooper G, Pagano D, Buchan I, Bridgewater B. How does EuroSCORE II perform in UK cardiac surgery; an analysis of 23 740 patients from the Society for Cardiothoracic Surgery in Great Britain and Ireland National Database. *Heart* 2012;98(21):1568–1572.
  - Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, Normand SL, DeLong ER, Shewan CM, Dokholyan RS, Peterson ED, Edwards FH, Anderson RP, Society of Thoracic Surgeons Quality Measurement Task F. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 3: valve plus coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg* 2009;88(1 Suppl):S43–62.
  - Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, Normand SL, DeLong ER, Shewan CM, Dokholyan RS, Peterson ED, Edwards FH, Anderson RP, Society of Thoracic Surgeons Quality Measurement Task F. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 1: coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg* 2009;88(1 Suppl):S2–22.
  - Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A, Mack MJ, Holmes DR Jr., Morel MA, Van Dyck N, Houle VM, Dawkins KD, SerruysPW. Coronary artery bypass graft surgery vs. percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 2013;381(9867):629–638.
  - MohrFW, Rastan AJ, SerruysPW, Kappetein AP, Holmes DR, Pomar JL, Westaby S, Leadley K, Dawkins KD, Mack MJ. Complex coronary anatomy in coronary artery bypass graft surgery: impact of complex coronary anatomy in modern bypass surgery? Lessons learned from the SYNTAX trial after two years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141(1):130–140.
  - Genereux P, Palmerini T, Caixeta A, Cristea E, Mehran R, Sanchez R, Lazar D, Jankovic I, Corral MD, Dressler O, Fahy MP, Parise H, Lansky AJ, Stone GW. SYNTAX score reproducibility and variability between interventional cardiologists, core laboratory technicians, and quantitative coronary measurements. *Circ Cardiovasc Interv* 2011;4(6):553–561.
  - Papadopoulou SL, Girasis C, Dharampala A, FarooqV, Onuma Y, Rossi A, MorelMA, Krestin GP, Serruys PW, de Feyter PJ, Garcia Garcia HM. CT-SYNTAX score: a feasibility and reproducibility Study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6(3):413–415.
  - Peterson ED, Dai D, DeLong ER, Brennan JM, Singh M, Rao SV, Shaw RE, Roe MT, Ho KK, Klein LW, Krone RJ, Weintraub WS, Brindis RG, Rumsfeld JS, Spertus JA, Participants NR. Contemporary mortality risk prediction for percutaneous coronary intervention: results from 588,398 procedures in the National Cardiovascular Data Registry. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(18):1923–1932.
  - Ranucci M, Castelvécchio S, Menicanti L, Frigiola A, Pelissero G. Risk of assessing mortality risk in elective cardiac operations: age, creatinine, ejection fraction, and the law of parsimony. *Circulation* 2009;119(24):3053–3061.
  - Wykrzykowska JJ, Garg S, Onuma Y, de Vries T, Goedhart D, Morel MA, van Es GA, Buszman P, Linke A, Ischinger T, Klaus V, Corti R, Eberli F, Wijns W, Morice MC, di Mario C, van Geuns RJ, Juni P, Windecker S, Serruys PW. Value of age, creatinine, and ejection fraction (ACEF score) in assessing risk in patients undergoing percutaneous coronary interventions in the 'All-Comers' LEADERS trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2011;4(1):47–56.
  - Farooq V, Vergouwe Y, Raber L, Vranckx P, Garcia-Garcia H, Diletti R, Kappetein AP, Morel MA, de Vries T, Swart M, Valgimigli M, Dawkins KD, Windecker S, Steyerberg EW, Serruys PW. Combined anatomical and clinical factors for the long-term risk stratification of patients undergoing percutaneous coronary intervention: the Logistic Clinical SYNTAX score. *Eur Heart J* 2012;33(24):3098–3104.

25. Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EV, Meliga E, Vergouwe Y, Chieffo A, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR Jr., Mack M, Feldman T, Morice MC, Stahle E, Onuma Y, Morel MA, Garcia-Garcia HM, van Es GA, Dawkins KD, Mohr FW, Serruys PW. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II. *Lancet* 2013;381(9867):639–650.
26. Weintraub WS, Grau-Sepulveda MV, Weiss JM, O'Brien SM, Peterson ED, Kolm P, Zhang Z, Klein LW, Shaw RE, McKay C, Ritzenthaler LL, Popma JJ, Messenger JC, Shahian DM, Grover FL, Mayer JE, Shewan CM, Garratt KN, Moussa ID, Dangas GD, Edwards FH. Comparative effectiveness of revascularization strategies. *N Engl J Med* 2012;366(16):1467–1476.
27. Shahian DM, O'Brien SM, Sheng S, Grover FL, Mayer JE, Jacobs JP, Weiss JM, DeLong ER, Peterson ED, Weintraub WS, Grau-Sepulveda MV, Klein LW, Shaw RE, Garratt KN, Moussa ID, Shewan CM, Dangas GD, Edwards FH. Predictors of long-term survival after coronary artery bypass grafting surgery: results from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database (the ASCERT study). *Circulation* 2012;125(12):1491–1500.
28. Weintraub WS, Grau-Sepulveda MV, Weiss JM, DeLong ER, Peterson ED, O'Brien SM, Kolm P, Klein LW, Shaw RE, McKay C, Ritzenthaler LL, Popma JJ, Messenger JC, Shahian DM, Grover FL, Mayer JE, Garratt KN, Moussa ID, Edwards FH, Dangas GD. Prediction of long-term mortality after percutaneous coronary intervention in older adults: results from the National Cardiovascular Data Registry. *Circulation* 2012;125(12):1501–1510.
29. Medina A, Suarez de Lezo J, Pan M. [A new classification of coronary bifurcation lesions]. *Rev Esp Cardiol* 2006;59(2):183.
30. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K, van den Brand M, Van Dyck N, Russell ME, Mohr FW, Serruys PW. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention* 2005;1(2):219–227.
31. Beauchamp T, Childress J. *Principles of Biomedical Ethics*. 4th ed. New York: Oxford University Press; 1994.
32. Tong BC, Huber JC, Ascheim DD, Puskas JD, Ferguson TB Jr., Blackstone EH, Smith PK. Weighting composite endpoints in clinical trials: essential evidence for the Heart Team. *Ann Thorac Surg* 2012;94(6):1908–1913.
33. Chandrasekharan DP, Taggart DP. Informed consent for interventions in stable coronary artery disease: problems, etiologies, and solutions. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;39(6):912–917.
34. Filardo G, Maggioni AP, Mura G, Valagussa F, Valagussa L, Schweiger C, Ballard DJ, Liberati A. The consequences of under-use of coronary revascularization; results of a cohort study in Northern Italy. *Eur Heart J* 2001;22(8):654–662.
35. Yates MT, Soppa GK, Valencia O, Jones S, Firooz S, Jahangiri M. Impact of European Society of Cardiology and European Association for Cardiothoracic Surgery Guidelines on Myocardial Revascularization on the activity of percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass graft surgery for stable coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147(2):606–610.
36. OECD. *Health at a glance*. In: OECD Publishing; 2009.
37. Hannan EL, Cozzens K, Samadashvili Z, Walford G, Jacobs AK, Holmes DR Jr., Stamato NJ, Sharma S, Venditti FJ, Ferguson I, King SB 3rd. Appropriateness of coronary revascularization for patients without acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(21):1870–1876.
38. Frutkin AD, Lindsey JB, Mehta SK, House JA, Spertus JA, Cohen DJ, Rumsfeld JS, Marso SP, NCDR. Drug-eluting stents and the use of percutaneous coronary intervention among patients with class I indications for coronary artery bypass surgery undergoing index revascularization: analysis from the NCDR (National Cardiovascular Data Registry). *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2(7):614–621.
39. Epstein AJ, Polsky D, Yang F, Yang L, Groeneveld PW. Coronary revascularization trends in the United States, 2001–2008. *JAMA* 2011;305(17):1769–1776.
40. Hannan EL, Racz MJ, Gold J, Cozzens K, Stamato NJ, Powell T, Hibberd M, Walford G, American College of C, American Heart A. Adherence of catheterization laboratory cardiologists to American College of Cardiology/American Heart Association guidelines for percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass graft surgery: what happens in actual practice? *Circulation* 2010;121(2):267–275.
41. Denvir MA, Pell JP, Lee AJ, Rysdale J, Prescott RJ, Eteiba H, Walker A, Mankad P, Starkey IR. Variations in clinical decision-making between cardiologists and cardiac surgeons; a case for management by multi-disciplinary teams? *J Cardiothorac Surg* 2006;1:2.
42. Long J, Luckraz H, Thekkudan J, Maher A, Norell M. Heart Team discussion in managing patients with coronary artery disease: outcome and reproducibility. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2012;14(5):594–598.
43. Sobolev BG, Fradet G, Kuramoto L, Rogula B. The occurrence of adverse events in relation to time after registration for coronary artery bypass surgery: a population-based observational study. *J Cardiothorac Surg* 2013;8:74.
44. Graham MM, Knudtson ML, O'Neill BJ, Ross DB. Treating the right patient at the right time: Access to cardiac catheterization, percutaneous coronary intervention and cardiac surgery. *Can J Cardiol* 2006;22(8):679–683.
45. Hannan EL, Samadashvili Z, Walford G, Holmes DR, Jacobs A, Sharma S, Katz S, King SB 3rd. Predictors and outcomes of ad hoc vs. non-ad hoc percutaneous coronary interventions. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2(4):350–356.
46. Nallamothu BK, Krumholz HM. Putting ad hoc PCI on pause. *JAMA* 2010;304(18):2059–2060.
47. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabate M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJ, Zamorano JL, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Valgimigli M, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, Hamilos M, Husted S, James SK, Kervinen K, Kristensen SD, Maggioni AP, Pries AR, Romeo F, Ryden L, Simoons ML, Steg PG, Timmis A, Yildirim A. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34(38):2949–3003.
48. Knuuti J, Bengel F, Bax JJ, Kaufmann PA, Le Guludec D, Perrone Filardi P, Marcassa C, Ajmone Marsan N, Achenbach S, Kitsiou A, Flotats A, Eeckhout E, Minn H, Hesse B. Risks and benefits of cardiac imaging: an analysis of risks related to imaging for coronary artery disease. *Eur Heart J* 2014;35(10):633–638.
49. Hultén E, Villines TC, Cheezum MK, Berman DS, Dunning A, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, Cademartiri F, Callister TQ, Chang HJ, Cheng VY, Chinnaiyan K, Chow BJ, Cury RC, Delago A, Feuchtnert G, Hadamitzky M, Hausleiter J, Kaufmann PA, Karlsberg RP, Kim YJ, Leipsic J, Lin FY, Maffei E, Plank F, Raff GL, Labounty TM, Shaw LJ, Min JK, Investigators C. Usefulness of coronary computed tomography angiography to predict mortality and myocardial infarction among Caucasian, African and East Asian ethnicities (from the CONFIRM [Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter] Registry). *Am J Cardiol* 2013;111(4):479–485.
50. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van't Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrom T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, MacCarthy PA, Fearon WF, Investigators FS. Fractional flow reserve vs. angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009;360(3):213–224.
51. Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech JW, van't Veer M, Bar F, Hoorntje J, Koolen J, Wijns V, de Bruyne B. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(21):2105–2111.
52. Botman KJ, Pijls NH, Bech JW, Aarnoudse W, Peels K, van Straten B,

- Penn O, Michels HR, Bonnier H, Koolen JJ. Percutaneous coronary intervention or bypass surgery in multivessel disease? A tailored approach based on coronary pressure measurement. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004;63(2):184–191.
53. Toth G, DeBruyne B, Casselman F, DeVroey F, Pyxaras S, Di Serafino L, Van Praet F, Van Mieghem C, Stockman B, Wijns W, Degrieck I, Barbato E. Fractional flow reserve-guided vs. angiography-guided coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2013;128(13):1405–1411.
54. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, Jagic N, Mobius-Winkler S, Rioufol G, Witt N, Kala P, McCarthy P, Engstrom T, Oldroyd KG, Mavromatis K, Manoharan G, Verlee P, Frobert O, Curzen N, Johnson JB, Juni P, Fearon WF, Investigators FT. Fractional flow reserve-guided PCI vs. medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med* 2012;367(11):991–1001.
55. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(7):1151–1158.
56. Beanlands RS, Nichol G, Huszti E, Humen D, Racine N, Freeman M, Gulenchyn KY, Garrard L, deKemp R, Guo A, Ruddy TD, Benard F, Lamy A, Iwanochko RM, Investigators P-. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction and suspected coronary disease: a randomized, controlled trial (PARR-2). *J Am Coll Cardiol* 2007;50(20):2002–2012.
57. Meijboom WB, Meijs MF, Schuijff JD, Cramer MJ, Mollet NR, van Mieghem CA, Nieman K, van Werkhoven JM, Pundziute G, Weustink AC, de Vos AM, Pugliese F, Rensing B, Jukema JW, Bax JJ, Prokop M, Doevendans PA, Hunink MG, Krestin GP, de Feyter PJ. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(25):2135–2144.
58. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arbab-Zadeh A, Niinuma H, Gottlieb I, Paul N, Clouse ME, Shapiro EP, Hoe J, Lardo AC, Bush DE, de Roos A, Cox C, Brinker J, Lima JA. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med* 2008;359(22):2324–2336.
59. Sarno G, Decraemer I, Vanhoenacker PK, De Bruyne B, Hamilos M, Cuisset T, Wyffels E, Bartunek J, Heyndrickx GR, Wijns W. On the inappropriateness of noninvasive multidetector computed tomography coronary angiography to trigger coronary revascularization: a comparison with invasive angiography. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2(6):550–557.
60. Schuijff JD, Wijns W, Jukema JW, Decramer I, Atsma DE, de Roos A, Stokkel MP, Dibbets-Schneider P, van der Wall EE, Bax JJ. A comparative regional analysis of coronary atherosclerosis and calcium score on multislice CT vs. myocardial perfusion on SPECT. *J Nucl Med* 2006;47(11):1749–55.
61. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, Gitter M, Sutherland J, Halamert E, Scherrer M, Bellinger R, Martin A, Benton R, Delago A, Min JK. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(21):1724–1732.
62. Neglia D, Rovai D, Caselli C, Kaufmann P, Lombardi M, Lorenzoni V, Marinelli M, Nekolla D, Pietila M, Scholte A, Sicari R, Teresinska A, Zamorano J, Underwood R, Knuuti J, For the EVINCI Investigators. Detection of obstructive coronary artery disease by non invasive anatomical and functional imaging. Results of the multicenter European EVINCI study. *Circulation* 2013.
63. Elhendy A, Shub C, McCully RB, Mahoney DW, Burger KN, Pellikka PA. Exercise echocardiography for the prognostic stratification of patients with low pretest probability of coronary artery disease. *Am J Med* 2001;111(1):18–23.
64. Elhendy A, Mahoney DW, Burger KN, McCully RB, Pellikka PA. Prognostic value of exercise echocardiography in patients with classic angina pectoris. *Am J Cardiol* 2004;94(5):559–563.
65. Sicari R, Pasanis E, Venneri L, Landi P, Cortigiani L, Picano E, Echo Persantine International Cooperative Study G, Echo Dobutamine International Cooperative Study G. Stress echo results predict mortality: a large-scale multicenter prospective international study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(4):589–595.
66. Giri S, Shaw LJ, Murthy DR, Travin MI, Miller DD, Hachamovitch R, Borges-Neto S, Berman DS, Waters DD, Heller GV. Impact of diabetes on the risk stratification using stress single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging in patients with symptoms suggestive of coronary artery disease. *Circulation* 2002;105(1):32–40.
67. McArdle BA, Dowsley TF, deKemp RA, Wells GA, Beanlands RS. Does rubidium-82 PET have superior accuracy to SPECT perfusion imaging for the diagnosis of obstructive coronary disease? A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(18):1828–1837.
68. Shaw LJ, Hendel R, Borges-Neto S, Lauer MS, Alazraki N, Burnette J, Krawczynska E, Cerqueira M, Maddahi J, Myoview Multicenter R. Prognostic value of normal exercise and adenosine (99m)Tc-tetrofosmin SPECT imaging: results from the multicenter registry of 4,728 patients. *J Nucl Med* 2003;44(2):134–139.
69. Bateman TM, Heller GV, McGhie AI, Friedman JD, Case JA, Bryngelson JR, Hertenstein GK, Moutray KL, Reid K, Cullom SJ. Diagnostic accuracy of rest/ stress ECG-gated Rb-82 myocardial perfusion PET: comparison with ECG-gated Tc-99m sestamibi SPECT. *J Nucl Cardiol* 2006;13(1):24–33.
70. Parker MW, Iskandar A, Limone B, Perugini A, Kim H, Jones C, Calamari B, Coleman CI, Heller GV. Diagnostic accuracy of cardiac positron emission tomography vs. single photon emission computed tomography for coronary artery disease: a bivariate meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5(6):700–707.
71. Nandalur KR, Dwamena BA, Choudhri AF, Nandalur MR, Carlos RC. Diagnostic performance of stress cardiac magnetic resonance imaging in the detection of coronary artery disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(14):1343–1353.
72. Schwitzer J, Wacker CM, van Rossum AC, Lombardi M, Al-Saadi N, Ahlstrom H, Dill T, Larsson HB, Flamm SD, Marquardt M, Johansson L. MR-IMPACT: comparison of perfusion-cardiac magnetic resonance with single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease in a multicentre, multivendor, randomized trial. *Eur Heart J* 2008;29(4):480–489.
73. Schwitzer J, Wacker CM, Wilke N, Al-Saadi N, Sauer E, Huettler K, Schonberg SO, Luchner A, Strohm O, Ahlstrom H, Dill T, Hoebel N, Simor T, Investigators M-I. MR-IMPACT II: Magnetic Resonance Imaging for Myocardial Perfusion Assessment in Coronary artery disease Trial: perfusion-cardiac magnetic resonance vs. single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease: a comparative multicentre, multivendor trial. *Eur Heart J* 2013;34(10):775–781.
74. Jahnke C, Nagel E, Gebker R, Kokocinski T, Kelle S, Manka R, Fleck E, Paetsch I. Prognostic value of cardiac magnetic resonance stress tests: adenosine stress perfusion and dobutamine stress wall motion imaging. *Circulation* 2007;115(13):1769–1776.
75. Korosoglou G, Elhmidy Y, Steen H, Schellberg D, Riedle N, Ahrens J, Lehrke S, Merten C, Lossnitzer D, Radeleff J, Zugck C, Giannitsis E, Katus HA. Prognostic value of high-dose dobutamine stress magnetic resonance imaging in 1,493 consecutive patients: assessment of myocardial wall motion and perfusion. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(15):1225–1234.
76. Dorbala S, Di Carli MF, Beanlands RS, Merhige ME, Williams BA, Velezdar E, Chow BJ, Min JK, Pencina MJ, Berman DS, Shaw LJ. Prognostic value of stress myocardial perfusion positron emission tomography: results from a multicenter observational registry. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(2):176–184.
77. Murthy VL, Naya M, Foster CR, Gaber M, Hainer J, Klein J, Dorbala S, Blankstein R, Di Carli MF. Association between coronary vascular dysfunction and cardiac mortality in patients with and without diabetes mellitus. *Circulation* 2012;126(15):1858–1868.
78. Kajander S, Joutsiniemi E, Saraste M, Pietila M, Ukkonen H, Saraste

- A, Sipila HT, Teras M, Maki M, Airaksinen J, Hartiala J, Knuuti J. Cardiac positron emission tomography/computed tomography imaging accurately detects anatomically and functionally significant coronary artery disease. *Circulation* 2010;122(6):603–613.
79. Pazhenkottil AP, Nkoulou RN, Ghadri JR, Herzog BA, Kuest SM, Husmann L, Wolfrum M, Goetti R, Buechel RR, Gaemperli O, Luscher TF, Kaufmann PA. Impact of cardiac hybrid single-photon emission computed tomography/computed tomography imaging on choice of treatment strategy in coronary artery disease. *Eur Heart J* 2011;32(22):2824–2829.
  80. Danad I, Raijmakers PG, Appelman YE, Harms HJ, de Haan S, van den Oever ML, Heymans MW, Tulevski II, van Kuijk C, Hoekstra OS, Lammertsma AA, Lubberink M, van Rossum AC, Knaapen P. Hybrid imaging using quantitative H215O PET and CT-based coronary angiography for the detection of coronary artery disease. *J Nucl Med* 2013;54(1):55–63.
  81. Schaap J, de Groot JA, Nieman K, Meijboom WB, Boekholdt SM, Post MC, Van der Heyden JA, de Kroon TL, Rensing BJ, Moons KG, Verzijlbergen JF. Hybrid myocardial perfusion SPECT/CT coronary angiography and invasive coronary angiography in patients with stable angina pectoris lead to similar treatment decisions. *Heart* 2013;99(3):188–194.
  82. Fiechter M, Ghadri JR, Wolfrum M, Kuest SM, Pazhenkottil AP, Nkoulou RN, Herzog BA, Gebhard C, Fuchs TA, Gaemperli O, Kaufmann PA. Downstream resource utilization following hybrid cardiac imaging with an integrated cadmium-zinc-telluride/64-slice CT device. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39(3):430–436.
  83. van Werkhoven JM, Heijnenbroek MW, Schuijf JD, Jukema JW, van der Wall EE, Schreur JH, Bax JJ. Combined non-invasive anatomical and functional assessment with MSCT and MRI for the detection of significant coronary artery disease in patients with an intermediate pre-test likelihood. *Heart* 2010;96(6):425–431.
  84. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, Deaton C, Escaned J, Hammes HP, Huikuri H, Marre M, Marx N, Mellbin L, Ostergren J, Patrono C, Seferovic P, Uva MS, Taskinen MR, Tendera M, Tuomilehto J, Valensi P, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, De Backer G, Ezquerro EA, Avogaro A, Badimon L, Baranova E, Betteridge J, Ceriello A, Funck-Brentano C, Gulba DC, Kjekshus JK, Lev E, Mueller C, Neyses L, Nilsson PM, Perk J, Reiner Z, Sattar N, Schachinger V, Scheen A, Schirmer H, Stromberg A, Sudzhaeva S, Viigimaa M, Vlachopoulos C, Xuereb RG. ESC Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013;34(39):3035–3087.
  85. Kolh P, Wijns W, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirllet C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schalij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;38 Suppl:S1–S52.
  86. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirllet C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schalij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D, Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas PE, Widimsky P, Alfieri O, Dunning J, Elia S, Kappetein P, Lockowandt U, Sarris G, Vouhe P, von Segesser L, Agewall S, Aladashvili A, Alexopoulos D, Antunes MJ, Atalar E, Brutel de la Riviere A, Doganov A, Eha J, Fajadet J, Ferreira R, Garot J, Halcox J, Hasin Y, Janssens S, Kervinen K, Lauffer G, Legrand V, Nashef SA, Neumann FJ, Niemela K, Nihoyannopoulos P, Noc M, Piek JJ, Pirk J, Rozenman Y, Sabate M, Starc R, Thielmann M, Wheatley DJ, Windecker S, Zembala M. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010;31(20):2501–2555.
  87. Deb S, Wijesundera HC, Ko DT, Tsubota H, Hill S, Fremes SE. Coronary artery bypass graft surgery vs. percutaneous interventions in coronary revascularization: a systematic review. *JAMA* 2013;310(19):2086–2095.
  88. Spertus JA, Salisbury AC, Jones PG, Conaway DG, Thompson RC. Predictors of quality-of-life benefit after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2004;110(25):3789–3794.
  89. Coronary angioplasty vs. medical therapy for angina: the second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. RITA-2 trial participants. *Lancet* 1997;350(9076):461–468.
  90. TIME Investigators. Trial of invasive vs. medical therapy in elderly patients with chronic symptomatic coronary-artery disease (TIME): a randomised trial. *Lancet* 2001;358(9286):951–957.
  91. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini GB, Weintraub WS, Group CTR. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356(15):1503–1516.
  92. Erne P, Schoenenberger AV, Burckhardt D, Zuber M, Kiowski W, Buser PT, Dubach P, Resink TJ, Pfisterer M. Effects of percutaneous coronary interventions in silent ischemia after myocardial infarction: the SWISS II randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297(18):1985–1991.
  93. Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, Orchard TJ, Chaitman BR, Genuth SM, Goldberg SH, Hlatky MA, Jones TL, Molitch ME, Nestor RW, Sako EY, Sobel BE. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360(24):2503–2515.
  94. Hueb W, Lopes N, Gersh BJ, Soares PR, Ribeiro EE, Pereira AC, Favarrato D, Rocha AS, Hueb AC, Ramires JA. Ten-year follow-up survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2010;122(10):949–957.
  95. Wijesundera HC, Nallamothu BK, Krumholz HM, Tu JV, Ko DT. Meta-analysis: effects of percutaneous coronary intervention vs. medical therapy on angina relief. *Ann Intern Med* 2010;152(6):370–379.
  96. Pursnani S, Korley F, Gopal R, Kanade P, Chandra N, Shaw RE, Bangalore S. Percutaneous coronary intervention vs. optimal medical therapy in stable coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5(4):476–490.
  97. Hachamovitch R, Rozanski A, Shaw LJ, Stone GW, Thomson LE, Friedman JD, Hayes SW, Cohen I, Germano G, Berman DS. Impact of ischemia and scar on the therapeutic benefit derived from myocardial revascularization vs. medical therapy among patients undergoing stress-rest myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J* 2011;32(8):1012–1024.
  98. Sajadieh A, Nielsen OW, Rasmussen V, Hein HO, Hansen JF. Prevalence and prognostic significance of daily-life silent myocardial ischemia in middle-aged and elderly subjects with no apparent heart disease. *Eur Heart J* 2005;26(14):1402–1409.
  99. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM, Weintraub WS, O'Rourke RA, Dada M, Spertus JA, Chaitman BR, Friedman J, Slomka P, Heller GV, Germano G, Gosselin G, Berger P, Kostuk WJ, Schwartz RG, Knudtson M, Veledar E, Bates ER, McCallister B, Teo KK, Boden WE, Investigators C. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation* 2008;117(10):1283–1291.
  100. Stergiopoulos K, Boden WE, Hartigan P, Mobius-Winkler S, Hambrecht R, Hueb W, Hardison RM, Abbott JD, Brown DL. Percutaneous Coronary Intervention Outcomes in Patients With Stable Obstructive Coronary Artery Disease and Myocardial Ischemia: A Collaborative



- Meta-analysis of Contemporary Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med* 2014;174(2):232–240.
101. Min JK, Dunning A, Lin FY, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, Cademartiri F, Callister TQ, Chang HJ, Cheng V, Chinnaiyan K, Chow BJ, Delago A, Hadamitzky M, Hausleiter J, Kaufmann P, Maffei E, Raff G, Shaw LJ, Villines T, Berman DS. Age- and sex-related differences in all-cause mortality risk based on coronary computed tomography angiography findings results from the International Multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry) of 23,854 patients without known coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(8):849–860.
  102. Min JK, Shaw LJ, Devereux RB, Okin PM, Weinsaft JW, Russo DJ, Lippolis NJ, Berman DS, Callister TQ. Prognostic value of multidetector coronary computed tomographic angiography for prediction of all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(12):1161–1170.
  103. Califf RM, Armstrong PW, Carver JR, D'Agostino RB, Strauss WE. 27th Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task Force 5. Stratification of patients into high, medium and low risk subgroups for purposes of risk factor management. *J Am Coll Cardiol* 1996;27(5):1007–1019.
  104. Prasad A, Rihal CS, Lennon RJ, Singh M, Jaffe AS, Holmes DR Jr. Significance of periprocedural myonecrosis on outcomes after percutaneous coronary intervention: an analysis of preintervention and postintervention troponin T levels in 5487 patients. *Circ Cardiovasc Interv* 2008;1(1):10–19.
  105. Bangalore S, Pursnani S, Kumar S, Bagos PG. Percutaneous coronary intervention vs. optimal medical therapy for prevention of spontaneous myocardial infarction in subjects with stable ischemic heart disease. *Circulation* 2013;127(7):769–781.
  106. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, Boersma E, Booth J, Brooks MM, Carrie D, Clayton TC, Danchin N, Flather M, Hamm CW, Hueb WA, Kahler J, Kelsey SF, King SB, Kosinski AS, Lopes N, McDonald KM, Rodriguez A, Serruys P, Sigwart U, Stables RH, Owens DK, Pocock SJ. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet* 2009;373(9670):1190–1197.
  107. Jeremias A, Kaul S, Rosengart TK, Gruberg L, Brown DL. The impact of revascularization on mortality in patients with nonacute coronary artery disease. *Am J Med* 2009;122(2):152–161.
  108. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, Davis K, Killip T, Passamani E, Norris R et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994;344(8922):563–570.
  109. Long-term results of prospective randomized study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris. European Coronary Surgery Study Group. *Lancet* 1982;2(8309):1173–1180.
  110. Eleven-year survival in the Veterans Administration randomized trial of coronary bypass surgery for stable angina. The Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1984;311(21):1333–1339.
  111. Myocardial infarction and mortality in the coronary artery surgery study (CASS) randomized trial. *N Engl J Med* 1984;310(12):750–758.
  112. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, Ali IS, Pohost G, Gradinac S, Abraham WT, Yui M, Prabhakaran D, Szwed H, Ferrazzi P, Petrie MC, O'Connor CM, Panchavinnin P, She L, Bonow RO, Rankin GR, Jones RH, Rouleau JL. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;364(17):1607–1616.
  113. Pitt B, Waters D, Brown WV, van Boven AJ, Schwartz L, Title LM, Eisenberg D, Shurzinske L, McCormick LS. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin vs. Revascularization Treatment Investigators. *N Engl J Med* 1999;341(2):70–76.
  114. Zeymer U, Uebis R, Vogt A, Glunz HG, Vohringer HF, Harmjanz D, Neuhaus KL. Randomized comparison of percutaneous transluminal coronary angioplasty and medical therapy in stable survivors of acute myocardial infarction with single vessel disease: a study of the Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte. *Circulation* 2003;108(11):1324–1328.
  115. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, Dzavik V, Reynolds HR, Abramsky SJ, Forman S, Ruzyllo W, Maggioni AP, White H, Sadowski Z, Carvalho AC, Rankin JM, Renkin JP, Steg PG, Mascette AM, Sopko G, Pfisterer ME, Leor J, Fridrich V, Mark DB, Knatterud GL. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355(23):2395–2407.
  116. Nishigaki K, Yamazaki T, Kitabatake A, Yamaguchi T, Kanmatsuse K, Kodama I, Takekoshi N, Tomoike H, Hori M, Matsuzaki M, Takeshita A, Shimbo T, Fujiwara H. Percutaneous coronary intervention plus medical therapy reduces the incidence of acute coronary syndrome more effectively than initial medical therapy only among patients with low-risk coronary artery disease: a randomized, comparative, multicenter study. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1(5):469–479.
  117. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Guyatt GH. Percutaneous transluminal coronary angioplasty vs. medical treatment for non-acute coronary heart disease: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2000;321(7253):73–77.
  118. Katritsis DG, Ioannidis JP. Percutaneous coronary intervention vs. conservative therapy in nonacute coronary artery disease: a meta-analysis. *Circulation* 2005;111(22):2906–2912.
  119. Schomig A, Mehilli J, deWaha A, Seyfarth M, Pache J, Kastrati A. A meta-analysis of 17 randomized trials of a percutaneous coronary intervention-based strategy in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(11):894–904.
  120. Trikalinos TA, Alsheikh-Ali AA, Tatsioni A, Nallamothu BK, Kent DM. Percutaneous coronary interventions for non-acute coronary artery disease: a quantitative 20-year synopsis and a network meta-analysis. *Lancet* 2009;373(9667):911–918.
  121. Hannan EL, Samadashvili Z, Cozzens K, Walford G, Jacobs AK, Holmes DR Jr., Stamato NJ, Gold JP, Sharma S, Venditti FJ, Powell T, King SB 3rd. Comparative outcomes for patients who do and do not undergo percutaneous coronary intervention for stable coronary artery disease in New York. *Circulation* 2012;125(15):1870–1879.
  122. Shaw LJ, Weintraub WS, Maron DJ, Hartigan PM, Hachamovitch R, Min JK, Dada M, Mancini GB, Hayes SW, O'Rourke RA, Spertus JA, Kostuk W, Gosselin G, Chaitman BR, Knudtson M, Friedman J, Slomka P, Germano G, Bates ER, Teo KK, Boden WE, Berman DS. Baseline stress myocardial perfusion imaging results and outcomes in patients with stable ischemic heart disease randomized to optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2012;164(2):243–250.
  123. Stergiopoulos K, Brown DL. Initial coronary stent implantation with medical therapy vs. medical therapy alone for stable coronary artery disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012;172(4):312–319.
  124. Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schomig A, Pfisterer ME, Stone GW, Leon MB, de Lezo JS, Goy JJ, Park SJ, Sabate M, Suttrop MJ, Kelbaek H, Spaulding C, Menichelli M, Vermeersch P, Dirksen MT, Cervinka P, Petronio AS, Nordmann AJ, Diem P, Meier B, Zwahlen M, Reichenbach S, Trelle S, Windecker S, Juni P. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007;370(9591):937–948.
  125. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Attubato MJ, Feit F, Bhatt DL, Slater J. Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117 762 patient-years of follow-up from randomized trials. *Circulation* 2012;125(23):2873–2891.
  126. Dangas GD, SerruysPW, Kereiakes DJ, Hermiller J, Rizvi A, NewmanW, Sudhir K, Smith RS Jr., Cao S, Theodoropoulos K, Cutlip DE, Lansky AJ, Stone GW. Meta-analysis of everolimus-eluting vs. paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease: final 3-year results of the SPIRIT clinical trials program (Clinical Evaluation of the Xience V Everolimus Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients With De Novo Native Coronary Artery Lesions). *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6(9):914–922.
  127. Baber U, Mehran R, Sharma SK, Brar S, Yu J, Suh JW, Kim HS, Park

- SJ, Kastrati A, de Waha A, Krishnan P, Moreno P, Sweeny J, Kim MC, Suleman J, Pyo R, Wiley J, Kovacic J, Kini AS, Dangas GD. Impact of the everolimus-eluting stent on stent thrombosis: a meta-analysis of 13 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(15):1569–1577.
128. Stefanini GG, Byrne RA, Serruys PW, de Waha A, Meier B, Massberg S, Juni P, Schomig A, Windecker S, Kastrati A. Biodegradable polymer drug-eluting stents reduce the risk of stent thrombosis at 4 years in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a pooled analysis of individual patient data from the ISAR-TEST 3, ISAR-TEST 4, and LEADERS randomized trials. *Eur Heart J* 2012; 33(10):1214–1222.
129. Stefanini GG, Baber U, Windecker S, Morice MC, Sartori S, Leon MB, Stone GW, SerruysPW, WijnsW, Weisz G, Camenzind E, Steg PG, Smits PC, Kandzari D, Von Birgelen C, Galatiu S, Jeger RV, Kimura T, Mikhail G, Itchhaporia D, Mehta L, Ortega R, Kim HS, Valgimigli M, Kastrati A, Chieffo A, Mehran R. Safety and efficacy of drug-eluting stents in women: a patient-level pooled analysis of randomised trials. *Lancet* 2013;382(9908):1879–1888.
130. Stefanini GG, Kalesan B, Serruys PW, Heg D, Buszman P, Linke A, Ischinger T, Klauss V, Eberli F, Wijns W, Morice MC, Di Mario C, Corti R, Antoni D, Sohn HY, Eerdman P, van Es GA, Meier B, Windecker S, Juni P. Long-term clinical outcomes of biodegradable polymer biolimus-eluting stents vs. durable polymer sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease (LEADERS): 4 year follow-up of a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2011; 378(9807): 1940–1948.
131. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Stettler C, Sangiorgi D, D'Ascenzo F, Kimura T, Briguori C, Sabate M, Kim HS, De Waha A, Kedhi E, Smits PC, Kaiser C, Sardella G, Marullo A, Kirtane AJ, Leon MB, StoneGW. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Lancet* 2012;379(9824):1393–1402.
132. Bangalore S, Toklu B, Amoroso N, Fusaro M, Kumar S, Hannan EL, FaxonDP, Feit F. Bare metal stents, durable polymer drug eluting stents, and biodegradable polymer drug eluting stents for coronary artery disease: mixed treatment comparison meta-analysis. *BMJ* 2013;347:f6625.
133. Kaiser C, Galatiu S, Erne P, Eberli F, Alber H, Rickli H, Pedrazzini G, Hornig B, Bertel O, Bonetti P, De Servi S, Brunner-La Rocca HP, Ricard I, Pfisterer M. Drug-eluting vs. bare-metal stents in large coronary arteries. *N Engl J Med* 2010; 363(24):2310–2319.
134. Bittl JA, He Y, Jacobs AK, YancyCW, Normand SL. Bayesian methods affirm the use of percutaneous coronary intervention to improve survival in patients with unprotected left main coronary artery disease. *Circulation* 2013; 127(22):2177–2185.
135. Dzavik V, GhaliWA, Norris C, Mitchell LB, Koshal A, Saunders LD, Galbraith PD, HuiW, Faris P, Knudtson ML. Long-term survival in 11,661 patients withmultivessel coronary artery disease in the era of stenting: a report from the Alberta Provincial Project forOutcome Assessment in CoronaryHeart Disease(APPROACH)Investigators. *Am Heart J* 2001; 142(1): 119–126.
136. Smith PK, Califf RM, Tuttle RH, Shaw LK, Lee KL, DeLong ER, Lilly RE, SketchMHJr., Peterson ED, Jones RH. Selection of surgical or percutaneous coronary intervention provides differential longevity benefit. *Ann Thorac Surg* 2006;82(4):1420–1428; discussion 1428–1429.
137. Hannan EL, Wu C, Walford G, Culliford AT, Gold JP, Smith CR, Higgins RS, Carlson RE, Jones RH. Drug-eluting stents vs. coronary-artery bypass grafting in multivessel coronary disease. *N Engl J Med* 2008;358(4):331–341.
138. Caracciolo EA, Davis KB, Sopko G, Kaiser GC, Corley SD, Schaff H, Taylor HA, Chaitman BR. Comparison of surgical and medical group survival in patients with left main equivalent coronary artery disease. Long-term CASS experience. *Circulation* 1995;91(9):2335–2344.
139. Chaitman BR, Hardison RM, Adler D, Gebhart S, Grogan M, Ocampo S, Sopko G, Ramires JA, Schneider D, Frye RL, Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes Study G. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes randomized trial of different treatment strategies in type 2 diabetes mellitus with stable ischemic heart disease: impact of treatment strategy on cardiac mortality and myocardial infarction. *Circulation* 2009; 120(25):2529–2540.
140. Passamani E, Davis KB, Gillespie MJ, Killip T.A randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival of patients with a low ejection fraction. *N Engl J Med* 1985; 312(26):1665–1671.
141. Jones RH, Kesler K, Phillips HR 3rd, Mark DB, Smith PK, Nelson CL, Newman MF, Reves JG, AndersonRW, Califf RM. Long-term survival benefits of coronary artery bypass grafting and percutaneous transluminal angioplasty in patients with coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111(5):1013–1025.
142. BakerDW, Jones R, Hodges J, Massie BM, Konstam MA, Rose EA. Management of heart failure. III. The role of revascularization in the treatment of patients with moderate or severe left ventricular systolic dysfunction. *JAMA* 1994;272(19): 1528–1534.
143. Hachamovitch R, HayesSW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation* 2003; 107(23):2900–2907.
144. Davies RF, Goldberg AD, Forman S, Pepine CJ, Knatterud GL, Geller N, Sopko G, Pratt C, Deanfield J, Conti CR. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study two-year follow-up: outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy vs. revascularization. *Circulation* 1997;95(8):2037–2043.
145. Thomas S, Gokhale R, Boden WE, Devreux PJ. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing percutaneous coronary intervention with medical therapy in stable angina pectoris. *Can J Cardiol* 2013;29(4):472–482.
146. Coronary angioplasty vs. coronary artery bypass surgery: the Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA) trial. *Lancet* 1993;341(8845):573–580.
147. Hamm CW, Reimers J, Ischinger T, Rupprecht HJ, Berger J, Bleifeld W. A randomized study of coronary angioplasty compared with bypass surgery in patients with symptomatic multivessel coronary disease. German Angioplasty Bypass Surgery Investigation (GABI). *N Engl J Med* 1994;331(16):1037–1043.
148. King SB 3rd, Lembo NJ, Weintraub WS, Kosinski AS, Barnhart HX, Kutner MH, AlazrakiNP, Guyton RA, ZhaoXQ. A randomized trial comparing coronary angioplasty with coronary bypass surgery. Emory Angioplasty vs. Surgery Trial (EAST). *N Engl J Med* 1994;331(16):1044–1050.
149. First-year results of CABRI (Coronary Angioplasty vs. Bypass Revascularisation Investigation). CABRI Trial Participants. *Lancet* 1995;346(8984):1179–1184.
150. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. *N Engl J Med* 1996;335(4):217–225.
151. Morrison DA, Sethi G, Sacks J, Henderson W, Grover F, Sedlis S, Esposito R, Ramanathan K, Weiman D, Saucedo J, Antakli T, Paramesh V, Pett S, Vernon S, Birjiniuk V, Welt F, Krucoff M, Wolfe W, Lucke JC, Mediratta S, Booth D, Barbieri C, Lewis D, Angina With Extremely Serious Operative Mortality E. Percutaneous coronary intervention vs. 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(1):143–149.
152. Rodriguez A, Bernardi V, Navia J, Baldi J, Grinfeld L, Martinez J, Vogel D, Grinfeld R, Delacasa A, Garrido M, Oliveri R, Mele E, Palacios I, O'NeillW. Argentine Randomized Study: Coronary Angioplasty with Stenting vs. 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(1):51–58.
153. Serruys PW, Unger F, Sousa JE, Jatene A, Bonnier HJ, Schonberger JP, Buller N, Bonser R, van den Brand MJ, van Herwerden LA, MorelMA, van Hout BA. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med* 2001;344(15):1117–1124.

154. Coronary artery bypass surgery vs. percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients with multivessel coronary artery disease (the Stent or Surgery trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360(9338):965–970.
155. Eefting F, Nathoe H, van Dijk D, Jansen E, Lahpor J, Stella P, Suyker W, Diephuis J, Suryapranata H, Ernst S, Borst C, Buskens E, Grobbee D, de Jaegere P. Randomized comparison between stenting and off-pump bypass surgery in patients referred for angioplasty. *Circulation* 2003;108(23):2870–2876.
156. Thiele H, Oettel S, Jacobs S, Hambrecht R, Sick P, Gummert JF, Mohr FW, Schuler G, Falk V. Comparison of bare-metal stenting with minimally invasive bypass surgery for stenosis of the left anterior descending coronary artery: a 5-year follow-up. *Circulation* 2005;112(22):3445–3450.
157. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, Stahle E, Feldman TE, van den Brand M, Bass EJ, Van Dyck N, Leadley K, Dawkins KD, Mohr FW. Percutaneous coronary intervention vs. coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360(10): 961–972.
158. Boudriot E, Thiele H, Walther T, Liebetau C, Boeckstegers P, Pohl T, Reichart B, Mudra H, Beier F, Gansera B, Neumann FJ, Gick M, Zietak T, Desch S, Schuler G, Mohr FW. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with sirolimus-eluting stents vs. coronary artery bypass grafting in unprotected left main stem stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(5):538–545.
159. Park SJ, Kim YH, Park DW, Yun SC, Ahn JM, Song HG, Lee JY, Kim WJ, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, Park SW, Chung CH, Lee JW, Lim DS, Rha SW, Lee SG, Gwon HC, Kim HS, Chae IH, Jang Y, Jeong MH, Tahk SJ, Seung KB. Randomized trial of stents vs. bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med* 2011;364(18):1718–1727.
160. Kapoor JR, Gienger AL, Ardehali R, Varghese R, Perez MV, Sundaram V, McDonald KM, Owens DK, Hlatky MA, Bravata DM. Isolated disease of the proximal left anterior descending artery comparing the effectiveness of percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass surgery. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1(5):483–491.
161. Aziz O, Rao C, Panesar SS, Jones C, Morris S, Darzi A, Athanasiou T. Meta-analysis of minimally invasive internal thoracic artery bypass vs. percutaneous revascularisation for isolated lesions of the left anterior descending artery. *BMJ* 2007;334(7594): 617.
162. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Stewart RW, Goormastic M, Williams GW, Golding LA, Gill CC, Taylor PC, Sheldon WC et al. Influence of the internal-mammary-artery graft on 10-year survival and other cardiac events. *N Engl J Med* 1986;314(1):1–6.
163. Cameron A, Davis KB, Green GE, Myers WO, Pettinger M. Clinical implications of internal mammary artery bypass grafts: the Coronary Artery Surgery Study experience. *Circulation* 1988;77(4):815–819.
164. Lytle BW, Blackstone EH, Sabik JF, Houghtaling P, Loop FD, Cosgrove DM. The effect of bilateral internal thoracic artery grafting on survival during 20 postoperative years. *Ann Thorac Surg* 2004;78(6):2005–2012; discussion 2012–2014.
165. Kurlansky PA, Traad EA, Dorman MJ, Galbut DL, Zucker M, Ebra G. Thirty-year follow-up defines survival benefit for second internal mammary artery in propensity-matched groups. *Ann Thorac Surg* 2010;90(1):101–108.
166. Taggart DP, Kaul S, Boden WE, Ferguson TB Jr., Guyton RA, Mack MJ, Sergeant PT, Shemin RJ, Smith PK, Yusuf S. Revascularization for unprotected left main stem coronary artery stenosis: stenting or surgery. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(9):885–892.
167. Mehilli J, Kastrati A, Byrne RA, Bruskin O, Iijima R, Schulz S, Pache J, Seyfarth M, Massberg S, Laugwitz KL, Dirschinger J, Schomig A. Paclitaxel- vs. sirolimus-eluting stents for unprotected left main coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(19):1760–1768.
168. Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A, Mack MJ, Holmes DR, Torracca L, van Es GA, Leadley K, Dawkins KD, Mohr F. Outcomes in patients with de novo left main disease treated with either percutaneous coronary intervention using paclitaxel-eluting stents or coronary artery bypass graft treatment in the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) trial. *Circulation* 2010;121(24): 2645–2653.
169. Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A, Mack MJ, Holmes DR, Choi JW, Ruzyllo W, Religa G, Huang J, Roy K, Dawkins KD, Mohr F. Five-Year Outcomes in Patients with Left Main Disease Treated with Either Percutaneous Coronary Intervention or Coronary Artery Bypass Grafting in the SYNTAX Trial. *Circulation* 2014;129:2388–2394.
170. Capodanno D, Stone GW, Morice MC, Bass TA, Tamburino C. Percutaneous coronary intervention vs. coronary artery bypass graft surgery in left main coronary artery disease: a meta-analysis of randomized clinical data. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(14):1426–1432.
171. Buszman PE, Buszman PP, Kiesz RS, Bochenek A, Trela B, Konkolewska M, Wallace-Bradley D, Wilczynski M, Banasiewicz-Szkrobka I, Peszek-Przybyla E, Krol M, Kondys M, Milewski K, Wiernek S, Debinski M, Zurakowski A, Martin JL, Tendera M. Early and long-term results of unprotected left main coronary artery stenting: the LE MANS (Left Main Coronary Artery Stenting) registry. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(16):1500–1511.
172. Park DW, Kim YH, Yun SC, Lee JY, Kim WJ, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, Kim JJ, Choo SJ, Chung CH, Lee JW, Park SW, Park SJ. Long-term outcomes after stenting vs. coronary artery bypass grafting for unprotected left main coronary artery disease: 10-year results of bare-metal stents and 5-year results of drug-eluting stents from the ASAN-MAIN (ASAN Medical Center-Left MAIN Revascularization) Registry. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(17):1366–1375.
173. Sipahi I, Akay MH, Dagdelen S, Blitz A, Alhan C. Coronary Artery Bypass Grafting vs. Percutaneous Coronary Intervention and Long-term Mortality and Morbidity in Multivessel Disease: Meta-analysis of Randomized Clinical Trials of the Arterial Grafting and Stenting Era. *JAMA Intern Med* 2014;174(2):223–230.
174. Bravata DM, Gienger AL, McDonald KM, Sundaram V, Perez MV, Varghese R, Kapoor JR, Ardehali R, Owens DK, Hlatky MA. Systematic review: the comparative effectiveness of percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass graft surgery. *Ann Intern Med* 2007;147(10):703–716.
175. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, Yang M, Cohen DJ, Rosenberg Y, Solomon SD, Desai AS, Gersh BJ, Magnuson EA, Lansky A, Boineau R, Weinberger J, Ramanathan K, Sousa JE, Rankin J, Bhargava B, Buse J, Hueb W, Smith CR, Muratov V, Bansilal S, King S 3rd, Bertrand M, Fuster V, Investigators FT. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;367(25):2375–2384.
176. Head SJ, Davierwala PM, Serruys PW, Redwood SR, Colombo A, Mack MJ, Morice MC, Holmes DR, Feldman TE, Staehle E, Underwood P, Dawkins KD, Kappetein AP, Mohr FW. Coronary artery bypass grafting vs. percutaneous coronary intervention for patients with three-vessel disease: final five-year followup of the SYNTAX trial. *Eur Heart J*. Published online 21 May 2014; doi: 10.1093/eurheartj/ehu213.
177. Wu C, Camacho FT, Zhao S, Wechsler AS, Culliford AT, Lahey SJ, King SB 3rd, Walford G, Gold JP, Smith CR, Jordan D, Higgins RS, Hannan EL. Long-term mortality of coronary artery bypass graft surgery and stenting with drug-eluting stents. *Ann Thorac Surg* 2013;95(4):1297–1305.
178. Blazek S, Holzhey D, Jungert C, Borger MA, Fuernau G, Desch S, Eitel I, deWaha S, Lurz P, Schuler G, Mohr FW, Thiele H. Comparison of bare-metal stenting with minimally invasive bypass surgery for stenosis of the left anterior descending coronary artery: 10-year follow-up of a randomized trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6(1):20–26.
179. Thiele H, Neumann-Schiedewind P, Jacobs S, Boudriot E, Walther T, Mohr FW, Schuler G, Falk V. Randomized comparison of minimally invasive direct coronary artery bypass surgery vs. sirolimus-eluting stenting in isolated proximal left anterior descending coronary artery stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(25):2324–2331.
180. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D, Guidelines ESC/EF. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients

- presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32(23):2999–3054.
181. Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, Wallentin L, Boden WE, Spacek R, Widimsky P, McCullough PA, Hunt D, Braunwald E, Yusuf S. Routine vs. selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005;293(23):2908–2917.
  182. Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, Bhatt DL, Askari AT. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(7):1319–1325.
  183. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, de Winter RJ, Fox KA, Lagerqvist B, McCullough PA, Murphy SA, Spacek R, Swahn E, Wallentin L, Windhausen F, Sabatine MS. Early invasive vs. conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300(1):71–80.
  184. Fox KA, Clayton TC, Damman P, Pocock SJ, de Winter RJ, Tijssen JG, Lagerqvist B, Wallentin L. Long-term outcome of a routine vs. selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of individual patient data. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(22):2435–2445.
  185. Katritsis DG, Siontis GC, Kastrati A, van't Hof AW, Neumann FJ, Siontis KC, Ioannidis JP. Optimal timing of coronary angiography and potential intervention in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2011;32(1):32–40.
  186. Navarese EP, Gurbel PA, Andreotti F, Tantry U, Jeong YH, Kozinski M, Engstrom T, Di Pasquale G, Kochman W, Ardissino D, Kedhi E, Stone GW, Kubica J. Optimal timing of coronary invasive strategy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;158(4): 261–270.
  187. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand JP, Faxon DP, Afzal R, Chrolavicius S, Jolly SS, Widimsky P, Avezum A, Rupprecht HJ, Zhu J, Col J, Natarajan MK, Horsman C, Fox KA, Yusuf S, Investigators T. Early vs. delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;360(21): 2165–2175.
  188. Sorajja P, Gersh BJ, Cox DA, McLaughlin MG, Zimetbaum P, Costantini C, Stuckey T, Cheng JE, Mehran R, Lansky AJ, Grines CL, Stone GW. Impact of multivessel disease on reperfusion success and clinical outcomes in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28(14):1709–1716.
  189. Ben-Gal Y, Moses JW, Mehran R, Lansky AJ, Weisz G, Nikolsky E, Argenziano M, Williams MR, Colombo A, Aylward PE, Stone GW. Surgical vs. percutaneous revascularization for multivessel disease in patients with acute coronary syndromes: analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3(10):1059–1067.
  190. Palmerini T, Genereux P, Caixeta A, Cristea E, Lansky A, Mehran R, Dangas G, Lazar D, Sanchez R, Fahy M, Xu K, Stone GW. Prognostic value of the SYNTAX score in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(24):2389–2397.
  191. Brener SJ, Milford-Beland S, Roe MT, Bhatt DL, Weintraub WS, Brindis RG. Culprit-only or multivessel revascularization in patients with acute coronary syndromes: an American College of Cardiology National Cardiovascular Database Registry report. *Am Heart J* 2008;155(1):140–146.
  192. Hannan EL, Samadashvili Z, Walford G, Jacobs AK, Stamato NJ, Venditti FJ, Holmes DR Jr., Sharma S, King SB 3rd. Staged vs. one-time complete revascularization with percutaneous coronary intervention for multivessel coronary artery disease patients without ST-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv* 2013;6(1):12–20.
  193. Rosner GF, Kirtane AJ, Genereux P, Lansky AJ, Cristea E, Gersh BJ, Weisz G, Parise H, Fahy M, Mehran R, Stone GW. Impact of the presence and extent of incomplete angiographic revascularization after percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes: the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy (ACUITY) trial. *Circulation* 2012;125(21):2613–2620.
  194. Monteiro P. Impact of early coronary artery bypass graft in an unselected acute coronary syndrome patient population. *Circulation* 2006;114(1 Suppl):1467–1472.
  195. Parikh SV, de Lemos JA, Jessen ME, Brilakis ES, Ohman EM, Chen AY, Wang TY, Peterson ED, Roe MT, Holper EM. Timing of in-hospital coronary artery bypass graft surgery for non-ST-segment elevation myocardial infarction patients results from the National Cardiovascular Data Registry ACTION Registry-GWTG (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get With The Guidelines). *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3(4):419–427.
  196. Greenhalgh J, Hockenhull J, Rao N, Dundar Y, Dickson RC, Bagust A. Drug-eluting stents vs. bare metal stents for angina or acute coronary syndromes. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(5):CD004587.
  197. Amsterdam EA, Kirk JD, Diercks DB, Lewis WR, Turnipseed SD. Immediate exercise testing to evaluate low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(2):251–256.
  198. Nyman I, Wallentin L, Areskog M, Areskog NH, Swahn E. Risk stratification by early exercise testing after an episode of unstable coronary artery disease. The RISC Study Group. *Int J Cardiol* 1993;39(2):131–142.
  199. Kirtane AJ, Gupta A, Iyengar S, Moses JW, Leon MB, Applegate R, Brodie B, Hannan E, Harjai K, Jensen LO, Park SJ, Perry R, Racz M, Saia F, Tu JV, Waksman R, Lansky AJ, Mehran R, Stone GW. Safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents: comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies. *Circulation* 2009;119(25):3198–3206.
  200. Moses JW, Mehran R, Nikolsky E, Lasala JM, Corey W, Albin G, Hirsch C, Leon MB, Russell ME, Ellis SG, Stone GW. Outcomes with the paclitaxel-eluting stent in patients with acute coronary syndromes: analysis from the TAXUS-IV trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(8):1165–1171.
  201. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq C, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van't Hof A, Widimsky P, Zahger D. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33(20):2569–2619.
  202. Gershlick AH, Banning AP, Myat A, Verheugt FW, Gersh BJ. Reperfusion therapy for STEMI: is there still a role for thrombolysis in the era of primary percutaneous coronary intervention? *Lancet* 2013;382(9892):624–632.
  203. Miedema MD, Newell MC, Duval S, Garberich RF, Handran CB, Larson DM, Mulder S, Wang YL, Lips DL, Henry TD. Causes of delay and associated mortality in patients transferred with ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2011;124(15):1636–1644.
  204. Herrin J, Miller LE, Turkmani DF, Nsa W, Drye EE, Bernheim SM, Ling SM, Rapp MT, Han LF, Bratzler DW, Bradley EH, Nallamothu BK, Ting HH, Krumholz HM. National performance on door-in to door-out time among patients transferred for primary percutaneous coronary intervention. *Arch Intern Med* 2011;171(21): 1879–1886.
  205. Wang TY, Nallamothu BK, Krumholz HM, Li S, Roe MT, Jollis JG, Jacobs AK, Holmes DR, Peterson ED, Ting HH. Association of door-in to door-out time with reperfusion delays and outcomes among patients transferred for primary percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2011;305(24):2540–2547.
  206. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr., Chung MK, de Lemos JA, Ettinger SM, Fang JC, Fesmire FM, Franklin BA, Granger CB, Krumholz HM, Linderbaum JA, Morrow DA, Newby LK, Ornato JP, Ou N, Radford MJ, Tamis-Holland JE, Tommaso CL, Tracy CM, Woo YJ, Zhao DX, Anderson JL, Jacobs AK, Halperin JL, Albert NM, Brindis RG, Creager MA, DeMets D, Guyton RA, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Stevenson WG, Yancy CW. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;127(4):e362–e425.

207. Boersma E, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996; 348(9030):771–775.
208. Boersma E. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J* 2006;27(7):779–788.
209. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet* 2006;367(9510):579–588.
210. Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, Steg G, McFadden EP, Dubien PY, Cattan S, Boullenger E, Machecourt J, Lacroute JM, Cassagnes J, Dissait F, Touboul P. Primary angioplasty vs. prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet* 2002;360(9336):825–829.
211. Bonnefoy E, Steg PG, Boutitie F, Dubien PY, Lapostolle F, Roncalli J, Dissait F, Vanzetto G, Leizorowicz A, Kirkorian G, Mercier C, McFadden EP, Touboul P. Comparison of primary angioplasty and pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction (CAPTIM) trial: a 5-year follow-up. *Eur Heart J* 2009;30(13): 1598–1606.
212. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, Sawadsky BV, Cook DJ. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: A meta-analysis. *JAMA* 2000; 283(20):2686–2692.
213. Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, Lapostolle F, Dubien PY, Cristofini P, Leizorovicz A, Touboul P. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation* 2003;108(23):2851–2856.
214. Pinto DS, Frederick PD, Chakrabarti AK, Kirtane AJ, Ullman E, Dejam A, Miller DP, Henry TD, Gibson CM. Benefit of transferring ST-segment-elevation myocardial infarction patients for percutaneous coronary intervention compared with administration of onsite fibrinolytic declines as delays increase. *Circulation* 2011;124(23): 2512–2521.
215. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Lambert Y, Sulimov V, Rosell Ortiz F, Ostojic M, Welsh RC, Carvalho AC, Nanas J, Arntz HR, Halvorsen S, Huber K, Grajek S, Fresco C, Bluhmki E, Regelin A, Vandenberghe K, Bogaerts K, Van de Werf F. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013;368(15): 1379–1387.
216. Bates ER, Jacobs AK. Time to treatment in patients with STEMI. *N Engl J Med* 2013; 369(10):889–892.
217. Luepker RV, Raczynski JM, Osganian S, Goldberg RJ, Finnegan JR Jr., Hedges JR, Goff DC Jr., Eisenberg MS, Zapka JG, Feldman HA, Labarthe DR, McGovern PG, Cornell CE, Proschan MA, Simons-Morton DG. Effect of a community intervention on patient delay and emergency medical service use in acute coronary heart disease: The Rapid Early Action for Coronary Treatment (REACT) Trial. *JAMA* 2000;284(1):60–67.
218. Kristensen SD, Laut KG, Fajadet J, Kaifoszova Z, Kala P, Di Mario C, Wijns W, Clemmensen P, Agladze V, Antoniadis L, Alhabib KF, De Boer MJ, Claeys MJ, Deleanu D, Dudek D, Erglis A, Gilard M, Goktekin O, Guagliumi G, Gudnason T, Hansen KW, Huber K, James S, Janota T, Jennings S, Kajander O, Kanakakis J, Karamfiloff KK, Kedev S, Kornowski R, Ludman PF, Merkely B, Milicic D, Najafov R, Nicolini FA, Noc M, Ostojic M, Pereira H, Radovanovic D, Sabate M, Sobhy M, Sokolov M, Studencan M, Terzic I, Wahler S, Widimsky P. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction 2010/2011: current status in 37 ESC countries. *Eur Heart J* 2014;35:1957–1970.
219. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thyssen P, Abildgaard U, Pedersen F, Madsen JK, Grande P, Villadsen AB, Kruse LR, Haghfelt T, Lomholt P, Husted SE, Vigholt E, Kjaergaard HK, Mortensen LS. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349(8):733–742.
220. Dalby M, Bouzamondo A, Lechat P, Montalescot G. Transfer for primary angioplasty vs. immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Circulation* 2003;108(15):1809–1814.
221. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, Buller CE, Jacobs AK, Slater JN, Col J, McKinlay SM, Lejemtel TH. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med* 1999;341(9):625–634.
222. Mehilli J, Kastrati A, Schulz S, Frungel S, Nekolla SG, Moshage W, Dotzer F, Huber K, Pache J, Dirschinger J, Seyfarth M, Martinoff S, Schwaiger M, Schomig A. Abciximab in patients with acute ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention after clopidogrel loading: a randomized double-blind trial. *Circulation* 2009;119(14):1933–1940.
223. Busk M, Kaltoft A, Nielsen SS, Botcher M, Rehling M, Thuesen L, Botker HE, Lassen JF, Christiansen EH, Kruse LR, Andersen HR, Nielsen TT, Kristensen SD. Infarct size and myocardial salvage after primary angioplasty in patients presenting with symptoms for <12 h vs. 12–72 h. *Eur Heart J* 2009;30(11):1322–1330.
224. Schomig A, Mehilli J, Antoniucci D, Ndrepepa G, Markwardt C, Di Pede F, Nekolla SG, Schlotterbeck K, Schuhlen H, Pache J, Seyfarth M, Martinoff S, Benzer W, Schmitt C, Dirschinger J, Schwaiger M, Kastrati A. Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than 12 hours from symptom onset: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293(23): 2865–2872.
225. Kalla K, Christ G, Karnik R, Malzer R, Norman G, Prachar H, Schreiber W, Unger G, Glogar HD, Kaff A, Laggner AN, Maurer G, Mlczoch J, Slany J, Weber HS, Huber K. Implementation of guidelines improves the standard of care: the Viennese registry on reperfusion strategies in ST-elevation myocardial infarction (Vienna STEMI registry). *Circulation* 2006;113(20):2398–2405.
226. Henry TD, Sharkey SW, Burke MN, Chavez IJ, Graham KJ, Henry CR, Lips DL, Madison JD, Menssen KM, Mooney MR, Newell MC, Pedersen WR, Poulos AK, Traverse JH, Unger BT, Wang YL, Larson DM. A regional system to provide timely access to percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2007;116(7):721–728.
227. Nallamothu BK, Krumholz HM, Ko DT, LaBresh KA, Rathore S, Roe MT, Schwamm L. Development of systems of care for ST-elevation myocardial infarction patients: gaps, barriers, and implications. *Circulation* 2007;116(2):e68–e72.
228. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, de Belder M, Knot J, Aaberge L, Andrikopoulos G, Baz JA, Betriu A, Claeys M, Danchin N, Djambazov S, Erne P, Hartikainen J, Huber K, Kala P, Klinecva M, Kristensen SD, Ludman P, Ferre JM, Merkely B, Milicic D, Morais J, Noc M, Opolski G, Ostojic M, Radovanovic D, De Servi S, Stenestrand U, Studencan M, Tubaro M, Vasiljevic Z, Weidinger F, Witkowski A, Zeymer U. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J* 2010;31(8):943–957.
229. Knot J, Widimsky P, Wijns W, Stenestrand U, Kristensen SD, Van't Hof A, Weidinger F, Janzon M, Norgaard BL, Soerensen JT, van de Wetering H, Thygesen K, Bergsten PA, Digerfeldt C, Potgieter A, Tomer N, Fajadet J. How to set up an effective national primary angioplasty network: lessons learned from five European countries. *EuroIntervention* 2009;5(3):299, 301–309.
230. Bradley EH, Herrin J, Wang Y, Barton BA, Webster TR, Mattern JA, Roumanis SA, Curtis JP, Nallamothu BK, Magid DJ, McNamara RL, Parkosewich J, Loeb JM, Krumholz HM. Strategies for reducing the door-to-balloon time in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355(22):2308–2320.
231. Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, Murphy SA, Cohen DJ, Laham RJ, Cutlip DE, Bates ER, Frederick PD, Miller DP, Carrozza JP Jr., Antman EM, Cannon CP, Gibson CM. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation* 2006;114(19): 2019–2025.
232. Steg PG, Cambou JP, Goldstein P, Durand E, Sauval P, Kadri Z, Blanchard D, Lablanche JM, Gueret P, Cottin Y, Juliard JM, Hanaia G, Vaur L, Danchin N. Bypassing the emergency room reduces delays and mortality in ST elevation myocardial infarction: the USIC 2000 registry. *Heart* 2006;92(10):1378–1383.
233. Cavender MA, Milford-Beland S, Roe MT, Peterson ED, Weintraub

- WS, Rao SV. Prevalence, predictors, and in-hospital outcomes of non-infarct artery intervention during primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction (from the National Cardiovascular Data Registry). *Am J Cardiol* 2009;104(4):507–513.
234. Kornowski R, Mehran R, Dangas G, Nikolsky E, Assali A, Claessen BE, Gersh BJ, Wong SC, Witzենbichler B, Guagliumi G, Dudek D, Fahy M, Lansky AJ, Stone GW. Prognostic impact of staged vs. „one-time” multivessel percutaneous intervention in acute myocardial infarction: analysis from the HORIZONS-AMI (harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(7):704–711.
235. Politi L, Sgura F, Rossi R, Monopoli D, Guerri E, Leuzzi C, Bursi F, Sangiorgi GM, Modena MG. A randomised trial of target-vessel vs. multi-vessel revascularisation in ST-elevation myocardial infarction: major adverse cardiac events during longterm follow-up. *Heart* 2010;96(9):662–667.
236. Di Mario C, Mara S, Flavio A, Imad S, Antonio M, Anna P, Emanuela P, Stefano DS, Angelo R, Stefania C, Anna F, Carmelo C, Antonio C, Monzini N, Bonardi MA. Single vs. multivessel treatment during primary angioplasty: results of the multicentre randomised HEpacoat for cuLPrit or multivessel stenting for Acute Myocardial Infarction (HELP AMI) Study. *Int J Cardiovasc Intervent* 2004;6(3–4):128–133.
237. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, Niemela K, Xavier D, Widimsky P, Budaj A, Niemela M, Valentin V, Lewis BS, Avezum A, Steg PG, Rao SV, Gao P, Afzal R, Joyner CD, Chrolavicius S, Mehta SR. Radial vs. femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet* 2011;377(9775):1409–1420.
238. Romagnoli E, Biondi-Zoccai G, Sciahbasi A, Politi L, Rigattieri S, Pendenza G, Summaria F, Patrizi R, Borghi A, Di Russo C, Moretti C, Agostoni P, Loschiavo P, Lioy E, Sheiban I, Sangiorgi G. Radial vs. femoral randomized investigation in ST-segment elevation acute coronary syndrome: the RIFLE-STEACS (Radial Vs. Femoral Randomized Investigation in ST-Elevation Acute Coronary Syndrome) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(24):2481–2489.
239. Baklanov DV, Kaltenbach LA, Marso SP, Subherwal SS, Feldman DN, Garratt KN, Curtis JP, Messenger JC, Rao SV. The prevalence and outcomes of transradial percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: analysis from the National Cardiovascular Data Registry (2007 to 2011). *J Am Coll Cardiol* 2013;61(4):420–426.
240. Hamon M, Pristipino C, Di Mario C, Nolan J, Ludwig J, Tubaro M, Sabate M, Mauri-Ferre J, Huber K, Niemela K, Haude M, Wijns W, Dudek D, Fajadet J, Kiemeneij F. Consensus document on the radial approach in percutaneous cardiovascular interventions: position paper by the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions and Working Groups on Acute Cardiac Care\*\* and Thrombosis of the European Society of Cardiology. *EuroIntervention* 2013;8(11):1242–1251.
241. Nordmann AJ, Hengstler P, Harr T, Young J, Bucher HC. Clinical outcomes of primary stenting vs. balloon angioplasty in patients with myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004;116(4):253–262.
242. Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tchong JE, Griffin JJ, Guagliumi G, Stuckey T, Turco M, Carroll JD, Rutherford BD, Lansky AJ. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;346(13):957–966.
243. Stone GW, Witzենbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, Kornowski R, Hartmann F, Gersh BJ, Pocock SJ, Dangas G, Wong SC, Fahy M, Parise H, Mehran R. Heparin plus a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor vs. bivalirudin monotherapy and paclitaxel-eluting stents vs. bare-metal stents in acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): final 3-year results from a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377(9784):2193–2204.
244. Kalesan B, Pilgrim T, Heinemann K, Raber L, Stefanini GG, Valgimigli M, da Costa BR, Mach F, Luscher TF, Meier B, Windecker S, Juni P. Comparison of drug-eluting stents with bare metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33(8):977–987.
245. Nakazawa G, Finn AV, Vorpahl M, Ladich ER, Kolodgie FD, Virmani R. Coronary responses and differential mechanisms of late stent thrombosis attributed to first-generation sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(4):390–398.
246. Hofma SH, Brouwer J, Velders MA, van't Hof AW, Smits PC, Quere M, de Vries CJ, van Boven AJ. Second-generation everolimus-eluting stents vs. first-generation sirolimus-eluting stents in acute myocardial infarction. 1-year results of the randomized XAMI (XienceV Stent vs. Cypher Stent in Primary PCI for Acute Myocardial Infarction) trial. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(5):381–387.
247. Sabate M, Cequier A, Iniguez A, Serra A, Hernandez-Antolin R, Mainar V, Valgimigli M, Tsepili M, den Heijer P, Bethencourt A, Vazquez N, Gomez-Hospital JA, Baz JA, Martin-Yuste V, van Geuns RJ, Alfonso F, Bordes P, Tebaldi M, Masotti M, Silvestro A, Backx B, Brugaletta S, van Es GA, Serruys PW. Everolimus-eluting stent vs. bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (EXAMINATION): 1 year results of a randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380(9852):1482–1490.
248. Raber L, Kelbaek H, Ostojic M, Baumbach A, Heg D, Tuller D, von Birgelen C, Roffi M, Moschovitis A, Khattab AA, Wenaweser P, Bonvini R, Pedrazzini G, Kornowski R, Weber K, Trelle S, Luscher TF, Taniwaki M, Matter CM, Meier B, Juni P, Windecker S. Effect of biolimus-eluting stents with biodegradable polymer vs. bare-metal stents on cardiovascular events among patients with acute myocardial infarction: the COMFORTABLE AMI randomized trial. *JAMA* 2012;308(8):777–787.
249. Sabate M, Raber L, Heg D, Brugaletta S, Kelbaek H, Cequier A, Ostojic M, Iniguez A, Tuller D, Serra A, Baumbach A, von Birgelen C, Hernandez-Antolin R, Roffi M, Mainar V, Valgimigli M, Serruys PW, Juni P, Windecker S. Comparison of Newer- Generation Drug-Eluting With Bare-Metal Stents in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Pooled Analysis of the EXAMINATION (clinical Evaluation of the Xience-V stent in Acute Myocardial Infarction) and COMFORTABLE-AMI (Comparison of Biolimus Eluted From an Erodible Stent Coating With Bare Metal Stents in Acute ST-Elevation Myocardial Infarction) Trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7(1):55–63.
250. Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC, Diercks GF, Fokkema ML, de Smet BJ, van den Heuvel AF, Anthonio RL, Jessurun GA, Tan ES, Suurmeijer AJ, Zijlstra F. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *Lancet* 2008;371(9628):1915–1920.
251. Sardella G, Mancone M, Bucciarelli-Ducci C, Agati L, Scardala R, Carbone I, Francone M, Di Roma A, Benedetti G, Conti G, Fedele F. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention improves myocardial reperfusion and reduces infarct size: the EXPIRA (thrombectomy with export catheter in infarct-related artery during primary percutaneous coronary intervention) prospective, randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(4):309–315.
252. De Luca G, Dudek D, Sardella G, Marino P, Chevalier B, Zijlstra F. Adjunctive manual thrombectomy improves myocardial perfusion and mortality in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2008;29(24):3002–3010.
253. Costopoulos C, Gorog DA, Di Mario C, Kukreja N. Use of thrombectomy devices in primary percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013;163(3):229–241.
254. De Luca G, Navarese EP, Suryapranata H. A meta-analytic overview of thrombectomy during primary angioplasty. *Int J Cardiol* 2013;166(3):606–612.
255. Bavry AA, Kumbhani DJ, Bhatt DL. Role of adjunctive thrombectomy and embolic protection devices in acute myocardial infarction: a comprehensive meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2008;29(24):2989–3001.
256. Frobert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, Omerovic E, Gudnason T, Maeng M, Aasa M, Angeras O, Calais F, Danielewicz M, Erlinge D, Hellsten L, Jensen U, Johansson AC, Karegren A, Nilsson J, Robertsson

- L, Sandhall L, Sjogren I, Ostlund O, Harnek J, James SK. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013;369(17):1587–1597.
257. Ali A, Cox D, Dib N, Brodie B, Berman D, Gupta N, Browne K, Iwaoka R, Azrin M, Stapleton D, Setum C, Popma J. Rheolytic thrombectomy with percutaneous coronary intervention for infarct size reduction in acute myocardial infarction: 30-day results from a multicenter randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(2):244–252.
258. Migliorini A, Stabile A, Rodriguez AE, Gandolfo C, Rodriguez Granillo AM, Valenti R, Parodi G, Neumann FJ, Colombo A, Antoniucci D. Comparison of Angio- Jet rheolytic thrombectomy before direct infarct artery stenting with direct stenting alone in patients with acute myocardial infarction. The JETSTENT trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(16):1298–1306.
259. Stone GW, Webb J, Cox DA, Brodie BR, Qureshi M, Kalynych A, Turco M, Schultheiss HP, Dulas D, Rutherford BD, Antoniucci D, Krucoff MW, Gibbons RJ, Jones D, Lansky AJ, Mehran R. Distal microcirculatory protection during percutaneous coronary intervention in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293(9):1063–1072.
260. Botker HE, Kharbada R, Schmidt MR, Bottcher M, Kaltoft AK, Terkelsen CJ, Munk K, Andersen NH, Hansen TM, Trautner S, Lassen JF, Christiansen EH, Krusell LR, Kristensen SD, Thuesen L, Nielsen SS, Rehling M, Sorensen HT, Redington AN, Nielsen TT. Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet* 2010;375(9716):727–734.
261. Ibanez B, Macaya C, Sanchez-Brunete V, Pizarro G, Fernandez-Friera L, Mateos A, Fernandez-Ortiz A, Garcia-Ruiz JM, Garcia-Alvarez A, Iniguez A, Jimenez-Borreguero J, Lopez-Romero P, Fernandez-Jimenez R, Goicolea J, Ruiz-Mateos B, Bastante T, Arias M, Iglesias-Vazquez JA, Rodriguez MD, Escalera N, Acebal C, Cabrera JA, Valenciano J, Perez de Prado A, Fernandez-Campos MJ, Casado I, Garcia-Rubira JC, Garcia-Prieto J, Sanz-Rosa D, Cuellas C, Hernandez-Antolin R, Albarran A, Fernandez-Vazquez F, de la Torre-Hernandez JM, Pocock S, Sanz G, Fuster V. Effect of Early Metoprolol on Infarct Size in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: The Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction (METOCARD-CNIC) Trial. *Circulation* 2013;128(14):1495–1503.
262. vanWerkum JW, Heestermaas AA, Zomer AC, Kelder JC, Suttorp MJ, Rensing BJ, Koolen JJ, Brueren BR, Dambrink JH, Hautvast RW, Verheugt FW, ten Berg JM. Predictors of coronary stent thrombosis: the Dutch Stent Thrombosis Registry. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(16):1399–1409.
263. Stone GW, Abizaid A, Silber S, Dizon JM, Merkely B, Costa RA, Kornowski R, Wojdyla R, Maehara A, Dressler O, Brener SJ, Bar E, Dudek D. Prospective, Randomized, Multicenter Evaluation of a Polyethylene Terephthalate Micronet Mesh-Covered Stent (MGuard) in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: The MASTER Trial. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1975–1984.
264. Hannan EL, Samadashvili Z, Walford G, Holmes DR Jr., Jacobs AK, Stamato NJ, Venditti FJ, Sharma S, King SB 3rd. Culprit vessel percutaneous coronary intervention vs. multivessel and staged percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction patients with multivessel disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3(1):22–31.
265. Toma M, Buller CE, Westerhout CM, Fu Y, O'Neill WW, Holmes DR Jr., Hamm CW, Granger CB, Armstrong PW. Non-culprit coronary artery percutaneous coronary intervention during acute ST-segment elevation myocardial infarction: insights from the APEX-AMI trial. *Eur Heart J* 2010;31(14):1701–1707.
266. Vlaar PJ, Mahmoud KD, Holmes DR Jr., van Valkenhoef G, Hillege HL, van der Horst IC, Zijlstra F, de Smet BJ. Culprit vessel only vs. multivessel and staged percutaneous coronary intervention for multivessel disease in patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction: a pairwise and network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(7):692–703.
267. Wald DS, Morris JK, Wald NJ, Chase AJ, Edwards RJ, Hughes LO, Berry C, Oldroyd KG. Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013;369(12):1115–1123.
268. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Mariani A, Sabate M, Valgimigli M, Frati G, Kedhi E, Smits PC, Kaiser C, Genereux P, Galati S, Kirtane AJ, Stone GW. Clinical outcomes with drug-eluting and bare-metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(6):496–504.
269. Kastrati A, Dibra A, Spaulding C, Laarmann GJ, Menichelli M, Valgimigli M, Di Lorenzo E, Kaiser C, Tierala I, Mehilli J, Seyfarth M, Varenne O, Dirksen MT, Percoco G, Varricchio A, Pittl U, Syvanne M, Suttorp MJ, Violini R, Schomig A. Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. bare-metal stents in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28(22):2706–2713.
270. Karrowni W, Vyas A, Giacomino B, Schweizer M, Blevins A, Girotra S, Horwitz PA. Radial vs. femoral access for primary percutaneous interventions in ST-segment elevation myocardial infarction patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6(8):814–823.
271. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, van Boven AJ, Widimsky P, Janssens L, Andersen HR, Betriu A, Savonitto S, Adamus J, Peruga JZ, Kosmider M, Katz O, Neunteufl T, Jorgova J, Dorobantu M, Grinfeld L, Armstrong P, Brodie BR, Herrmann HC, Montalescot G, Neumann FJ, Effron MB, Barnathan ES, Topol EJ. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358(21):2205–2217.
272. Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, Ducas J, Heffernan M, Cohen EA, Morrison LJ, Langer A, Dzavik V, Mehta SR, Lazzam C, Schwartz B, Casanova A, Goodman SG. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;360(26):2705–2718.
273. Di Mario C, Dudek D, Piscione F, Mielecki W, Savonitto S, Murena E, Dimopoulos K, Manari A, Gaspardone A, Ochala A, Zmudka K, Bolognese L, Steg PG, Flather M. Immediate angioplasty vs. standard therapy with rescue angioplasty after thrombolysis in the Combined Abciximab Reteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction (CARESS-in-AMI): an open, prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2008;371(9612):559–568.
274. Bohmer E, Hoffmann P, Abdelnoor M, Arnesen H, Halvorsen S. Efficacy and safety of immediate angioplasty vs. ischemia-guided management after thrombolysis in acute myocardial infarction in areas with very long transfer distances: results of the NORDISTEMI (NORwegian study on District treatment of ST-elevation myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol* 2010;55(2):102–110.
275. Fernandez-Aviles F, Alonso JJ, Castro-Beiras A, Vazquez N, Blanco J, Alonso-Briales J, Lopez-Mesa J, Fernandez-Vazquez F, Calvo I, Martinez-Elbal L, San Roman JA, Ramos B. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis vs. ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364(9439):1045–1053.
276. Le May MR, Wells GA, Labinaz M, Davies RF, Turek M, Leddy D, Maloney J, McKibbin T, Quinn B, Beanlands RS, Glover C, Marquis JF, O'Brien ER, Williams WL, Higginson LA. Combined angioplasty and pharmacological intervention vs. thrombolysis alone in acute myocardial infarction (CAPITAL AMI study). *J Am Coll Cardiol* 2005;46(3):417–424.
277. Scheller B, Hennen B, Hammer B, Walle J, Hofer C, Hilpert V, Winter H, Nickenig G, Bohm M. Beneficial effects of immediate stenting after thrombolysis in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(4):634–641.
278. Borgia F, Goodman SG, Halvorsen S, Cantor WJ, Piscione F, Le May MR, Fernandez-Aviles F, Sanchez PL, Dimopoulos K, Scheller B, Armstrong PW, Di Mario C. Early routine percutaneous coronary intervention after fibrinolysis vs. standard therapy in ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2010;31(17):2156–2169.
279. Collet JP, Montalescot G, Le May M, Borentain M, Gershlick A. Percutaneous coronary intervention after fibrinolysis: a multiple meta-

- analyses approach according to the type of strategy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(7):1326–1335.
280. D'Souza SP, Mamas MA, Fraser DG, Fath-Ordoubadi F. Routine early coronary angioplasty vs. ischaemia-guided angioplasty after thrombolysis in acute ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2011;32(8):972–982.
  281. Desch S, Eitel I, Rahimi K, deWaha S, Schuler G, Thiele H. Timing of invasive treatment after fibrinolysis in ST elevation myocardial infarction—a meta-analysis of immediate or early routine vs. deferred or ischemia-guided randomised controlled trials. *Heart* 2010;96(21):1695–1702.
  282. Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, Hughes S, Abrams KR, Stevens SE, Uren NG, de Belder A, Davis J, Pitt M, Banning A, Baumbach A, Shiu MF, Schofield P, Dawkins KD, Henderson RA, Oldroyd KG, Wilcox R. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2005;353(26):2758–2768.
  283. Hochman JS, Sleeper LA, White HD, Dzavik V, Wong SC, Menon V, Webb JG, Steingart R, Picard MH, Menegus MA, Boland J, Sanborn T, Buller CE, Modur S, Forman R, Desvigne-Nickens P, Jacobs AK, Slater JN, Lejemtel TH. One-year survival following early revascularization for cardiogenic shock. *JAMA* 2001;285(2):190–192.
  284. Ellis SG, da Silva ER, Heyndrickx G, Talley JD, Cernigliaro C, Steg G, Spaulding C, Nobuyoshi M, Erbel R, Vassanelli C et al. Randomized comparison of rescue angioplasty with conservative management of patients with early failure of thrombolysis for acute anterior myocardial infarction. *Circulation* 1994;90(5):2280–2284.
  285. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, Bittl JA, Bridges CR, Byrne JG, Cigarroa JE, Disesa VJ, Hiratzka LF, Hutter AM Jr., Jessen ME, Keeley EC, Lahey SJ, Lange RA, London MJ, Mack MJ, Patel MR, Puskas JD, Sabik JF, Selnes O, Shahian DM, Trost JC, Winniford MD. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011;124(23):e652–e735.
  286. Weiss ES, Chang DD, Joyce DL, Nwakanma LU, Yuh DD. Optimal timing of coronary artery bypass after acute myocardial infarction: a review of California discharge data. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135(3):503–11, 511 e1–e3.
  287. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Kober L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Ronnevik PK, Rutten FH, Schwitler J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33(14):1787–1847.
  288. Velazquez EJ, Williams JB, Yow E, Shaw LK, Lee KL, Phillips HR, O'Connor CM, Smith PK, Jones RH. Long-term survival of patients with ischemic cardiomyopathy treated by coronary artery bypass grafting vs. medical therapy. *Ann Thorac Surg* 2012;93(2):523–530.
  289. Bonow RO, Maurer G, Lee KL, Holly TA, Binkley PF, Desvigne-Nickens P, Drozd J, Farsky PS, Feldman AM, Doenst T, Michler RE, Berman DS, Nicolau JC, Pellikka PA, Wrobel K, Alotti N, Asch FM, Favaloro LE, She L, Velazquez EJ, Jones RH, Panza JA, Investigators ST. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;364(17):1617–1625.
  290. Ling LF, Marwick TH, Flores DR, Jaber WA, Brunken RC, Cerqueira MD, Hachamovitch R. Identification of therapeutic benefit from revascularization in patients with left ventricular systolic dysfunction: inducible ischemia vs. hibernating myocardium. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6(3):363–372.
  291. Di Donato M, Castelvécchio S, Menicanti L. End-systolic volume following surgical ventricular reconstruction impacts survival in patients with ischaemic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2010;12(4):375–381.
  292. Jones RH, Velazquez EJ, Michler RE, Sopko G, Oh JK, O'Connor CM, Hill JA, Menicanti L, Sadowski Z, Desvigne-Nickens P, Rouleau JL, Lee KL. Coronary bypass surgery with or without surgical ventricular reconstruction. *N Engl J Med* 2009;360(17):1705–1717.
  293. Oh JK, Velazquez EJ, Menicanti L, Pohost GM, Bonow RO, Lin G, Hellkamp AS, Ferrazzi P, Vos S, Rao V, Berman D, Bochenek A, Cheriavsky A, Rogowski J, Rouleau JL, Lee KL, Investigators S. Influence of baseline left ventricular function on the clinical outcome of surgical ventricular reconstruction in patients with ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2013;34(1):39–47.
  294. Michler RE, Rouleau JL, Al-Khalidi HR, Bonow RO, Pellikka PA, Pohost GM, Holly TA, Oh JK, Dagenais F, Milano C, Wrobel K, Pirk J, Ali IS, Jones RH, Velazquez EJ, Lee KL, DiDonato M. Insights from the STICH trial: change in left ventricular size after coronary artery bypass grafting with and without surgical ventricular reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;146(5):1139–1145 e6.
  295. Dor V, Civaia F, Alexandrescu C, Sabatier M, Montiglio F. Favorable effects of left ventricular reconstruction in patients excluded from the Surgical Treatments for Ischemic Heart Failure (STICH) trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141(4):905–916, 916 e1–e4.
  296. Lindholm MG, Køber L, Boesgaard S, Torp-Pedersen C, Aldershvile J, Trandolapril Cardiac Evaluation study group. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction; prognostic impact of early and late shock development. *Eur Heart J* 2003;24(3):258–265.
  297. Katz JN, Stebbins AL, Alexander JH, Reynolds HR, Pieper KS, Ruzyllo W, Werdan K, Geppert A, Dzavik V, Van de Werf F, Hochman JS, Investigators T. Predictors of 30-day mortality in patients with refractory cardiogenic shock following acute myocardial infarction despite a patent infarct artery. *Am Heart J* 2009;158(4):680–687.
  298. Zeymer U, Vogt A, Zahn R, Weber MA, Tebbe U, Gottwik M, Bonzel T, Senges J, Neuhaus KL, Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische K. Predictors of in-hospital mortality in 1333 patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock treated with primary percutaneous coronary intervention (PCI); Results of the primary PCI registry of the Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte (ALKK). *Eur Heart J* 2004;25(4):322–328.
  299. Dzavik V, Sleeper LA, Cocke TP, Moscucci M, Saucedo J, Hosat S, Ji-ang X, Slater J, Lejemtel T, Hochman JS, Investigators S. Early revascularization is associated with improved survival in elderly patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: a report from the SHOCK Trial Registry. *Eur Heart J* 2003;24(9):828–837.
  300. Kantrowitz A, Tjonneland S, Freed PS, Phillips SJ, Butner AN, Sherman JL Jr. Initial clinical experience with intraaortic balloon pumping in cardiogenic shock. *JAMA* 1968;203(2):113–118.
  301. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, Richardt G, Henersdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Fuhrmann J, Bohm M, Ebel H, Schneider S, Schuler G, Werdan K, Investigators I-SIT. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med* 2012;367(14):1287–1296.
  302. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, deWaha A, Richardt G, Henersdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Lauer B, Bohm M, Ebel H, Schneider S, Werdan K, Schuler G. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet* 2013;382(9905):1638–1645.
  303. Burkhoff D, Cohen H, Brunckhorst C, O'Neill WW, TandemHeart Investigators Group. A randomized multicenter clinical study to evaluate the safety and efficacy of the TandemHeart percutaneous ventricular assist device vs. conventional therapy with intraaortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock. *Am Heart J* 2006;152(3):469 e1–e8.
  304. Kar B, Basra SS, Shah NR, Loyalka P. Percutaneous circulatory support in cardiogenic shock: interventional bridge to recovery. *Circulation* 2012;125(14):1809–1817.
  305. Thiele H, Sick P, Boudriot E, Diederich KW, Hambrecht R, Niebauer J, Schuler G. Randomized comparison of intra-aortic balloon support with a percutaneous left ventricular assist device in patients



- with revascularized acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Eur Heart J* 2005;26(13):1276–1283.
306. Seyfarth M, Sibbing D, Bauer I, Frohlich G, Bott-Flugel L, Byrne R, Dirschinger J, Kastrati A, Schomig A. A randomized clinical trial to evaluate the safety and efficacy of a percutaneous left ventricular assist device vs. intra-aortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock caused by myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(19):1584–1588.
307. Cheng JM, den Uil CA, Hoeks SE, van der Ent M, Jewbali LS, van Domburg RT, Serruys PW. Percutaneous left ventricular assist devices vs. intra-aortic balloon pump counterpulsation for treatment of cardiogenic shock: a meta-analysis of controlled trials. *Eur Heart J* 2009;30(17):2102–2108.
308. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA, Baldwin JT, Young JB. The Fourth INTERMACS Annual Report: 4,000 implants and counting. *J Heart Lung Transplant* 2012;31(2):117–126.
309. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA, Timothy Baldwin J, Young JB. Fifth INTERMACS annual report: risk factor analysis from more than 6,000 mechanical circulatory support patients. *J Heart Lung Transplant* 2013;32(2):141–156.
310. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson L, Miller M, Young JB. Longterm mechanical circulatory support (destination therapy): on track to compete with heart transplantation? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;144(3):584–603; discussion 597–598.
311. Cohn JN, Guiha NH, Broder MI, Limas CJ. Right ventricular infarction. Clinical and hemodynamic features. *Am J Cardiol* 1974;33(2):209–214.
312. Dell'Italia LJ, Starling MR, Crawford MH, Boros BL, Chaudhuri TK, O'Rourke RA. Right ventricular infarction: identification by hemodynamic measurements before after volume loading correlation with noninvasive techniques. *J Am Coll Cardiol* 1984;4(5):931–939.
313. Goldstein JA. Pathophysiology and management of right heart ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(5):841–853.
314. Goldstein JA, Barzilai B, Rosamond TL, Eisenberg PR, Jaffe AS. Determinants of hemodynamic compromise with severe right ventricular infarction. *Circulation* 1990;82(2):359–368.
315. Lorell B, Leinbach RC, Pohost GM, Gold HK, Dinsmore RE, Hutter AM Jr., Pastore JO, Desanctis RW. Right ventricular infarction. Clinical diagnosis and differentiation from cardiac tamponade and pericardial constriction. *Am J Cardiol* 1979;43(3):465–471.
316. Jacobs AK, Leopold JA, Bates E, Mendes LA, Sleeper LA, White H, Davidoff R, Boland J, Modur S, Forman R, Hochman JS. Cardiogenic shock caused by right ventricular infarction: a report from the SHOCK registry. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(8):1273–1279.
317. Hochman JS, Buller CE, Sleeper LA, Boland J, Dzavik V, Sanborn TA, Godfrey E, White HD, Lim J, Lejemtel T. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: etiologies, management and outcome: a report from the SHOCK Trial Registry. Should we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock? *J Am Coll Cardiol* 2000;36(3 Suppl A):1063–1070.
318. Brodie BR, Stuckey TD, Hansen C, Bradshaw BH, Downey WE, Pulsipher MW. Comparison of late survival in patients with cardiogenic shock due to right ventricular infarction vs. left ventricular pump failure following primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2007;99(4):431–435.
319. Zeymer U, Neuhaus KL, Wegscheider K, Tebbe U, Molhoek P, Schroder R. Effects of thrombolytic therapy in acute inferior myocardial infarction with or without right ventricular involvement. HIT-4 Trial Group. Hirudin for Improvement of Thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 1998;32(4):876–881.
320. 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(22):1615–1622.
321. Kinn JW, O'Neill WW, Benzuly KH, Jones DE, Grines CL. Primary angioplasty reduces risk of myocardial rupture compared to thrombolysis for acute myocardial infarction. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1997;42(2):151–157.
322. Moreno R, Lopez-Sendon J, Garcia E, Perez de Isla L, Lopez de Sa E, Ortega A, Moreno M, Rubio R, Soriano J, Abeytua M, Garcia-Fernandez MA. Primary angioplasty reduces the risk of left ventricular free wall rupture compared with thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(4):598–603.
323. Menon V, Webb JG, Hillis LD, Sleeper LA, Abboud R, Dzavik V, Slater JN, Forman R, Monrad ES, Talley JD, Hochman JS. Outcome and profile of ventricular septal rupture with cardiogenic shock after myocardial infarction: a report from the SHOCK Trial Registry. Should we emergently revascularize Occluded Coronaries in cardiogenic shock? *J Am Coll Cardiol* 2000;36(3 Suppl A):1110–1116.
324. Thiele H, Kaulfersch C, Daehner I, Schoenauer M, Eitel I, Borger M, Schuler G. Immediate primary transcatheter closure of postinfarction ventricular septal defects. *Eur Heart J* 2009;30(1):81–88.
325. Zhu XY, Qin YW, Han YL, Zhang DZ, Wang P, Liu YF, Xu YW, Jing QM, Xu K, Gersh BJ, Wang XZ. Long-term efficacy of transcatheter closure of ventricular septal defect in combination with percutaneous coronary intervention in patients with ventricular septal defect complicating acute myocardial infarction: a multicentre study. *EuroIntervention* 2013;8(11):1270–1276.
326. Assenza GE, McElhinney DB, Valente AM, Pearson DD, Volpe M, Martucci G, Landzberg MJ, Lock JE. Transcatheter closure of post-myocardial infarction ventricular septal rupture. *Circ Cardiovasc Interv* 2013;6(1):59–67.
327. Slater J, Brown RJ, Antonelli TA, Menon V, Boland J, Col J, Dzavik V, Greenberg M, Menegus M, Connery C, Hochman JS. Cardiogenic shock due to cardiac free-wall rupture or tamponade after acute myocardial infarction: a report from the SHOCK Trial Registry. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock? *J Am Coll Cardiol* 2000;36(3 Suppl A):1117–1122.
328. Lopez-Sendon J, Gonzalez A, Lopez de Sa E, Coma-Canella I, Roldan I, Dominguez F, Maqueda I, Martin Jadraque L. Diagnosis of subacute ventricular wall rupture after acute myocardial infarction: sensitivity and specificity of clinical, hemodynamic and echocardiographic criteria. *J Am Coll Cardiol* 1992;19(6):1145–1153.
329. Menon V, Hochman JS, Stebbins A, Pfisterer M, Col J, Anderson RD, Hasdai D, Holmes DR, Bates ER, Topol EJ, Califf RM, Ohman EM. Lack of progress in cardiogenic shock: lessons from the GUSTO trials. *Eur Heart J* 2000;21(23):1928–1936.
330. Chevalier P, Burri H, Fahrat F, Cucherat M, Jegaden O, Obadia JF, Kirkorian G, Touboul P. Perioperative outcome and long-term survival of surgery for acute postinfarction mitral regurgitation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26(2):330–335.
331. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Dzavik V, Buller CE, Aylward P, Col J, White HD, Investigators S. Early revascularization and long-term survival in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *JAMA* 2006;295(21):2511–2515.
332. Sjauw KD, Engstrom AE, Vis MM, van der Schaaf RJ, Baan J Jr., Koch KT, de Winter RJ, Piek JJ, Tijssen JG, Henriques JPA. Systematic review and meta-analysis of intra-aortic balloon pump therapy in ST-elevation myocardial infarction: should we change the guidelines? *Eur Heart J* 2009;30(4):459–468.
333. Buerke M, Prondzinsky R, Lemm H, Dietz S, Buerke U, Ebel H, Bushnaq H, Silber RE, Werdan K. Intra-aortic balloon counterpulsation in the treatment of infarction-related cardiogenic shock: review of the current evidence. *Artif Organs* 2012;36(6):505–511.
334. Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, Orchard TJ, Chaitman BR, Genuth SM, Goldberg SH, Hlatky MA, Jones TL, Molitch ME, Nestor RW, Sako EY, Sobel BE. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360(24):2503–2515.
335. Shaw LJ, Cerqueira MD, Brooks MM, Althouse AD, Sansing VV, Beller GA, Pop-Busui R, Taillefer R, Chaitman BR, Gibbons RJ, Heo J, Iskandrian AE. Impact of left ventricular function and the extent of ischemia and scar by stress myocardial perfusion imaging on prognosis and therapeutic risk reduction in diabetic patients with coronary artery disease: results from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial. *Journal of Nuclear Cardiology*

- 2012; 19(4):658–669.
336. Brooks MM, Chaitman BR, Nesto RW, Hardison RM, Feit F, Gersh BJ, Krone RJ, Sako EY, Rogers WJ, Garber AJ, King SB 3rd, Davidson CJ, Ikeno F, Frye RL. Clinical, angiographic risk stratification differential impact on treatment outcomes in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial. *Circulation* 2012; 126(17):2115–2124.
  337. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, Goodman SG, Corbalan R, Purdy DA, Murphy SA, McCabe CH, Antman EM, Investigators T-T. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation* 2008; 118(16): 1626–1636.
  338. O'Donoghue ML, Vaidya A, Afsal R, Alfredsson J, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, de Winter RJ, Fox KA, Lagerqvist B, McCullough PA, Murphy SA, Spacek R, Swahn E, Windhausen F, Sabatine MS. An invasive or conservative strategy in patients with diabetes mellitus and non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(2):106–111.
  339. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D, Piegas L, Calvin J, Keltai M, Budaj A. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation* 2000; 102(9):1014–1019.
  340. Mehta SR, Granger CB, Eikelboom JW, Bassand JP, Wallentin L, Faxon DP, Peters RJ, Budaj A, Afzal R, Chrolavicius S, Fox KA, Yusuf S. Efficacy and safety of fondaparinux vs. enoxaparin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: results from the OASIS-5 trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(18):1742–1751.
  341. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA, Freij A, Thorsen M. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361(11):1045–1057.
  342. Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E, Wallentin L, Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease (FRISC-II) Investigators. I. 5-year outcomes in the FRISC-II randomized trial of an invasive vs. a non-invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: a follow-up study. *Lancet* 2006; 368(9540):998–1004.
  343. Damman P, Hirsch A, Windhausen F, Tijssen JG, de Winter RJ. 5-year clinical outcomes in the ICTUS (Invasive vs. Conservative Treatment in Unstable coronary Syndromes) trial a randomized comparison of an early invasive vs. selective invasive management in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(9):858–864.
  344. Abdallah MS, Wang K, Magnuson EA, Spertus JA, Farkouh ME, Fuster V, Cohen DJ, Investigators FT. Quality of life after PCI vs. CABG among patients with diabetes and multivessel coronary artery disease: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310(15): 1581–1590.
  345. Serruys PW, Farooq V. Revascularization strategies in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2013; 368(15):1454–1455.
  346. Kappetein AP, Head SJ, Morice MC, Banning AP, Serruys PW, Mohr FW, Dawkins KD, Mack MJ, Investigators S. Treatment of complex coronary artery disease in patients with diabetes: 5-year results comparing outcomes of bypass surgery and percutaneous coronary intervention in the SYNTAX trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013; 43(5):1006–1013.
  347. Kapur A, Hall RJ, Malik IS, Qureshi AC, Butts J, de Belder M, Baumbach A, Angelini G, de Belder A, Oldroyd KG, Flather M, Roughton M, Nihoyannopoulos P, Bagger JP, Morgan K, Beatt KJ. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients. 1-year results of the CAR-Dia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(5):432–440.
  348. Kamalesh M, Sharp TG, Tang XC, Shunk K, Ward HB, Walsh J, King S 3rd, Colling C, Moritz T, Stroupe K, Reda D. Percutaneous coronary intervention vs. coronary bypass surgery in United States veterans with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(8):808–816.
  349. Verma S, Farkouh ME, Yanagawa B, Fitchett DH, Ahsan MR, Ruel M, Sud S, Gupta M, Singh S, Gupta N, Cheema AN, Leiter LA, Fedak PW, Teoh H, Latter DA, Fuster V, Friedrich JO. Comparison of coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary interventions in patients with diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes & Endocrinology* 2013; 1(4):317–328.
  350. Hakeem A, Garg N, Bhatti S, Rajpurohit N, Ahmed Z, Uretsky BF. Effectiveness of percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents compared with bypass surgery in diabetics with multivessel coronary disease: comprehensive systematic review and meta-analysis of randomized clinical data. *J Am Heart Assoc* 2013; 2(4):e000354.
  351. Stettler C, Allemann S, Wandel S, Kastrati A, Morice MC, Schomig A, Pfisterer ME, Stone GW, Leon MB, de Lezo JS, Goy JJ, Park SJ, Sabate M, Suttorp MJ, Kelbaek H, Spaulding C, Menichelli M, Vermeersch P, Dirksen MT, Cervinka P, De Carlo M, Erglis A, Chechi T, Ortolani P, Schlij MJ, Diem P, Meier B, Windecker S, Juni P. Drug eluting and bare metal stents in people with and without diabetes: collaborative network meta-analysis. *BMJ* 2008; 337:a1331.
  352. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Kirtane AJ, Byrne RA, Williams DO, Slater J, Cutlip DE, Feit F. Outcomes with various drug eluting or bare metal stents in patients with diabetes mellitus: mixed treatment comparison analysis of 22,844 patient years of follow-up from randomised trials. *BMJ* 2012; 345:e5170.
  353. Taggart DP, Altman DG, Gray AM, Lees B, Nugara F, Yu LM, Campbell H, Flather M. Randomized trial to compare bilateral vs. single internal mammary coronary artery bypass grafting: 1-year results of the Arterial Revascularisation Trial (ART). *Eur Heart J* 2010; 31(20):2470–2481.
  354. Puskas JD, Sadiq A, Vassiliades TA, Kilgo PD, Lattouf OM. Bilateral internal thoracic artery grafting is associated with significantly improved long-term survival, even among diabetic patients. *Annals of Thoracic Surgery* 2012; 94(3):710–715; discussion 715–716.
  355. Locker C, Schaff HV, Dearani JA, Joyce LD, Park SJ, Burkhardt HM, Suri RM, Greason KL, Stulak JM, Li Z, Daly RC. Multiple arterial grafts improve late survival of patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: analysis of 8622 patients with multivessel disease. *Circulation* 2012; 126(9):1023–1030.
  356. Schwann TA, Al-Shaar L, Engoren M, Habib RH. Late effects of radial artery vs. saphenous vein grafting for multivessel coronary bypass surgery in diabetics: a propensity-matched analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013; 44(4):701–710.
  357. Giugliano RP, White JA, Bode C, Armstrong PW, Montalescot G, Lewis BS, van 't Hof A, Berdan LG, Lee KL, Strony JT, Hildemann S, Veltri E, Van de Werf F, Braunwald E, Harrington RA, Califf RM, Newby LK, Investigators EA. Early vs. delayed, provisional eptifibatid in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 360(21):2176–2190.
  358. Mellbin LG, Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L. The impact of glucose lowering treatment on long-term prognosis in patients with type 2 diabetes and myocardial infarction: a report from the DIGAMI 2 trial. *Eur Heart J* 2008; 29(2): 166–176.
  359. Zeller M, Danchin N, Simon D, Vahanian A, Lorgis L, Cottin Y, Berland J, Gueret P, Wyart P, Deturck R, Tabone X, Machecourt J, Leclercq F, Drouet E, Mulak G, Bataille V, Cambou JP, Ferrieres J, Simon T. Impact of type of preadmission sulfonylureas on mortality and cardiovascular outcomes in diabetic patients with acute myocardial infarction. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010; 95(11):4993–5002.
  360. Takagi T, Okura H, Kobayashi Y, Kataoka T, Taguchi H, Toda I, Tamita K, Yamamuro A, Sakanoue Y, Ito A, Yanagi S, Shimeno K, Waseda K, Yamasaki M, Fitzgerald PJ, Ikeno F, Honda Y, Yoshiyama M, Yoshikawa J. A prospective, multicenter, randomized trial to assess efficacy of pioglitazone on in-stent neointimal suppression in type 2 diabetes: PO-PPS (Prevention of In-Stent Neointimal Proliferation by Pioglitazone Study). *JACC Cardiovascular Interventions* 2009; 2(6): 524–531.
  361. Bhamidipati CM, LaPar DJ, Stukenborg GJ, Morrison CC, Kern JA,

- Kron IL, Ailawadi G. Superiority of moderate control of hyperglycemia to tight control in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141(2):543–551.
362. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederich R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenzon O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369(14):1317–1326.
363. Timmer JR, Ottervanger JP, de Boer MJ, Boersma E, Grines CL, Westerhout CM, Simes RJ, Granger CB, Zijlstra F, Primary Coronary Angioplasty vs. Thrombolysis-2 Trialists Collaborators G. Primary percutaneous coronary intervention compared with fibrinolysis for myocardial infarction in diabetes mellitus: results from the Primary Coronary Angioplasty vs. Thrombolysis-2 trial. *Arch Intern Med* 2007;167(13):1353–1359.
364. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, Neumann FJ, Robertson DH, DeLucca PT, DiBattiste PM, Gibson CM, Braunwald E, Investigators TTIIMI. 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(25):1879–1887.
365. Roffi M, Topol EJ. Percutaneous coronary intervention in diabetic patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2004;25(3):190–198.
366. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmentin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2000;343(16):1139–1147.
367. Lima EG, Hueb W, Garcia RM, Pereira AC, Soares PR, Favarato D, Garzillo CL, D'Oliveira Vieira R, Rezende PC, Takiuti M, Girardi P, Hueb AC, Ramires JA, Kalil Filho R. Impact of diabetes on 10-year outcomes of patients with multivessel coronary artery disease in the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study II (MASS II) trial. *Am Heart J* 2013;166(2):250–257.
368. Dorman MJ, Kurlansky PA, Traad EA, Galbut DL, Zucker M, Ebra G. Bilateral internal mammary artery grafting enhances survival in diabetic patients: a 30-year followup of propensity score-matched cohorts. *Circulation* 2012;126(25):2935–2942.
369. Chertow GM, Normand SL, McNeil BJ. „Renalism”: inappropriately low rates of coronary angiography in elderly individuals with renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(9):2462–2468.
370. Charytan D, Mauri L, Agarwal A, Servoss S, Scirica B, Kuntz RE. The use of invasive cardiac procedures after acute myocardial infarction in long-term dialysis patients. *Am Heart J* 2006;152(3):558–564.
371. Szummer K, Lundman P, Jacobson SH, Schon S, Lindback J, Stenstrand U, Wallentin L, Jernberg T. Influence of renal function on the effects of early revascularization in non-ST-elevation myocardial infarction: data from the Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART). *Circulation* 2009;120(10):851–858.
372. Hemmelgarn BR, Southern D, Culleton BF, Mitchell LB, Knudtson ML, Ghali WA. Survival after coronary revascularization among patients with kidney disease. *Circulation* 2004;110(14):1890–1895.
373. Reddan DN, Szczech LA, Tuttle RH, Shaw LK, Jones RH, Schwab SJ, Smith MS, Califf RM, Mark DB, Owen WF Jr. Chronic kidney disease, mortality, and treatment strategies among patients with clinically significant coronary artery disease. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(9):2373–2380.
374. Huang HD, Alam M, Hamzeh I, Virani S, Deswal A, Aguilar D, Rogers P, Kougias P, Birnbaum Y, Paniagua D, Kar B, Ballantyne C, Bozkurt B, Jneid H. Patients with severe chronic kidney disease benefit from early revascularization after acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 2013;168(4):3741–3746.
375. Tsai TT, Messenger JC, Brennan JM, Patel UD, Dai D, Piana RN, Anstrom KJ, Eisenstein EL, Dokholyan RS, Peterson ED, Douglas PS. Safety and efficacy of drug-eluting stents in older patients with chronic kidney disease: a report from the linked CathPCI Registry-CMS claims database. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(18):1859–1869.
376. Shenoy C, Boura J, Orshaw P, Harjai KJ. Drug-eluting stents in patients with chronic kidney disease: a prospective registry study. *PLoS One* 2010;5(11):e15070.
377. Ashrith G, Lee VV, Elayda MA, Reul RM, Wilson JM. Short- and long-term outcomes of coronary artery bypass grafting or drug-eluting stent implantation for multivessel coronary artery disease in patients with chronic kidney disease. *Am J Cardiol* 2010;106(3):348–353.
378. Charytan DM, Li S, Liu J, Herzog CA. Risks of death and end-stage renal disease after surgical compared with percutaneous coronary revascularization in elderly patients with chronic kidney disease. *Circulation* 2012;126(11 Suppl 1):S164–9.
379. Ix JH, Mercado N, Shlipak MG, Lemos PA, Boersma E, Lindeboom V, O'Neill WW, Wijns W, Serruys PV. Association of chronic kidney disease with clinical outcomes after coronary revascularization: the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS). *Am Heart J* 2005;149(3):512–519.
380. Chawla LS, Zhao Y, Lough FC, Schroeder E, Seneff MG, Brennan JM. Off-pump vs. on-pump coronary artery bypass grafting outcomes stratified by preoperative renal function. *J Am Soc Nephrol* 2012;23(8):1389–1397.
381. Charytan DM, Yang SS, McGurk S, Rawn J. Long and short-term outcomes following coronary artery bypass grafting in patients with and without chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(11):3654–3663.
382. Chang TI, Shilane D, Kazi DS, Montez-Rath ME, Hlatky MA, Winkelmayer WC. Multivessel coronary artery bypass grafting vs. percutaneous coronary intervention in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2012;23(12):2042–2049.
383. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Long-term outcome of renal transplant recipients in the United States after coronary revascularization procedures. *Circulation* 2004;109(23):2866–2871.
384. Brar SS, Shen AY, Jorgensen MB, Kotlewski A, Aharonian VJ, Desai N, Ree M, Shah AI, Burchette RJ. Sodium bicarbonate vs. sodium chloride for the prevention of contrast medium-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized trial. *JAMA* 2008;300(9):1038–1046.
385. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, Holleman JH, Roush TS, Kowalchuk GJ, Bersin RM, Van Moore A, Simonton CA 3rd, Rittase RA, Norton HJ, Kennedy TP. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291(19):2328–2334.
386. Li Y, Liu Y, Fu L, Mei C, Dai B. Efficacy of short-term high-dose statin in preventing contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. *PLoS One* 2012;7(4):e34450.
387. Sadat U, Usman A, Gillard JH, Boyle JR. Does ascorbic acid protect against contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing coronary angiography: a systematic review with meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(23):2167–2175.
388. Marenzi G, Assanelli E, Campodonico J, Lauri G, Marana I, DeMetrio M, Moltrasio M, Grazi M, Rubino M, Veglia F, Fabbicocchi F, Bartorelli AL. Contrast volume during primary percutaneous coronary intervention and subsequent contrast-induced nephropathy and mortality. *Ann Intern Med* 2009;150(3):170–177.
389. Laskey WK, Jenkins C, Selzer F, Marroquin OC, Wilensky RL, Glaser R, Cohen HA, Holmes DR Jr. Volume-to-creatinine clearance ratio: a pharmacokinetically based risk factor for prediction of early creatinine increase after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(7):584–590.
390. Fox CS, Muntner P, Chen AY, Alexander KP, Roe MT, Cannon CP, Saucedo JF, Kontos MC, Wiviott SD. Use of evidence-based therapies in short-term outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with chronic kidney disease: a report from the National Cardiovascular Data Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network registry. *Circulation* 2010;121(3):357–365.
391. Yan LQ, Guo LJ, Zhang FC, Gao W. The relationship between kidney function and angiographically-derived SYNTAX score. *Can J Cardiol* 2011;27(6):768–772.

392. Zheng H, Xue S, Lian F, Huang RT, Hu ZL, Wang YY. Meta-analysis of clinical studies comparing coronary artery bypass grafting with percutaneous coronary intervention in patients with end-stage renal disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;43(3): 459–467.
393. Del Duca D, Iqbal S, Rahme E, Goldberg P, de Varennes B. Renal failure after cardiac surgery: timing of cardiac catheterization and other perioperative risk factors. *Ann Thorac Surg* 2007;84(4):1264–1271.
394. Ranucci M, Ballotta A, Kunkl A, De Benedetti D, Kandil H, Conti D, Mollicelli N, Bossone E, Mehta RH. Influence of the timing of cardiac catheterization and the amount of contrast media on acute renal failure after cardiac surgery. *Am J Cardiol* 2008;101(8):1112–1118.
395. Medalion B, Cohen H, Assali A, Vaknin Assa H, Farkash A, Snir E, Sharoni E, Biderman P, Milo G, Battler A, Kornowski R, Porat E. The effect of cardiac angiography timing, contrast media dose, and preoperative renal function on acute renal failure after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139(6): 1539–1544.
396. Sajja LR, Mannam G, Chakravarthi RM, Sompalli S, Naidu SK, Somaraju B, Penumatsa RR. Coronary artery bypass grafting with or without cardiopulmonary bypass in patients with preoperative non-dialysis dependent renal insufficiency: a randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133(2):378–388.
397. Maioli M, Toso A, Leoncini M, Micheletti C, Bellandi F. Effects of hydration in contrast-induced acute kidney injury after primary angioplasty: a randomized, controlled trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2011;4(5):456–462.
398. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003;348(6): 491–499.
399. Jo SH, Youn TJ, Koo BK, Park JS, Kang HJ, Cho YS, Chung WY, Joo GW, Chae IH, Choi DJ, Oh BH, Lee MM, Park YB, Kim HS. Renal toxicity evaluation and comparison between visipaque (iodixanol) and hexabrix (ioxaglate) in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography: the RECOVER study: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(5):924–930.
400. Solomon RJ, Natarajan MK, Doucet S, Sharma SK, Staniloae CS, Katholi RE, Gelormini JL, Labinaz M, Moreyra AE. Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients (CARE) study: a randomized double-blind trial of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Circulation* 2007;115(25): 3189–3196.
401. Leoncini M, Toso A, Maioli M, Tropeano F, Villani S, Bellandi F. Early high-dose rosuvastatin for Contrast-Induced Nephropathy Prevention in Acute Coronary Syndrome. Results from Protective effect of Rosuvastatin and Antiplatelet Therapy On contrast-induced acute kidney injury and myocardial damage in patients with Acute Coronary Syndrome (PRATO-ACS Study). *J Am Coll Cardiol* 2014;63(1): 71–79.
402. McCullough PA, Bertrand ME, Brinker JA, Stacul F. A meta-analysis of the renal safety of isosmolar iodixanol compared with low-osmolar contrast media. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(4):692–699.
403. Briguori C, Visconti G, Focaccio A, Airoidi F, Valgimigli M, Sangiorgi GM, Golia B, Ricciardelli B, Condorelli G. Renal Insufficiency After Contrast Media Administration Trial II (REMEDIAL II): RenalGuard System in high-risk patients for contrast-induced acute kidney injury. *Circulation* 2011;124(11):1260–1269.
404. Marenzi G, Ferrari C, Marana I, Assanelli E, De Metrio M, Teruzzi G, Veglia F, Fabbiochi F, Montorsi P, Bartorelli AL. Prevention of contrast nephropathy by furosemide with matched hydration: the MYTHOS (Induced Diuresis With Matched Hydration Compared to Standard Hydration for Contrast Induced Nephropathy Prevention) trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5(1):90–97.
405. ACT-Investigators. Acetylcysteine for prevention of renal outcomes in patients undergoing coronary and peripheral vascular angiography: main results from the randomized Acetylcysteine for Contrast-induced nephropathy Trial (ACT). *Circulation* 2011;124(11):1250–1259.
406. Klima T, Christ A, Marana I, Kalbermatter S, Uthoff H, Burri E, Hartwiger S, Schindler C, Breidhardt T, Marenzi G, Mueller C. Sodium chloride vs. sodium bicarbonate for the prevention of contrast medium-induced nephropathy: a randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2012;33(16):2071–2079.
407. Marenzi G, Marana I, Lauri G, Assanelli E, Grazi M, Campodonico J, Trabattoni D, Fabbiochi F, Montorsi P, Bartorelli AL. The prevention of radiocontrastagent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med* 2003;349(14): 1333–1340.
408. Marenzi G, Lauri G, Campodonico J, Marana I, Assanelli E, De Metrio M, Grazi M, Veglia F, Fabbiochi F, Montorsi P, Bartorelli AL. Comparison of two hemofiltration protocols for prevention of contrast-induced nephropathy in high-risk patients. *Am J Med* 2006;119(2):155–162.
409. Cruz DN, Goh CY, Marenzi G, Corradi V, Ronco C, Perazella MA. Renal replacement therapies for prevention of radiocontrast-induced nephropathy: a systematic review. *Am J Med* 2012;125(1):p66–78, e3.
410. Vogt B, Ferrari P, Schonholzer C, Marti HP, Mohaupt M, Wiederkehr M, Cereghetti C, Serra A, Huynh-Do U, Uehlinger D, Frey FJ. Prophylactic hemodialysis after radiocontrast media in patients with renal insufficiency is potentially harmful. *Am J Med* 2001;111(9):692–698.
411. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Jung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schafers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012;33(19): 2451–2496.
412. Czer LS, Gray RJ, Stewart ME, De Robertis M, Chaux A, Matloff JM. Reduction in sudden late death by concomitant revascularization with aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;95(3):390–401.
413. lung B, Drissi MF, Michel PL, de Pamphilis O, Tsezana R, Cormier B, Vahanian A, Acar J. Prognosis of valve replacement for aortic stenosis with or without coexisting coronary heart disease: a comparative study. *J Heart Valve Dis* 1993;2(4):430–439.
414. Lund O, Nielsen TT, Pilegaard HK, Magnussen K, Knudsen MA. The influence of coronary artery disease and bypass grafting on early and late survival after valve replacement for aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;100(3):327–337.
415. Mullany CJ, Elveback LR, Frye RL, Pluth JR, Edwards WD, Orszulak TA, Nassef LA Jr., Riner RE, Danielson GK. Coronary artery disease and its management: influence on survival in patients undergoing aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10(1):66–72.
416. Hannan EL, Wu C, Bennett EV, Carlson RE, Culliford AT, Gold JP, Higgins RS, Smith CR, Jones RH. Risk index for predicting in-hospital mortality for cardiac valve surgery. *Ann Thorac Surg* 2007;83(3):921–929.
417. van Gameren M, Kappetein AP, Steyerberg EW, Venema AC, Benschot EA, Hannan EL, Bogers AJ, Takkenberg JJ. Do we need separate risk stratification models for hospital mortality after heart valve surgery? *Ann Thorac Surg* 2008; 85(3):921–930.
418. Hamm CV, Mollmann H, Holzhey D, Beckmann A, Veit C, Figulla HR, Cremer J, Kuck KH, Lange R, Zahn R, Sack S, Schuler G, Walther T, Beyersdorf F, Bohm M, Heusch G, Funkat AK, Meinertz T, Neumann T, Papoutsis K, Schneider S, Welz A, Mohr FW. The German Aortic Valve Registry (GARY): in-hospital outcome. *Eur Heart J* 2014;35:1588–1598.
419. Beach JM, Mihaljevic T, Svensson LG, Rajeswaran J, Marwick T, Griffin B, Johnston DR, Sabik JF 3rd, Blackstone EH. Coronary artery disease outcomes of aortic valve replacement for severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(8):837–848.
420. D'Ascenzo F, Conrotto F, Giordana F, Moretti C, D'Amico M, Salizzoni S, Omede P, La Torre M, Thomas M, Khawaja Z, Hildick-Smith D, Ussia G, Barbanti M, Tamburino C, Webb J, Schnabel RB, Seiffert M, Wilde S, Treede H, Gasparetto V, Napolitano M, Tarantini G, Presbitero P, Mennuni M, Rossi ML, Gasparini M, Biondi Zoccai G, Lupo M, Rinaldi M, Gaita F, Marra S. Mid-term prognostic value of coronary artery disease in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: A meta-analysis of adjusted observational results. *Int J Cardiol* 2013;168(3):2528–2532.
421. Stefanini GG, Stortecky S, Cao D et al. Coronary artery disease severity and aortic stenosis: clinical outcomes according to SYNTAX-score in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J* 2014. Published online 28 March 2014; doi:1093/eur-

- heartj/ehu074.
422. Wenaweser P, Pilgrim T, Guerios E, Stortecky S, Huber C, Khattab AA, Kadner A, Buellesfeld L, Gloekler S, Meier B, Carrel T, Windecker S. Impact of coronary artery disease and percutaneous coronary intervention on outcomes in patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention* 2011;7(5):541–548.
423. Abdel-Wahab M, Mostafa AE, Geist V, Stocker B, Gordian K, Merten C, Richardt D, Toelg R, Richardt G. Comparison of outcomes in patients having isolated transcatheter aortic valve implantation vs. combined with preprocedural percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2012;109(4):581–586.
424. Conradi L, Seiffert M, Franzen O, Baldus S, Schirmer J, Meinertz T, Reichenspurner H, Treede H. First experience with transcatheter aortic valve implantation and concomitant percutaneous coronary intervention. *Clin Res Cardiol* 2011;100(4):311–316.
425. Van Mieghem NM, van der Boon RM, Faqiri E, Diletti R, Schultz C, van Geuns RJ, Serruys PW, Kappetein AP, van Domburg RT, de Jaegere PP. Complete revascularization is not a prerequisite for success in current transcatheter aortic valve implantation practice. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6(8):867–875.
426. Gautier M, Pepin M, Himbert D, Ducrocq G, lung B, Dilly MP, Attias D, Nataf P, Vahanian A. Impact of coronary artery disease on indications for transcatheter aortic valve implantation and on procedural outcomes. *EuroIntervention* 2011;7(5):549–555.
427. Pasic M, Unbehaun A, Drews T, Hetzer R. Late wound healing problems after use of BioGlue for apical hemostasis during transapical aortic valve implantation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011;13(5):532–534.
428. Pasic M, Dreyse S, Unbehaun A, Buz S, Drews T, Klein C, D'Ancona G, Hetzer R. Combined elective percutaneous coronary intervention and transapical transcatheter aortic valve implantation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012;14(4):463–468.
429. Goel SS, Ige M, Tuzcu EM, Ellis SG, Stewart WJ, Svensson LG, Lytle BW, Kapadia SR. Severe aortic stenosis and coronary artery disease: implications for management in the transcatheter aortic valve replacement era: a comprehensive review. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(1):1–10.
430. Byrne JG, Leacche M, Vaughan DE, Zhao DX. Hybrid cardiovascular procedures. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1(5):459–468.
431. Deja MA, Grayburn PA, Sun B, Rao V, She L, Krejca M, Jain AR, Leng Chua Y, Daly R, Senni M, Mokrzycki K, Menicanti L, Oh JK, Michler R, Wrobel K, Lamy A, Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH. Influence of mitral regurgitation repair on survival in the surgical treatment for ischemic heart failure trial. *Circulation* 2012;125(21):2639–2648.
432. Chan KM, Punjabi PP, Flather M, Wage R, Symmonds K, Roussin I, Rahman-Haley S, Pennell DJ, Kilner PJ, Dreyfus GD, Pepper JR, Investigators R. Coronary artery bypass surgery with or without mitral valve annuloplasty in moderate functional ischemic mitral regurgitation: final results of the Randomized Ischemic Mitral Evaluation (RIME) trial. *Circulation* 2012;126(21):2502–2510.
433. Aboyans V, Lacroix P. Indications for carotid screening in patients with coronary artery disease. *Presse Med* 2009;38(6):977–986.
434. Chaturvedi S, Bruno A, Feasby T, Holloway R, Benavente O, Cohen SN, Cote R, Hess D, Saver J, Spence JD, Stern B, Wilterdink J. Carotid endarterectomy: an evidence-based review: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2005;65(6):794–801.
435. Li Y, Walicki D, Mathiesen C, Jenny D, Li Q, Isayev Y, Reed JF 3rd, Castaldo JE. Strokes after cardiac surgery and relationship to carotid stenosis. *Arch Neurol* 2009;66(9):1091–1096.
436. Tarakji KG, Sabik JF 3rd, Bhudia SK, Batzly LH, Blackstone EH. Temporal onset, risk factors, and outcomes associated with stroke after coronary artery bypass grafting. *JAMA* 2011;305(4):381–390.
437. Ratib K, Mamas MA, Routledge HC, Ludman PF, Fraser D, Nolan J. Influence of access site choice on incidence of neurologic complications after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2013;165(3):317–324.
438. Wardlaw JM, Chappell FM, Stevenson M, De Nigris E, Thomas S, Gillard J, Berry E, Young G, Rothwell P, Roditi G, Gough M, Brennan A, Bamford J, Best J. Accurate, practical and cost-effective assessment of carotid stenosis in the UK. *Health Technol Assess* 2006;10(30):iii–iv, ix–x, 1–182.
439. Zingone B, Rauber E, Gatti G, Pappalardo A, Benussi B, Dreas L, Lattuada L. The impact of epi-aortic ultrasonographic scanning on the risk of perioperative stroke. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29(5):720–728.
440. Marui A, Okabayashi H, Komiya T, Tanaka S, Furukawa Y, Kita T, Kimura T, Sakata R. Benefits of off-pump coronary artery bypass grafting in high-risk patients. *Circulation* 2012;126(11 Suppl 1):S151–157.
441. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Paoloso E, Straka Z, Piegas LS, Akar AR, Jain AR, Noiseux N, Padmanabhan C, Bahamondes JC, Novick RJ, Vaijyanath P, Reddy S, Tao L, Olavegogeoas-coechea PA, Airan B, Sulling TA, Whitlock RP, Ou Y, Ng J, Chrolavicius S, Yusuf S. Off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting at 30 days. *N Engl J Med* 2012;366(16):1489–1497.
442. Emmert MY, Seifert B, Wilhelm M, Grunenfelder J, Falk V, Salzberg SP. Aortic no-touch technique makes the difference in off-pump coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;142(6):1499–1506.
443. Misfeld M, Brereton RJ, Sweetman EA, Doig GS. Neurologic complications after off-pump coronary artery bypass grafting with and without aortic manipulation: meta-analysis of 11,398 cases from 8 studies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;142(2):e11–e17.
444. Bouchard D, Carrier M, Demers P, Cartier R, Pellerin M, Perrault LP, Lambert J. Statin in combination with beta-blocker therapy reduces postoperative stroke after coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg* 2011;91(3):654–659.
445. Ederle J, Featherstone RL, Brown MM. Randomized controlled trials comparing endarterectomy and endovascular treatment for carotid artery stenosis: a Cochrane systematic review. *Stroke* 2009;40(4):1373–1380.
446. Ederle J, Dobson J, Featherstone RL, Bonati LH, van der Worp HB, de Borst GJ, Lo TH, Gaines P, Dormann PJ, Macdonald S, Lyrer PA, Hendriks JM, McCollum C, Nederkorn PJ, Brown MM. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375(9719):985–997.
447. Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, Mackey A, Hill MD, Leimgruber PP, Sheffet AJ, Howard VJ, Moore WS, Voeks JH, Hopkins LN, Cutlip DE, Cohen DJ, Popma JJ, Ferguson RD, Cohen SN, Blackshear JL, Silver FL, Mohr JP, Lal BK, Meschia JF. Stenting vs. endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2010;363(1):11–23.
448. Bonati LH, Lyrer P, Ederle J, Featherstone R, Brown MM. Percutaneous transluminal balloon angioplasty and stenting for carotid artery stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD000515.
449. Shishebor MH, Venkatachalam S, Sun Z, Rajeswaran J, Kapadia SR, Bajzer C, Gornik HL, Gray BH, Bartholomew JR, Clair DG, Sabik JF 3rd, Blackstone EH. A Direct Comparison of Early and Late Outcomes with Three Approaches to Carotid Revascularization and Open Heart Surgery. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(21):1948–1956.
450. Nallamothu BK, Gurm HS, Ting HH, Goodney PP, Rogers MA, Curtis JP, Dimick JB, Bates ER, Krumholz HM, Birkmeyer JD. Operator experience and carotid stenting outcomes in Medicare beneficiaries. *JAMA* 2011;306(12):1338–1343.
451. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clement D, Collet JP, Cremonesi A, De Carlo M, Erbel R, Fowkes FG, Heras M, Kownator S, Minar E, Ostergren J, Poldermans D, Rimbaut V, Roffi M, Rother J, Sievert H, van Sambeek M, Zeller T. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32(22):2851–2906.
452. Ziada KM, Yadav JS, Mukherjee D, Lauer MS, Bhatt DL, Kapadia S,

- Roffi M, Vora N, Tiong I, Bajzer C. Comparison of results of carotid stenting followed by open heart surgery vs. combined carotid endarterectomy and open heart surgery (coronary bypass with or without another procedure). *Am J Cardiol* 2005;96(4):519–523.
453. Don CW, House J, White C, Kiernan T, Weideman M, Ruggiero N, McCann A, Rosenfield K. Carotid revascularization immediately before urgent cardiac surgery practice patterns associated with the choice of carotid artery stenting or endarterectomy: a report from the CARE (Carotid Artery Revascularization and Endarterectomy) registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4(11):1200–1208.
454. Antithrombotic Trialists C. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324(7329):71–86.
455. Dalainas I, Nano G, Bianchi P, Stegheer S, Malacrida G, Tealdi DG. Dual antiplatelet regime vs. acetyl-acetic acid for carotid artery stenting. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2006;29(4):519–521.
456. McKeivitt FM, Randall MS, Cleveland TJ, Gaines PA, Tan KT, Venables GS. The benefits of combined anti-platelet treatment in carotid artery stenting. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;29(5):522–527.
457. Parikh SV, Saya S, Divanji P, Banerjee S, Selzer F, Abbott JD, Naidu SS, Wilensky RL, Faxon DP, Jacobs AK, Holper EM. Risk of death and myocardial infarction in patients with peripheral arterial disease undergoing percutaneous coronary intervention (from the National Heart, Lung and Blood Institute Dynamic Registry). *Am J Cardiol* 2011;107(7):959–964.
458. Brilakis ES, Hernandez AF, Dai D, Peterson ED, Banerjee S, Fonarow GC, Cannon CP, Bhatt DL. Quality of care for acute coronary syndrome patients with known atherosclerotic disease: results from the Get With the Guidelines Program. *Circulation* 2009;120(7):560–567.
459. Diehm N, Schmidli J, Setacci C, Riccio JB, de Donato G, Becker F, Robert-Ebadi H, Cao P, Eckstein HH, De Rango P, Teraa M, Moll FL, Dick F, Davies AH, Lepantalo M, Apelqvist J. Chapter III: Management of cardiovascular risk factors and medical therapy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;42 Suppl 2:S33–42.
460. McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, Goldman S, Krupski WC, Littooy F, Pierpont G, Santilli S, Rapp J, Hattler B, Shunk K, Jaenicke C, Thotapurathu L, Ellis N, Reda DJ, Henderson WG. Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *N Engl J Med* 2004;351(27):2795–2804.
461. Monaco M, Stassano P, Di Tommaso L, Pepino P, Giordano A, Pinna GB, Iannelli G, Ambrosio G. Systematic strategy of prophylactic coronary angiography improves long-term outcome after major vascular surgery in medium- to high-risk patients: a prospective, randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(11):989–996.
462. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chalkof EL, Fleischmann KE, Freeman WK, Froehlich JB, Kasper EK, Kersten JR, Riegel B, Robb JF. 2009 ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines. *Circulation* 2009;120(21):e169–e276.
463. Zhao DX, Leacche M, Balaguer JM, Boudoulas KD, Damp JA, Greelish JP, Byrne JG, Writing Group of the Cardiac Surgery CA, Interventional Cardiology Groups at the Vanderbilt H, Vascular I, Ahmad RM, Ball SK, Cleator JH, Deegan RJ, Eagle SS, Fong PP, Fredi JL, Hoff SJ, Jennings HS 3rd, McPherson JA, Piana RN, Pretorius M, Robbins MA, Slosky DA, Thompson A. Routine intraoperative completion angiography after coronary artery bypass grafting and I-stop hybrid revascularization results from a fully integrated hybrid catheterization laboratory/operating room. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(3):232–241.
464. Thielmann M, Massoudy P, Jaeger BR, Neuhauser M, Marggraf G, Sack S, Erbel R, Jakob H. Emergency re-revascularization with percutaneous coronary intervention, reoperation, or conservative treatment in patients with acute perioperative graft failure following coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;30(1):117–125.
465. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Katus HA, Apple FS, Lindahl B, Morrow DA, Chaitman BA, Clemmensen PM, Johanson P, Hod H, Underwood R, Bax JJ, Bonow RO, Pinto F, Gibbons RJ, Fox KA, Atar D, Newby LK, Galvani M, Hamm CV, Uretsky BF, Steg PG, Wijns W, Bassand JP, Menasche P, Ravkilde J, Ohman EM, Antman EM, Wallentin LC, Armstrong PW, Simoons ML, Januzzi JL, Nieminen MS, Gheorghide M, Filippatos G, Luepker RV, Fortmann SP, Rosamond WD, Levy D, Wood D, Smith SC, Hu D, Lopez-Sendon JL, Robertson RM, Weaver D, Tendera M, Bove AA, Parkhomenko AN, Vasilieva EJ, Mendis S. Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33(20):2551–2567.
466. Davierwala PM, Verevkin A, Leontyev S, Misfeld M, Borger MA, Mohr FW. Impact of expeditious management of perioperative myocardial ischemia in patients undergoing isolated coronary artery bypass surgery. *Circulation* 2013;128(11 Suppl 1):S226–234.
467. Laflamme M, DeMey N, Bouchard D, Carrier M, Demers P, Pellerin M, Couture P, Perrault LP. Management of early postoperative coronary artery bypass graft failure. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012;14(4):452–456.
468. Subramanian S, Sabik JF 3rd, Houghtaling PL, Nowicki ER, Blackstone EH, Lytle BW. Decision-making for patients with patent left internal thoracic artery grafts to left anterior descending. *Ann Thorac Surg* 2009;87(5):1392–1398; discussion 1400.
469. Desai ND, Cohen EA, Naylor CD, Fremes SE. Radial Artery Patency Study I.A randomized comparison of radial-artery and saphenous-vein coronary bypass grafts. *N Engl J Med* 2004;351(22):2302–2309.
470. Deb S, Cohen EA, Singh SK, Une D, Laupacis A, Fremes SE, Investigators R. Radial artery and saphenous vein patency more than 5 years after coronary artery bypass surgery: results from RAPS (Radial Artery Patency Study). *J Am Coll Cardiol* 2012;60(1):28–35.
471. Tatoulis J, Buxton BF, Fuller JA. Patencies of 2127 arterial to coronary conduits over 15 years. *Ann Thorac Surg* 2004;77(1):93–101.
472. Hattler B, Messenger JC, Shroyer AL, Collins JF, Haugen SJ, Garcia JA, Baltz JH, Cleveland JC Jr., Novitzky D, Grover FL. Off-Pump coronary artery bypass surgery is associated with worse arterial and saphenous vein graft patency and less effective revascularization: Results from the Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass (ROOBY) trial. *Circulation* 2012;125(23):2827–2835.
473. Alexander JH, Hafley G, Harrington RA, Peterson ED, Ferguson TB Jr., Lorenz TJ, Goyal A, Gibson M, Mack MJ, Gennevois D, Califf RM, Kouchoukos NT. Efficacy and safety of edifoligide, an E2F transcription factor decoy, for prevention of vein graft failure following coronary artery bypass graft surgery: PREVENT IV: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294(19):2446–2454.
474. Tatoulis J, Buxton BF, Fuller JA. The right internal thoracic artery: the forgotten conduit: 5,766 patients and 991 angiograms. *Ann Thorac Surg* 2011;92(1):9–15; discussion 15–17.
475. Barner HB, Bailey M, Guthrie TJ, Pasque MK, Moon MR, Damiano RJ Jr., Lawton JS. Radial artery free and T graft patency as coronary artery bypass conduit over a 15-year period. *Circulation* 2012;126(11 Suppl 1):S140–144.
476. Achouh P, Boutekadjirt R, Toledano D, Hammoudi N, Pagny JY, Goube P, Isselmou KO, Lancelin B, Fouquet R, Acar C. Long-term (5- to 20-year) patency of the radial artery for coronary bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140(1):73–79. 79 e1–e2.
477. Sabik JF 3rd, Blackstone EH, Houghtaling PL, Walts PA, Lytle BW. Is reoperation still a risk factor in coronary artery bypass surgery? *Ann Thorac Surg* 2005;80(5):1719–1727.
478. Yap CH, Sposato L, Akowuah E, Theodore S, Dinh DT, Shardey GC, Skillington PD, Tatoulis J, Yip M, Smith JA, Mohajeri M, Pick A, Seevanayagam S, Reid CM. Contemporary results show repeat coronary artery bypass grafting remains a risk factor for operative mortality. *Ann Thorac Surg* 2009;87(5):1386–1391.
479. Morrison DA, Sethi G, Sacks J, Henderson WG, Grover F, Sedlis S, Esposito R, Investigators of the Department of Veterans Affairs Cooperative Study AWESOME. Percutaneous coronary intervention vs. repeat bypass surgery for patients with medically refractory myocardial ischemia: AWESOME randomized trial and registry experience with

- post-CABG patients. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(11):1951–1954.
480. Harskamp RE, Beijk MA, Damman P, Kuijt WJ, Woudstra P, Grundeken MJ, Kloek JJ, Tijssen JG, de Mol BA, de Winter RJ. Clinical outcome after surgical or percutaneous revascularization in coronary bypass graft failure. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2013; 14(6):438–445.
481. Sabik JF 3rd, Raza S, Blackstone EH, Houghtaling PL, Lytle BW. Value of internal thoracic artery grafting to the left anterior descending coronary artery at coronary reoperation. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(3):302–310.
482. Coolong A, Baim DS, Kuntz RE, O'Malley AJ, Marulkar S, Cutlip DE, Popma JJ, Mauri L. Saphenous vein graft stenting and major adverse cardiac events: a predictive model derived from a pooled analysis of 3958 patients. *Circulation* 2008; 117(6): 790–797.
483. Roffi M, Mukherjee D, Chew DP, Bhatt DL, Cho L, Robbins MA, Ziada KM, Brennan DM, Ellis SG, Topol EJ. Lack of benefit from intravenous platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition as adjunctive treatment for percutaneous interventions of aortocoronary bypass grafts: a pooled analysis of five randomized clinical trials. *Circulation* 2002; 106(24):3063–3067.
484. Baim DS, Wahr D, George B, Leon MB, Greenberg J, Cutlip DE, Kaya U, Popma JJ, Ho KK, Kuntz RE. Saphenous vein graft Angioplasty Free of Emboli Randomized Trial I. Randomized trial of a distal embolic protection device during percutaneous intervention of saphenous vein aorto-coronary bypass grafts. *Circulation* 2002; 105(11):1285–190.
485. Stone GW, Rogers C, Hermiller J, Feldman R, Hall P, Haber R, Masud A, Cambier P, Caputo RP, Turco M, Kovach R, Brodie B, Herrmann HC, Kuntz RE, Popma JJ, Ramee S, Cox DA, FilterWire EXREI. 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(5):548–553.
486. Mauri L, Cox D, Hermiller J, Massaro J, Wahr J, Tay SW, Jonas M, Popma JJ, Pavliska J, Wahr D, Rogers C. The PROXIMAL trial: proximal protection during saphenous vein graft intervention using the Proxis Embolic Protection System: a randomized, prospective, multicenter clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(15):1442–1449.
487. Naidu SS, Turco MA, Mauri L, Coolong A, Popma JJ, Kereiakes DJ. Contemporary incidence and predictors of major adverse cardiac events after saphenous vein graft intervention with embolic protection (an AMETHYST trial substudy). *Am J Cardiol* 2010; 105(8):1060–1064.
488. Giugliano GR, Falcone MV, Mego D, Ebersole D, Jenkins S, Das T, Barker E, Ruggio JM, Maini B, Bailey SR. A prospective multicenter registry of laser therapy for degenerated saphenous vein graft stenosis: the COronary graft Results following Atherectomy with Laser (CORAL) trial. *Cardiovasc Revasc Med* 2012; 13(2): 84–89.
489. Frobert O, Schersten F, James SK, Carlsson J, Lagerqvist B. Long-term safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents in saphenous vein grafts. *Am Heart J* 2012; 164(1):87–93.
490. Wiisanen ME, Abdel-Latif A, Mukherjee D, Ziada KM. Drug-eluting stents vs. baremetal stents in saphenous vein graft interventions: a systematic review and meta-analysis. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 3(12):1262–1273.
491. Brilakis ES, Lichtenwalter C, Abdel-karim AR, de Lemos JA, Obel O, Addo T, Roesle M, Haagen D, Rangan BV, Saeed B, Bissett JK, Sachdeva R, Voudris VV, Karyofilis P, Kar B, Rossen J, Fasseas P, Berger P, Banerjee S. Continued benefit from paclitaxel-eluting compared with bare-metal stent implantation in saphenous vein graft lesions during long-term follow-up of the SOS (Stenting of Saphenous Vein Grafts) trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2011; 4(2):176–182.
492. Hakeem A, Helmy T, Munsif S, Bhatti S, Mazraeshahi R, Cilingiroglu M, Effat M, Leesar M, Arif I. Safety and efficacy of drug eluting stents compared with bare metal stents for saphenous vein graft interventions: a comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies comprising 7,994 patients. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011; 77(3):343–355.
493. Mamas MA, Foley J, Nair S, Wiper A, Clarke B, El-Omar M, Fraser DG, Khattar N, Neyse L, Fath-Ordoubadi F. A comparison of drug-eluting stents vs. bare metal stents in saphenous vein graft PCI outcomes: a meta-analysis. *J Interv Cardiol* 2011; 24(2):172–180.
494. Ko DT, Guo H, Wijesundera HC, Zia MI, Dzavik V, Chu MW, Fremes SE, Cohen EA, Tu JV. Long-term safety and effectiveness of drug-eluting stents for the treatment of saphenous vein grafts disease: a population-based study. *JACC Cardiovasc Interv* 2011; 4(9):965–973.
495. Mehilli J, Pache J, Abdel-Wahab M, Schulz S, Byrne RA, Tiroch K, Hausleiter J, Seyfarth M, Ott I, Ibrahim T, Fusaro M, Laugwitz KL, Massberg S, Neumann FJ, Richardt G, Schomig A, Kastrati A. Drug-eluting vs. bare-metal stents in saphenous vein graft lesions (ISAR-CABG): a randomized controlled superiority trial. *Lancet* 2011; 378(9796):1071–1078.
496. Nauta ST, Van Mieghem NM, Magro M, Deckers JW, Simsek C, Van Geuns RJ, Van Der Giessen WJ, De Jaegere P, Regar E, Van Domburg RT, Serruys PV. Seven-year safety and efficacy of the unrestricted use of drug-eluting stents in saphenous vein bypass grafts. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012; 79(6):912–918.
497. Alam M, Bandiali SJ, Virani SS, Jneid HM, Shahzad SA, Ramanathan KB, Kar B, Kleiman NS, Lakkis N. Clinical outcomes of percutaneous interventions in saphenous vein grafts using drug-eluting stents compared to bare-metal stents: a comprehensive meta-analysis of all randomized clinical trials. *Clin Cardiol* 2012; 35(5): 291–296.
498. Brilakis ES, Lasala JM, Cox DA, Berger PB, Bowman TS, Starzyk RM, Dawkins KD. Outcomes after implantation of the TAXUS paclitaxel-eluting stent in saphenous vein graft lesions: results from the ARRIVE (TAXUS Peri-Approval Registry: A Multicenter Safety Surveillance) program. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 3(7):742–750.
499. Seshadri N, Whitlow PL, Acharya N, Houghtaling P, Blackstone EH, Ellis SG. Emergency coronary artery bypass surgery in the contemporary percutaneous coronary intervention era. *Circulation* 2002; 106(18):2346–2350.
500. Richardson SG, Morton P, Murtagh JG, O'Keeffe DB, Murphy P, Scott ME. Management of acute coronary occlusion during percutaneous transluminal coronary angioplasty: experience of complications in a hospital without on site facilities for cardiac surgery. *BMJ* 1990; 300(6721):355–358.
501. Kastrati A, Mehilli J, von Beckerath N, Dibra A, Hausleiter J, Pache J, Schuhlen H, Schmitt C, Dirschinger J, Schomig A. Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs. balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293(2):165–171.
502. Mehilli J, Byrne RA, Tiroch K, Piniack S, Schulz S, Kufner S, Massberg S, Laugwitz KL, Schomig A, Kastrati A. Randomized trial of paclitaxel vs. sirolimus-eluting stents for treatment of coronary restenosis in sirolimus-eluting stents: the ISAR-DESIRE 2 (Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Drug Eluting Stents for In-Stent Restenosis 2) study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(24):2710–2716.
503. Alfonso F, Perez-Vizcayno MJ, Hernandez R, Bethencourt A, Marti V, Lopez-Minguez JR, Angel J, Mantilla R, Moris C, Cequier A, Sabate M, Escaned J, Moreno R, Banuelos C, Suarez A, Macaya C. A randomized comparison of sirolimus-eluting stent with balloon angioplasty in patients with in-stent restenosis: results of the Restenosis Intrastent: Balloon Angioplasty Vs. Elective Sirolimus-Eluting Stenting (RIBS-II) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(11):2152–2160.
504. Alfonso F, Zueco J, Cequier A, Mantilla R, Bethencourt A, Lopez-Minguez JR, Angel J, Auge JM, Gomez-Recio M, Moris C, Seabra-Gomes R, Perez-Vizcayno MJ, Macaya C. A randomized comparison of repeat stenting with balloon angioplasty in patients with in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42(5):796–805.
505. Dibra A, Kastrati A, Alfonso F, Seyfarth M, Perez-Vizcayno MJ, Mehilli J, Schomig A. Effectiveness of drug-eluting stents in patients with bare-metal in-stent restenosis: meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(5):616–623.
506. Scheller B, Clever YP, Kelsch B, Hehrlein C, Bocksch W, Rutsch W, Haghi D, Dietz U, Speck U, Bohm M, Cremers B. Long-term follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *JACC Cardiovasc Interv* 2012; 5(3):323–330.
507. Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W, Rutsch W, Haghi D, Dietz U, Bohm M, Speck U. Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *N Engl J Med* 2006; 355(20):2113–2124.

508. Unverdorben M, Vallbracht C, Cremers B, Heuer H, Hengstenberg C, Maikowski C, Werner GS, Antoni D, Kleber FX, Bocksch W, Leschke M, Ackermann H, Boxberger M, Speck U, Degenhardt R, Scheller B. Paclitaxel-coated balloon catheter vs. paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis. *Circulation* 2009;119(23):2986–2994.
509. Rittger H, Brachmann J, Sinha AM, Waliszewski M, Ohlow M, Brugger A, Thiele H, Birkemeyer R, Kurowski V, Breithardt OA, Schmidt M, Zimmermann S, Lonke S, von Cranach M, Nguyen TV, Daniel WG, Wohrle J. A randomized, multicenter, single-blinded trial comparing paclitaxel-coated balloon angioplasty with plain balloon angioplasty in drug-eluting stent restenosis: the PEPCAD-DES study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(15):1377–1382.
510. Habara S, Mitsudo K, Kadota K, Goto T, Fujii S, Yamamoto H, Katoh H, Oka N, Fuku Y, Hosogi S, Hirono A, Maruo T, Tanaka H, Shigemoto Y, Hasegawa D, Tasaka H, Kusunose M, Otsuru S, Okamoto Y, Saito N, Tsujimoto Y, Eguchi H, Miyake K, Yoshino M. Effectiveness of paclitaxel-eluting balloon catheter in patients with sirolimus-eluting stent restenosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4(2):149–154.
511. Byrne RA, Neumann FJ, Mehilli J, Piniček S, Wolff B, Tiroch K, Schulz S, Fusaro M, Ott I, Ibrahim T, Hausleiter J, Valina C, Pache J, Laugwitz KL, Massberg S, Kastrati A. Paclitaxel-eluting balloons, paclitaxel-eluting stents, and balloon angioplasty in patients with restenosis after implantation of a drug-eluting stent (ISARDESIRE 3): a randomised, open-label trial. *Lancet* 2013;381(9865):461–467.
512. Indermuehle A, Bahl R, Lansky AJ, Froehlich GM, Knapp G, Timmis A, Meier P. Drug-eluting balloon angioplasty for in-stent restenosis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2013;99(5):327–333.
513. Tousek P, Pavei A, Oreglia J, Martin G, Sharif F, Fajadet J, Farah B. Impact of atherosclerotic disease progression on mid-term clinical outcome in diabetic patients in the drug-eluting stent era. *EuroIntervention* 2009;4(5):588–592.
514. Zellweger MJ, Kaiser C, Jeger R, Brunner-La Rocca HP, Buser P, Bader F, Mueller-Brand J, Pfisterer M. Coronary artery disease progression late after successful stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(9):793–799.
515. Chechi T, Vecchio S, Vittori G, Giuliani G, Lilli A, Spaziani G, Consoli L, Baldereschi G, Biondi-Zoccai GG, Sheiban I, Margheri M. ST-segment elevation myocardial infarction due to early and late stent thrombosis: a new group of highrisk patients. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(25):2396–2402.
516. Alfonso F, Dutary J, Paulo M, Gonzalo N, Perez-Vizcayno MJ, Jimenez-Quevedo P, Escaned J, Banuelos C, Hernandez R, Macaya C. Combine use of optical coherence tomography and intravascular ultrasound imaging in patients undergoing coronary interventions for stent thrombosis. *Heart* 2012;98(16):1213–1220.
517. Armstrong EJ, Feldman DN, Wang TY, Kaltenbach LA, Yeo KK, Wong SC, Spertus J, Shaw RE, Minutello RM, Moussa I, Ho KK, Rogers JH, Shunk KA. Clinical presentation, management, and outcomes of angiographically documented early, late, and very late stent thrombosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5(2):131–140.
518. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM. Prasugrel vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357(20):2001–2015.
519. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW, Fox KA, Granger CB, Jolly S, Joyner CD, Rupprecht HJ, Widimsky P, Afzal R, Pogue J, Yusuf S, Investigators C-O. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010;363(10):930–942.
520. Bonatti JO, Zimrin D, Lehr EJ, Vesely M, Kon ZN, Wehman B, de Biasi AR, Hofauer B, Weidinger F, Schachner T, Bonaros N, Friedrich G. Hybrid coronary revascularization using robotic totally endoscopic surgery: perioperative outcomes and 5-year results. *Ann Thorac Surg* 2012;94(6):1920–1926; discussion 1926.
521. Shen L, Hu S, Wang H, Xiong H, Zheng Z, Li L, Xu B, Yan H, Gao R. One-stop hybrid coronary revascularization vs. coronary artery bypass grafting and percutaneous coronary intervention for the treatment of multivessel coronary artery disease: 3-year follow-up results from a single institution. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(25):2525–2533.
522. Harskamp RE, Bonatti JO, Zhao DX, Puskas JD, de Winter RJ, Alexander JH, Halkos ME. Standardizing definitions for hybrid coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147(2):556–560.
523. Zembala M, Tajstra M, Filipiak K, Knapik P, Hrapkowicz T, Gierlotka M, Hawranek M, Polonski L, Gasior M. Prospective randomised piLOT study evaluating the safety and efficacy of hybrid revascularisation in Multi-vessel coronary artery Disease (POLMIDES) - study design. *Kardiol Pol* 2011;69(5):460–466.
524. Alfonso F, Perez-Vizcayno MJ, Cardenas A, Garcia Del Blanco B, Seidelberger B, Iniguez A, Gomez-Recio M, Masotti M, Velazquez MT, Sanchis J, Garcia-Touchard A, Zueco J, Bethencourt A, Melgares R, Cequier A, Dominguez A, Mainar V, Lopez-Minguez JR, Moreu J, Marti V, Moreno R, Jimenez-Quevedo P, Gonzalo N, Fernandez C, Macaya C. A Randomized Comparison of Drug-Eluting Balloon Vs. Everolimus-Eluting Stent in Patients With Bare-Metal Stent In-Stent Restenosis: The RIBSV Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(14):1378–1386.
525. Holmes DR Jr., Davis KB, Mock MB, Fisher LD, Gersh BJ, Killip T 3rd, Pettinger M. The effect of medical and surgical treatment on subsequent sudden cardiac death in patients with coronary artery disease: a report from the Coronary Artery Surgery Study. *Circulation* 1986;73(6):1254–1263.
526. Veenhuizen GD, Singh SN, McAreavey D, Shelton BJ, Exner DV. Prior coronary artery bypass surgery and risk of death among patients with ischemic left ventricular dysfunction. *Circulation* 2001;104(13):1489–1493.
527. Bigger JT Jr. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. *N Engl J Med* 1997;337(22):1569–1575.
528. Barsheshet A, Goldenberg I, Moss AJ, Huang DT, Zareba W, McNitt S, Klein HU, Guetta V. Effect of elapsed time from coronary revascularization to implantation of a cardioverter defibrillator on long-term survival in the MADIT-II trial. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22(11):1237–1242.
529. Al-Khatib SM, Hellkamp AS, Lee KL, Anderson J, Poole JE, Mark DB, Bardy GH, SCD-HeFT I. Implantable cardioverter defibrillator therapy in patients with prior coronary revascularization in the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19(10):1059–1065.
530. Funaro S, La Torre G, Madonna M, Galiuto L, Scara A, Labbadia A, Canali E, Mattatelli A, Fedele F, Alessandrini F, Crea F, Agati L, Investigators A. Incidence, determinants, and prognostic value of reverse left ventricular remodelling after primary percutaneous coronary intervention: results of the Acute Myocardial Infarction Contrast Imaging (AMICI) multicenter study. *Eur Heart J* 2009;30(5):566–575.
531. Antoni ML, Mollema SA, Delgado V, Atary JZ, Borleffs CJ, Boersma E, Holman ER, van derWall EE, Schalij MJ, Bax JJ. Prognostic importance of strain and strain rate after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2010;31(13):1640–1647.
532. Sesselberg HW, Moss AJ, McNitt S, Zareba W, Daubert JP, Andrews ML, Hall WJ, McClintic B, Huang DT, Group M-IR. Ventricular arrhythmia storms in postinfarction patients with implantable defibrillators for primary prevention indications: a MADIT-II substudy. *Heart Rhythm* 2007;4(11):1395–1402.
533. Spaulding CM, Joly LM, Rosenberg A, Monchi M, Weber SN, Dhainaut JF, Carli P. Immediate coronary angiography in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 1997;336(23):1629–1633.
534. Kern KB. Optimal treatment of patients surviving out-of-hospital cardiac arrest. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5(6):597–605.
535. Garot P, Lefevre T, Eltchaninoff H, Morice MC, Tamion F, Abry B, Lesault PF, Le Tarnec JY, Pouges C, Margenet A, Monchi M, Laurent I, Dumas P, Garot J, Louvard Y. Six-month outcome of emergency percutaneous coronary intervention in resuscitated patients after cardiac arrest complicating ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2007;115(11):1354–1362.
536. Radsel P, Knafelj R, Kocjancic S, Noc M. Angiographic characteristics



- of coronary disease and postresuscitation electrocardiograms in patients with aborted cardiac arrest outside a hospital. *Am J Cardiol* 2011;108(5):634–638.
537. Anyfantakis ZA, Baron G, Aubry P, Himbert D, Feldman LJ, Juliard JM, Ricard-Hibon A, Burnod A, Cokkinos DV, Steg PG. Acute coronary angiographic findings in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Am Heart J* 2009;157(2): 312–318.
538. Dumas F, Cariou A, Manzo-Silberman S, Grimaldi D, Vivien B, Rosencher J, Empana JP, Carli P, Mira JP, Jouven X, Spaulding C. Immediate percutaneous coronary intervention is associated with better survival after out-of-hospital cardiac arrest: insights from the PROCAT (Parisian Region Out of hospital Cardiac Arrest) registry. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3(3):200–207.
539. Cronier P, Vignon P, Bouferrache K, Aegerter P, Charron C, Templier F, Castro S, El Mahmoud R, Lory C, Pichon N, Dubourg O, Vieillard-Baron A. Impact of routine percutaneous coronary intervention after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *Crit Care* 2011;15(3):R122.
540. Noc M, Fajadet J, Lassen JF, Kala P, MacCarthy P, Olivecrona GK, Windecker S, Spaulding C. Invasive Coronary Treatment Strategies for Out-Of-Hospital Cardiac Arrest: A Consensus Statement from the European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)/Stent for Life (SFL) groups. *EuroIntervention* 2014;10:31–37.
541. Mrdovic I, Savic L, Krljanac G, Perunicic J, Asanin M, Lasica R, Antonijevic N, Kocev N, Marinkovic J, Vasiljevic Z, Ostojic M. Incidence, predictors, and 30-day outcomes of new-onset atrial fibrillation after primary percutaneous coronary intervention: insight into the RISK-PCI trial. *Coron Artery Dis* 2012;23(1):1–8.
542. Lopes RD, Elliott LE, White HD, Hochman JS, Van de Werf F, Ardissino D, Nielsen TT, Weaver WD, Widimsky P, Armstrong PW, Granger CB. Antithrombotic therapy and outcomes of patients with atrial fibrillation following primary percutaneous coronary intervention: results from the APEX-AMI trial. *Eur Heart J* 2009;30(16):2019–2028.
543. Chan W, Ajani AE, Clark DJ, Stub D, Andrianopoulos N, Brennan AL, New G, Sebastian M, Johnston R, Walton A, Reid CM, Dart AM, Duffy SJ, Melbourne Interventional Group I. Impact of periprocedural atrial fibrillation on short-term clinical outcomes following percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2012;109(4):471–477.
544. Pilgrim T, Kalesan B, Zanchin T, Pulver C, Jung S, Mattle H, Carrel T, Moschovitis A, Stortecky S, Wenaweser P, Stefanini GG, Raber L, Meier B, Juni P, Windecker S. Impact of atrial fibrillation on clinical outcomes among patients with coronary artery disease undergoing revascularisation with drug-eluting stents. *EuroIntervention* 2013;8(9):1061–1071.
545. Bernard A, Fauchier L, Pellegrin C, Clementy N, Saint Etienne C, Bannerjee A, Naudin D, Angoulvant D. Anticoagulation in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stent implantation. *Thromb Haemost* 2013;110(3):560–568.
546. Ruiz-Nodar JM, Marin F, Roldan V, Valencia J, Manzano-Fernandez S, Caballero L, Hurtado JA, Sogorb F, Valdes M, Lip GY. Should we recommend oral anticoagulation therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary artery stenting with a high HAS-BLED bleeding risk score? *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5(4):459–466.
547. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P. Guidelines ESCCfP. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012;33(21):2719–2747.
548. Shen J, Lall S, Zheng V, Buckley P, Damiano RJ Jr., Schuessler RB. The persistent problem of new-onset postoperative atrial fibrillation: a single-institution experience over two decades. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141(2):559–570.
549. Maesen B, Nijs J, Maessen J, Alessie M, Schotten U. Postoperative atrial fibrillation: a maze of mechanisms. *Europace* 2012;14(2):159–174.
550. Mariscalco G, Klersy C, Zanobini M, Banach M, Ferrarese S, Borsani P, Cantore C, Biglioli P, Sala A. Atrial fibrillation after isolated coronary surgery affects late survival. *Circulation* 2008;118(16):1612–1618.
551. Burgess DC, Kilborn MJ, Keech AC. Interventions for prevention of postoperative atrial fibrillation and its complications after cardiac surgery: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2006;27(23):2846–2857.
552. Crystal E, Connolly SJ, Sleik K, Ginger TJ, Yusuf S. Interventions on prevention of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery: a meta-analysis. *Circulation* 2002;106(1):75–80.
553. Connolly SJ, Cybulsky I, Lamy A, Roberts RS, O'Brien B, Carroll S, Crystal E, Thorpe KE, Gent M. Double-blind, placebo-controlled, randomized trial of prophylactic metoprolol for reduction of hospital length of stay after heart surgery: the beta-Blocker Length Of Stay (BLOS) study. *Am Heart J* 2003;145(2):226–232.
554. Lucio EA, Flores A, Blacher C, Leyes PE, Lucchese FA, Ribeiro JP. Effectiveness of metoprolol in preventing atrial fibrillation and flutter in the postoperative period of coronary artery bypass graft surgery. *Arq Bras Cardiol* 2003;82:42–46.
555. Tsuboi J, Kawazoe K, Izumoto H, Okabayashi H. Postoperative treatment with carvedilol, a-adrenergic blocker, prevents paroxysmal atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Circ J* 2008;72:588–591.
556. Koniari I, Apostolakis E, Rogkakou C, Baikoussis NG, Dougenis DE. Pharmacologic prophylaxis for atrial fibrillation following cardiac surgery: a systematic review. *J Cardiothorac Surg* 2010;5:121.
557. Dunning J, Treasure T, Versteegh M, Nashef SA. Guidelines on the prevention and management of de novo atrial fibrillation after cardiac and thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;30:852–872.
558. Wurdeman RL, Mooss AN, Mohiuddin SM, Lenz TL. Amiodarone vs. sotalol as prophylaxis against atrial fibrillation/flutter after heart surgery: a meta-analysis. *Chest* 2002;121(4):1203–1210.
559. Zhu J, Wang C, Gao D, Zhang C, Zhang Y, Lu Y, Gao Y. Meta-analysis of amiodarone vs. beta-blocker as a prophylactic therapy against atrial fibrillation following cardiac surgery. *Intern Med J* 2012;42(10):1078–1087.
560. El-Chami MF, Kilgo P, Thourani V, Lattouf OM, Delurgio DB, Guyton RA, Leon AR, Puskas JD. New-onset atrial fibrillation predicts long-term mortality after coronary artery bypass graft. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(13):1370–1376.
561. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, Calkins H, Camm AJ, Cappato R, Cosio F, Crijns H, Diener HC, Goette A, Israel CW, Kuck KH, Lip GY, Nattel S, Page RL, Ravens U, Schotten U, Steinbeck G, Vardas P, Waldo A, Wegscheider K, Willems S, Breithardt G. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference 'research perspectives in AF'. *Eur Heart J* 2009;30(24):2969–2977c.
562. Cox JL, AdN, Palazzo T. Impact of the maze procedure on the stroke rate in patients with atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118(5):833–840.
563. Garcia-Fernandez MA, Perez-David E, Quiles J, Peralta J, Garcia-Rojas I, Bermejo J, Moreno M, Silva J. Role of left atrial appendage obliteration in stroke reduction in patients with mitral valve prosthesis: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(7):1253–1258.
564. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Mullin CM, Sick P, Investigators PA. Percutaneous closure of the left atrial appendage vs. warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2009;374(9689):534–542.
565. Bagshaw SM, Galbraith PD, Mitchell LB, Sauve R, Exner DV, Ghali WA. Prophylactic amiodarone for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2006;82:1927–1937.
566. Reddy VY, Holmes D, Doshi SK, Neuzil P, Kar S. Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the Continued Access Registry. *Circulation* 2011;123:417–424.
567. Otterstad JE, Kirwan BA, Lubsen J, De Brouwer S, Fox KA, Corell P, Poole-Wilson PA, Action I. Incidence and outcome of atrial fibrillation in stable symptomatic coronary disease. *Scand Cardiovasc J* 2006;40(3):152–159.

568. Goldenberg I, Moss AJ, McNitt S, Zareba W, Hall WJ, Andrews ML, Wilber DJ, Klein HU, Investigators M-I. Time dependence of defibrillator benefit after coronary revascularization in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT)-II. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(9):1811–1817.
569. Wang G, Bainbridge D, Martin J, Cheng D. The efficacy of an intraoperative cell saver during cardiac surgery: a meta-analysis of randomized trials. *Anesth Analg* 2009;109(2):320–30.
570. McIlroy DR, Myles PS, Phillips LE, Smith JA. Antifibrinolytics in cardiac surgical patients receiving aspirin: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2009;102(2):168–178.
571. Bhaskar B, Dulhunty J, Mullany DV, Fraser JF. Impact of blood product transfusion on short and long-term survival after cardiac surgery: more evidence. *Ann Thorac Surg* 2012;94(2):460–467.
572. Jakobsen CJ, Ryhammer PK, Tang M, Andreassen JJ, Mortensen PE. Transfusion of blood during cardiac surgery is associated with higher long-term mortality in low-risk patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;42(1):114–120.
573. Hajar LA, Vincent JL, Galas FR, Nakamura RE, Silva CM, Santos MH, Fukushima J, Kalil Filho R, Sierra DB, Lopes NH, Mauad T, Roquim AC, Sundin MR, Leao WC, Almeida JR, Pomerantzeff PM, Dallan LO, Jatene FB, Stolf NA, Auler JO Jr. Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304(14):1559–1567.
574. Zenati MA, Shroyer AL, Collins JF, Hattler B, Ota T, Almassi GH, Amidi M, Novitzky D, Grover FL, Sonel AF. Impact of endoscopic vs. open saphenous vein harvest technique on late coronary artery bypass grafting patient outcomes in the ROOBY (Randomized On/Off Bypass) Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141(2):338–344.
575. Lopes RD, Hafley GE, Allen KB, Ferguson TB, Peterson ED, Harrington RA, Mehta RH, Gibson CM, Mack MJ, Kouchouk NT, Califf RM, Alexander JH. Endoscopic vs. Open Vein-Graft Harvesting in Coronary-Artery Bypass Surgery. *NEng J Med* 2009;361(3):235–244.
576. Deppe AC, Liakopoulos OJ, Choi YH, Slottosch I, Kuhn EW, Scherner M, Stange S, Wahlers T. Endoscopic vein harvesting for coronary artery bypass grafting: a systematic review with meta-analysis of 27,789 patients. *J Surg Res* 2012;180(1):114–124.
577. Yun KL, Wu Y, Aharonian V, Mansukhani P, Pfeffer TA, Sintek CF, Kochamba GS, Grunkemeier G, Khonsari S. Randomized trial of endoscopic vs. open vein harvest for coronary artery bypass grafting: six-month patency rates. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129(3):496–503.
578. Ouzounian M, Hassan A, Buth KJ, MacPherson C, Ali IM, Hirsch GM, Ali IS. Impact of endoscopic vs. open saphenous vein harvest techniques on outcomes after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2010;89(2):403–408.
579. Williams JB, Peterson ED, Brennan JM, Sedrakyan A, Tavriss D, Alexander JH, Lopes RD, Dokholyan RS, Zhao Y, O'Brien SM, Michler RE, Thourani VH, Edwards FH, Duggirala H, Gross T, Marinac-Dabic D, Smith PK. Association between endoscopic vs. open vein-graft harvesting and mortality, wound complications and cardiovascular events in patients undergoing CABG surgery. *JAMA* 2012;308(5):475–484.
580. Brown EN, Kon ZN, Tran R, Burris NS, Guj, Laird P, Brazio PS, Kallam S, Schwartz K, Bechtel L, Joshi A, Zhang S, Poston RS. Strategies to reduce intraluminal clot formation in endoscopically harvested saphenous veins. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134(5):1259–1265.
581. Khaleel MS, Dorheim TA, Duryee MJ, Durbin HE Jr, Bussey WD, Garvin RP, Klassen LW, Thiele GM, Anderson DR. High-pressure distention of the saphenous vein during preparation results in increased markers of inflammation: a potential mechanism for graft failure. *Ann Thorac Surg* 2012;93(2):552–558.
582. Rousou LJ, Taylor KB, Lu XG, Healey N, Crittenden MD, Khuri SF, Thatté HS. Saphenous vein conduits harvested by endoscopic technique exhibit structural and functional damage. *Ann Thorac Surg* 2009;87(1):62–70.
583. Navia JL, Olivares G, Ehasz P, Gillinov AM, Svensson LG, Brozzi N, Lytle B. Endoscopic radial artery harvesting procedure for coronary artery bypass grafting. *Ann Cardiothorac Surg* 2013;2(4):557–564.
584. Souza DS, Dashwood MR, Tsui JC, Filbey D, Bodin L, Johansson B, Borowiec J. Improved patency in vein grafts harvested with surrounding tissue: results of a randomized study using three harvesting techniques. *Ann Thorac Surg* 2002;73(4):1189–1195.
585. Johansson BL, Souza DS, Bodin L, Filbey D, Loesch A, Geijer H, Bojo L. Slower progression of atherosclerosis in vein grafts harvested with 'no touch' technique compared with conventional harvesting technique in coronary artery bypass grafting: an angiographic and intravascular ultrasound study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;38(4):414–419.
586. Deo SV, Shah IK, Dunlay SM, Erwin PJ, Locker C, Altarabsheh SE, Boilson BA, Park SJ, Joyce LD. Bilateral internal thoracic artery harvest and deep sternal wound infection in diabetic patients. *Ann Thorac Surg* 2013;95(3):862–869.
587. SaMP, Ferraz PE, Escobar RR, Vasconcelos FP, Ferraz AA, Braile DM, Lima RC. Skeletonized vs. pedicled internal thoracic artery and risk of sternal wound infection after coronary bypass surgery: meta-analysis and meta-regression of 4817 patients. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2013;16(6):849–857.
588. Sakic A, Chevchik O, Kilo J, Schistek R, Mueller LC, Ulmer H, Grimm M, Ruttman E. Simple adaptations of surgical technique to critically reduce the risk of postoperative sternal complications in patients receiving bilateral internal thoracic arteries. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2013;17(2):378–382.
589. Lytle BV. Skeletonized internal thoracic artery grafts and wound complications. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121(4):625–627.
590. Wendler O, Hennen B, Markwirth T, König J, Tscholl D, Huang Q, Shihangi E, Schafers HJ. T grafts with the right internal thoracic artery to left internal thoracic artery vs. the left internal thoracic artery and radial artery: flow dynamics in the internal thoracic artery main stem. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118(5):841–848.
591. Taggart DP. Incomplete revascularization: appropriate and inappropriate. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41(3):542–543.
592. Zimarino M, Curzen N, Cicchitti V, De Caterina R. The adequacy of myocardial revascularization in patients with multivessel coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2013;168(3):1748–1757.
593. Ong AT, Serruys PW. Complete revascularization: coronary artery bypass graft surgery vs. percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2006;114(3):249–255.
594. Farooq V, Serruys PW, Garcia-Garcia HM, Zhang Y, Bourantas CV, Holmes DR, Mack M, Feldman T, Morice MC, Stahle E, James S, Colombo A, Diletti R, Papafaklis MI, de Vries T, Morel MA, van Es GA, Mohr FW, Dawkins KD, Kappetein AP, Sianos G, Boersma E. The negative impact of incomplete angiographic revascularization on clinical outcomes and its association with total occlusions: the SYNTAX (Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery) trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(3):282–294.
595. Head SJ, Mack MJ, Holmes DR Jr, Mohr FW, Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP. Incidence, predictors and outcomes of incomplete revascularization after percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting: a subgroup analysis of 3-year SYNTAX data. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41(3):535–541.
596. Kim YH, Park DW, Lee JY, Kim WJ, Yun SC, Ahn JM, Song HG, Oh JH, Park JS, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, Park SW, Park SJ. Impact of angiographic complete revascularization after drug-eluting stent implantation or coronary artery bypass graft surgery for multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2011;123(21):2373–2381.
597. Mohammadi S, Kalavrouziotis D, Dagenais F, Voisine P, Charbonneau E. Completeness of revascularization and survival among octogenarians with triple-vessel disease. *Ann Thorac Surg* 2012;93(5):1432–1437.
598. Yi G, Youn YN, Joo HC, Hong S, Yoo KJ. Association of incomplete revascularization with long-term survival after off-pump coronary artery bypass grafting. *J Surg Res* 2013;185(1):166–173.
599. Rastan AJ, Walther T, Falk V, Kempfert J, Merk D, Lehmann S, Holzhey D, Mohr FW. Does reasonable incomplete surgical revascularization affect early or long-term survival in patients with multivessel coronary artery disease receiving left internal mammary artery bypass to left anterior descending artery? *Circulation* 2009;120(11 Suppl):S70–77.
600. Garcia S, Sandoval Y, Roukoz H, Adabag S, Canoniero M, Yannopoulos

- D, Brilakis ES. Outcomes after complete vs. incomplete revascularization of patients with multivessel coronary artery disease: a meta-analysis of 89,883 patients enrolled in randomized clinical trials and observational studies. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(16):1421–1431.
601. Scott R, Blackstone EH, McCarthy PM, Lytle BW, Loop FD, White JA, Cosgrove DM. Isolated bypass grafting of the left internal thoracic artery to the left anterior descending coronary artery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;120(1): 173–184.
602. Boylan MJ, Lytle BW, Loop FD, Taylor PC, Borsh JA, Goormastic M, Cosgrove DM. Surgical treatment of isolated left anterior descending coronary stenosis. Comparison of left internal mammary artery and venous autograft at 18 to 20 years of follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1994;107:657–662.
603. Sabik JF 3rd, Blackstone EH, Gillinov AM, Banbury MK, Smedira NG, Lytle BW. Influence of patient characteristics and arterial grafts on freedom from coronary reoperation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131(1):90–98.
604. Schmitto JD, Rajab TK, Cohn LH. Prevalence and variability of internal mammary graft use in contemporary multivessel coronary artery bypass graft. *Curr Opin Cardiol* 2010;25(6):609–612.
605. Taggart DP, D'Amico R, Altman DG. Effect of arterial revascularisation on survival: a systematic review of studies comparing bilateral and single internal mammary arteries. *Lancet* 2001;358(9285):870–875.
606. Ruttman E, Fischler N, Sakic A, Chevchik O, Alber H, Schistek R, Ulmer H, Grimm M. Second internal thoracic artery vs. radial artery in coronary artery bypass grafting: a long-term, propensity score-matched follow-up study. *Circulation* 2011;124(12):1321–1329.
607. Galbut DL, Kurlansky PA, Traad EA, Dorman MJ, Zucker M, Ebra G. Bilateral internal thoracic artery grafting improves long-term survival in patients with reduced ejection fraction: a propensity-matched study with 30-year follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143(4):844–853 e4.
608. Grau JB, Ferrari G, Mak AW, Shaw RE, Brizzio ME, Mindich BP, Strobeck J, Zapolanski A. Propensity matched analysis of bilateral internal mammary artery vs. single left internal mammary artery grafting at 17-year follow-up: validation of a contemporary surgical experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41(4):770–775; discussion 776.
609. Lytle BW. Bilateral internal thoracic artery grafting. *Ann Cardiothorac Surg* 2013;2(4): 485–492.
610. Weiss AJ, Zhao S, Tian DH, Taggart DP, Yan TD. A meta-analysis comparing bilateral internal mammary artery with left internal mammary artery for coronary artery bypass grafting. *Ann Cardiothorac Surg* 2013;2(4):390–400.
611. Hemo E, Mohr R, Uretzky G, Katz G, Popovits N, Pevni D, Medalion B. Long-term outcomes of patients with diabetes receiving bilateral internal thoracic artery grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;146(3):586–592.
612. Taggart DP, Lees B, Gray A, Altman DG, Flather M, Channon K, Investigators ART. Protocol for the Arterial Revascularisation Trial (ART). A randomised trial to compare survival following bilateral vs. single internal mammary grafting in coronary revascularisation [SRCTN46552265]. *Trials* 2006;7:7.
613. Elmistekawy EM, Gawad N, Bourke M, Mesana T, Boodhwani M, Rubens FD. Is bilateral internal thoracic artery use safe in the elderly? *J Card Surg* 2012;27(1):1–5.
614. Toumpoulis IK, Theakos N, Dunning J. Does bilateral internal thoracic artery harvest increase the risk of mediastinitis? *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2007; 6(6):787–791.
615. Tranbaugh RF, Dimitrova KR, Friedmann P, Geller CM, Harris LJ, Stelzer P, Cohen B, Hoffman DM. Radial artery conduits improve long-term survival after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2010;90(4):1165–1172.
616. Tranbaugh RF, Dimitrova KR, Friedmann P, Geller CM, Harris LJ, Stelzer P, Cohen BM, Ko W, DeCastro H, Lucido D, Hoffman DM. Coronary artery bypass grafting using the radial artery: clinical outcomes, patency, and need for reintervention. *Circulation* 2012;126(11 Suppl 1):S170–175.
617. Schwann TA, Engoren M, Bonnell M, Clancy C, Habib RH. Comparison of late coronary artery bypass graft survival effects of radial artery vs. saphenous vein grafting in male and female patients. *Ann Thorac Surg* 2012;94(5):1485–1491.
618. Hayward PA, Gordon IR, Hare DL, Matalanis G, Horrigan ML, Rosalio A, Buxton BF. Comparable patencies of the radial artery and right internal thoracic artery or saphenous vein beyond 5 years: results from the Radial Artery Patency and Clinical Outcomes trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139(1):60–65; discussion 65–67.
619. Kieser TM, Rose S, Kowalewski R, Belenkie I. Transit-time flow predicts outcomes in coronary artery bypass graft patients: a series of 1000 consecutive arterial grafts. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;38(2):155–162.
620. Jokinen JJ, Werkkala K, Vainikka T, Perakyla T, Simpanen J, Jhlberg L. Clinical value of intra-operative transit-time flow measurement for coronary artery bypass grafting: a prospective angiography-controlled study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;39(6): 918–923.
621. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Paolasso E, Straka Z, Piegas LS, Akar AR, Jain AR, Noisieux N, Padmanabhan C, Bahamondes JC, Novick RJ, Vaijyanath P, Reddy SK, Tao L, Olavegogeochea PA, Airan B, Sulling TA, Whitlock RP, Ou Y, Pogue J, Chrolavicius S, Yusuf S, Investigators C. Effects of off-pump and on-pump coronary-artery bypass grafting at 1 year. *N Engl J Med* 2013;368(13):1179–1188.
622. Diegeler A, Borgermann J, Kappert U, Breuer M, Boning A, Ursulescu A, Rastan A, Holzhey D, Treede H, Riess FC, Veeckmann P, Asfoor A, Reents W, Zacher M, Hilker M. Off-pump vs. on-pump coronary-artery bypass grafting in elderly patients. *N Engl J Med* 2013;368(13):1189–1198.
623. Shroyer AL, Grover FL, Hattler B, Collins JF, McDonald GO, Kozora E, Lucke JC, Baltz JH, Novitzky D. On-pump vs. off-pump coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2009;361(19):1827–1837.
624. Houliand K, Kjeldsen BJ, Madsen SN, Rasmussen BS, Holme SJ, Nielsen PH, Mortensen PE, Group DS. On-pump vs. off-pump coronary artery bypass surgery in elderly patients: results from the Danish on-pump vs. off-pump randomization study. *Circulation* 2012;125(20):2431–2439.
625. Hattler B, Messenger JC, Shroyer AL, Collins JF, Haugen SJ, Garcia JA, Baltz JH, Cleveland JC Jr., Novitzky D, Grover FL, Veterans Affairs Randomized On, /Off Bypass Study G. Off-Pump coronary artery bypass surgery is associated with worse arterial and saphenous vein graft patency and less effective revascularization: Results from the Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass (ROOBY) trial. *Circulation* 2012;125(23):2827–2835.
626. Sedrakyan A, Wu AV, Parashar A, Bass EB, Treasure T. Off-pump surgery is associated with reduced occurrence of stroke and other morbidity as compared with traditional coronary artery bypass grafting: a meta-analysis of systematically reviewed trials. *Stroke* 2006;37(11):2759–2769.
627. Keeling WB, Kilgo PD, Puskas JD, Halkos ME, Lattouf OM, Guyton RA, Thourani VH. Off-pump coronary artery bypass grafting attenuates morbidity and mortality for patients with low and high body mass index. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;146(6):1142–1148.
628. Puskas JD, Williams WH, O'Donnell R, Patterson RE, Sigman SR, Smith AS, Baiokt, Kilgo PD, Guyton RA. Off-pump and on-pump coronary artery bypass grafting are associated with similar graft patency, myocardial ischemia, and freedom from reintervention: long-term follow-up of a randomized trial. *Ann Thorac Surg* 2011;91(6): 1836–1842; discussion 1842–1843.
629. Puskas JD, Thourani VH, Kilgo P, Cooper W, Vassiliades T, Vega JD, Morris C, Chen E, Schmotzer BJ, Guyton RA, Lattouf OM. Off-pump coronary artery bypass disproportionately benefits high-risk patients. *Ann Thorac Surg* 2009;88(4): 1142–1147.
630. Head SJ, Borgermann J, Osnabrugge RL, Kieser TM, Falk V, Taggart DP, Puskas JD, Gummert JF, Kappetein AP. Coronary artery bypass grafting: Part 2: optimizing outcomes and future prospects. *Eur Heart J* 2013;34(37):2873–2886.
631. Diegeler A, Walther T, Metz S, Falk V, Krakor R, Autschbach R, Mohr FW. Comparison of MIDCAP vs. conventional CABG surgery regarding pain and quality of life. *Heart Surg Forum* 1999;2(4):290–295; discussion 295–296.

632. Groh MA, Sutherland SE, Burton HG 3rd, Johnson AM, Ely SW. Port-access coronary artery bypass grafting: technique and comparative results. *Ann Thorac Surg* 1999; 68(4):1506–1508.
633. Lapierre H, Chan V, Sohmer B, Mesana TG, Ruel M. Minimally invasive coronary artery bypass grafting via a small thoracotomy vs. off-pump: a case-matched study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 40(4):804–810.
634. Siregar S, Groenwold RH, de Mol BA, Speekenbrink RG, Versteegh MI, Brandon Bravo Bruinsma GJ, Bots ML, van der Graaf Y, van Herwerden LA. Evaluation of cardiac surgery mortality rates: 30-day mortality or longer follow-up? *Eur J Cardiothorac Surg* 2013; 44(5):875–883.
635. Peterson ED, Coombs LP, DeLong ER, Haan CK, Ferguson TB. Procedural volume as a marker of quality for CABG surgery. *JAMA* 2004; 291(2):195–201.
636. Sergeant P, Blackstone E, Meyns B. Validation and interdependence with patient variables of the influence of procedural variables on early and late survival after CABG. K.U. Leuven Coronary Surgery Program. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 12(1):1–19.
637. Williams JB, Peterson ED, Brennan JM, Sedrakyan A, Tavris D, Alexander JH, Lopes DR, Dokholyan RS, Zhao Y, O'Brien SM, Michler RE, Thorurani VH, Edwards FH, Duggirala H, Gross T, Marinac-Dabic D, Smith PK. Association Between Endoscopic vs. Open Vein-Graft Harvesting and Mortality, Wound Complications, and Cardiovascular Events in Patients Undergoing CABG Surgery. *JAMA* 2012; 308(5):475–484.
638. Bakaeen FG. Endoscopic vein harvest for coronary artery bypass grafting is safe. *J Surg Res* 2013; 185(2):522–523.
639. Schmitto JD, Rajab TK, Cohn LH. Prevalence and variability of internal mammary graft use in contemporary multivessel coronary artery bypass graft. *Curr Opin Cardiol* 2010; 25:609–612.
640. Dorman MJ, Kurlansky PA, Traad EA, Galbut DL, Zucker M, Ebra G. Bilateral Internal Mammary Artery Grafting Enhances Survival in Diabetic Patients: A 30-Year Follow-Up of Propensity Score 2 Matched Cohorts. *Circulation* 2012; 126: 2935–2942.
641. Kieser TM, Lewin AM, Graham MM, Martin BJ, Galbraith PD, Rabi DM, Norris CM, Faris PD, Knudtson ML, Ghali WA, Investigators A. Outcomes associated with bilateral internal thoracic artery grafting: the importance of age. *Ann Thorac Surg* 2011; 92(4):1269–1275; discussion 1275–1276.
642. Desai ND, Cohen EA, Naylor CD, Fremes SE. A Randomized Comparison of Radial-Artery and Saphenous-Vein Coronary Bypass Grafts. *N Engl J Med* 2004; 351:2302–2309.
643. Tatoulis J. Total arterial coronary revascularization-patient selection, stenoses, conduits, targets. *Ann Cardiothorac Surg* 2013; 2(4):499–506.
644. Borgermann J, Hakim K, Renner A, Parsa A, Aboud A, Becker T, Mashhoff M, Zittermann A, Gummert JF, Kuss O. Clampless off-pump vs. conventional coronary artery revascularization: a propensity score analysis of 788 patients. *Circulation* 2012; 126(11 Suppl 1):S176–182.
645. Brophy JM, Belisle P, Joseph L. Evidence for use of coronary stents. A hierarchical bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 138(10):777–786.
646. Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, Dotzer F, Schuhlen H, Neumann FJ, Fleckenstein M, Pfafferott C, Seyfarth M, Schomig A. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO) trial. *Circulation* 2001; 103(23):2816–2821.
647. Pache J, Kastrati A, Mehilli J, Schuhlen H, Dotzer F, Hausleiter J, Fleckenstein M, Neumann FJ, Sattelberger U, Schmitt C, Muller M, Dirschinger J, Schomig A. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO-2) trial. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(8):1283–1288.
648. Mehran R, Baber U, Steg PG, Ariti C, Weisz G, Witztzenbichler B, Henry TD, Kini AS, Stuckey T, Cohen DJ, Berger PB, Iakovou I, Dangas G, Waksman R, Antonucci D, Sartori S, Krucoff MW, Hermiller JB, Shawl F, Gibson CM, Chieffo A, Alu M, Moliterno DJ, Colombo A, Pocock S. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet* 2013; 382(9906): 1714–1722.
649. Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Kaiser C, Valgimigli M, Kelbaek H, Menichelli M, Sabate M, Suttorp MJ, Baumgart D, Seyfarth M, Pfisterer ME, Schomig A. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med* 2007; 356(10):1030–1039.
650. Stone GW, Moses JW, Ellis SG, Schofer J, Dawkins KD, Morice MC, Colombo A, Schampaert E, Grube E, Kirtane AJ, Cutlip DE, Fahy M, Pocock SJ, Mehran R, Leon MB. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med* 2007; 356(10):998–1008.
651. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, Abrecht L, Vaina S, Morger C, Kukreja N, Juni P, Sianos G, Hellige G, van Domburg RT, Hess OM, Boversma E, Meier B, Windecker S, Serruys PW. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet* 2007; 369(9562):667–678.
652. De Luca G, Dirksen MT, Spaulding C, Kelbaek H, Schalij M, Thuesen L, van der Hoeven B, Vink MA, Kaiser C, Musto C, Chechi T, Spaziani G, Diaz de la Llera LS, Pasceri V, Di Lorenzo E, Violini R, Cortese G, Suryapranata H, Stone GW. Drug-eluting vs. bare-metal stents in primary angioplasty: a pooled patient-level meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med* 2012; 172(8): 611–621, discussion 621–622.
653. Nabel EG, Braunwald E. A tale of coronary artery disease and myocardial infarction. *N Engl J Med* 2012; 366(1):54–63.
654. Stone GW, Rizvi A, Newman W, Mastali K, Wang JC, Caputo R, Doozadeh J, Cao S, Simonton CA, Sudhir K, Lansky AJ, Cutlip DE, Kereiakes DJ. Everolimus-eluting vs. paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010; 362(18):1663–1674.
655. Serruys PW, Silber S, Garg S, van Geuns RJ, Richardt G, Buszman PE, Kelbaek H, van Boven AJ, Hofma SH, Linke A, Klauss V, Wijns W, Macaya C, Garot P, DiMario C, Manoharan G, Kornowski R, Ischinger T, Bartorelli A, Ronden J, Bressers M, Gobbens P, Negoita M, van Leeuwen F, Windecker S. Comparison of zotarolimus-eluting and everolimus-eluting coronary stents. *N Engl J Med* 2010; 363(2):136–146.
656. Christiansen EH, Jensen LO, Thayssen P, Tilsted HH, Krusell LR, Hansen KN, Kalltoft A, Maeng M, Kristensen SD, Botker HE, Terkelsen CJ, Villadsen AB, Ravkilde J, Aaroe J, Madsen M, Thuesen L, Lassen JF. Biolimus-eluting biodegradable polymer-coated stent vs. durable polymer-coated sirolimus-eluting stent in unselected patients receiving percutaneous coronary intervention (SORT OUT V): a randomized non-inferiority trial. *Lancet* 2013; 381(9867):661–669.
657. Byrne RA, Kastrati A, Kufner S, Massberg S, Birkmeier KA, Laugwitz KL, Schulz S, Pache J, Fusaro M, Seyfarth M, Schomig A, Mehilli J. Randomized, non-inferiority trial of three limus agent-eluting stents with different polymer coatings: the Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Test Efficacy of 3 Limus-Eluting Stents (ISAR-TEST-4) Trial. *Eur Heart J* 2009; 30(20):2441–2449.
658. Smits PC, Hofma S, Togni M, Vazquez N, Valdes M, Voudris V, Slagboom T, Goy JJ, Vuillomenet A, Serra A, Nouchet RT, den Heijer P, van der Ent M. Abluminal biodegradable polymer biolimus-eluting stent vs. durable polymer everolimus-eluting stent (COMPARE II): a randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2013; 381(9867):651–660.
659. Massberg S, Byrne RA, Kastrati A, Schulz S, Pache J, Hausleiter J, Ibrahim T, Fusaro M, Ott I, Schomig A, Laugwitz KL, Mehilli J. Polymer-free sirolimus- and probucol-eluting vs. new generation zotarolimus-eluting stents in coronary artery disease: the Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Test Efficacy of Sirolimus- and Probucoeluting vs. Zotarolimus-eluting Stents (ISAR-TEST 5) trial. *Circulation* 2011; 124(5):624–632.
660. Tada N, Virmani R, Grant G, Bartlett L, Black A, Clavijo C, Christians U, Betts R, Savage D, Su SH, Shulze J, Kar S. Polymer-free biolimus a9-coated stent demonstrates more sustained intimal inhibition, improved healing, and reduced inflammation compared with a polymer-coated sirolimus-eluting cypher stent in a porcine model. *Circ Cardiovasc Interv* 2010; 3(2):174–183.
661. Planer D, Smits PC, Kereiakes DJ, Kedhi E, Fahy M, Xu K, Serruys PW, Stone GW. Comparison of everolimus- and paclitaxel-eluting stents in patients with acute and stable coronary syndromes: pooled results from the SPIRIT (A Clinical Evaluation of the XIENCE V Everolimus Eluting Coronary Stent System) and COMPARE (A Trial of Everolimus-Eluting Stents and Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary

- Revascularization in Daily Practice) Trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4(10):1104–1115.
662. Park KW, Kang SH, Velders MA, Shin DH, Hahn S, Lim WH, Yang HM, Lee HY, Van Boven AJ, Hofma SH, Kang HJ, Koo BK, Oh BH, Park YB, Kandzari DE, Kim HS. Safety and efficacy of everolimus- vs. sirolimus-eluting stents: a systematic review and meta-analysis of 11 randomized trials. *Am Heart J* 2013;165(2):241–250 e4.
663. Hawn MT, Graham LA, Richman JS, Itani KM, Henderson WG, Maddox TM. Risk of major adverse cardiac events following noncardiac surgery in patients with coronary stents. *JAMA* 2013;310(14):1462–1472.
664. Stone GW, Teirstein PS, Meredith IT, Farah B, Dubois CL, Feldman RL, Dens J, Hagiwara N, Allocco DJ, Dawkins KD. A prospective, randomized evaluation of a novel everolimus-eluting coronary stent: the PLATINUM (a Prospective, Randomized, Multicenter Trial to Assess an Everolimus-Eluting Coronary Stent System [PROMUS Element] for the Treatment of Up to Two de Novo Coronary Artery Lesions) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(16):1700–1708.
665. von Birgelen C, Sen H, Lam MK, Danse PV, Jessurun GA, Hautvast RW, van Houwelingen GK, Schramm AR, Gin RM, Louwenburg JW, de Man FH, Stoel MG, Lowik MM, Linssen GC, Said SA, Nienhuis MB, Verhorst PM, Basalus MW, Doggen CJ, Tandjung K. Third-generation zotarolimus-eluting and everolimus-eluting stents in all-comer patients requiring a percutaneous coronary intervention (DUTCH PEERS): a randomised, single-blind, multicentre, noninferiority trial. *Lancet* 2013;383(9915):413–423.
666. von Birgelen C, Basalus MW, Tandjung K, van Houwelingen KG, Stoel MG, Louwenburg JH, Linssen GC, Said SA, Kleijne MA, Sen H, Lowik MM, van der Palen J, Verhorst PM, de Man FH. A randomized controlled trial in second-generation zotarolimus-eluting Resolute stents vs. everolimus-eluting Xience V stents in real-world patients: the TWENTE trial. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(15):1350–1361.
667. Kedhi E, Joesoef KS, McFadden E, Wassing J, van Mieghem C, Goedhart D, Smits PC. Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice (COMPARE): a randomised trial. *Lancet* 2010;375(9710):201–209.
668. Windecker S, Serruys PW, Wandel S, Buszman P, Trznadel S, Linke A, Lenk K, Ischinger T, Klaus V, Eberli F, Corti R, Wijns W, Morice MC, di Mario C, Davies S, van Geuns RJ, Eerdmans P, van Es GA, Meier B, Juni P. Biolimus-eluting stent with biodegradable polymer vs. sirolimus-eluting stent with durable polymer for coronary revascularisation (LEADERS): a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2008;372(9644):1163–1173.
669. Natsuaki M, Kozuma K, Morimoto T, Kadota K, Muramatsu T, Nakagawa Y, Akasaka T, Igarashi K, Tanabe K, Morino Y, Ishikawa T, Nishikawa H, Awata M, Abe M, Okada H, Takatsu Y, Ogata N, Kimura K, Urasawa K, Tarutani Y, Shiode N, Kimura T. Biodegradable polymer biolimus-eluting stent vs. durable polymer everolimus-eluting stent: a randomized, controlled, noninferiority trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(3):181–190.
670. Serruys PW, Garg S, Abizaid A, Ormiston J, Windecker S, Verheye S, Dubois C, Stewart J, Hauptmann KE, Schofer J, Stangl K, Witzensbichler B, Wiemer M, Barbato E, de Vries T, den Drijver AM, Otake H, Meredith L, Toyloy S, Fitzgerald P. A randomised comparison of novolimus-eluting and zotarolimus-eluting coronary stents: 9-month follow-up results of the EXCELLA II study. *Euro-Intervention* 2010;6(2):195–205.
671. Verheye S, Ramcharitar S, Grube E, Schofer JJ, Witzensbichler B, Kovac J, Hauptmann KE, Agostoni P, Wiemer M, Lefevre T, Spaargaren R, Serruys PW, Garcia-Garcia HM, van Geuns RJ. Six-month clinical and angiographic results of the STENTYS(R) self-apposing stent in bifurcation lesions. *EuroIntervention* 2011;7(5):580–587.
672. Verheye S, Agostoni P, Dubois CL, Dens J, Ormiston J, Worthley S, Trauthen B, Hasegawa T, Koo BK, Fitzgerald PJ, Mehran R, Lansky AJ. 9-month clinical, angiographic, and intravascular ultrasound results of a prospective evaluation of the Axxess self-expanding biolimus A9-eluting stent in coronary bifurcation lesions: the DIVERGE (Drug-Eluting Stent Intervention for Treating Side Branches Effectively) study. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(12):1031–1039.
673. Buyschaert I, Dubois CL, Dens J, Ormiston J, Worthley S, McClean D, Ottervanger JP, Meredith I, Uren N, Wijns W, Whitbourn R, Mehran R, Lansky AJ, Bichalska M, Meis S, Verheye S. Three-year clinical results of the Axxess Biolimus A9 eluting bifurcation stent system: the DIVERGE study. *EuroIntervention* 2013;9(5):573–581.
674. Dani S, Costa RA, Joshi H, Shah J, Pandya R, Virmani R, Sheiban I, Bhatt S, Abizaid A. First-in-human evaluation of the novel BioMime sirolimus-eluting coronary stent with bioabsorbable polymer for the treatment of single de novo lesions located in native coronary vessels - results from the meriT-I trial. *EuroIntervention* 2013;9(4):493–500.
675. Haude M, Lee SW, Worthley SG, Silber S, Verheye S, Erbs S, Rosli MA, Botelho R, Meredith I, Sim KH, Stella PR, Tan HC, Whitbourn R, Thambar S, Abizaid A, Koh TH, Den Heijer P, Parise H, Cristea E, Maebara A, Mehran R. The REMEDIE trial: a randomized comparison of a combination sirolimus-eluting endothelial progenitor cell capture stent with a paclitaxel-eluting stent. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6(4):334–343.
676. Vranckx P, Serruys PW, Gambhir S, Sousa E, Abizaid A, Lemos P, Ribeiro E, Dani SI, Dalal JJ, Mehan V, Dhar A, Dutta AL, Reddy KN, Chand R, Ray A, Symons J. Biodegradable-polymer-based, paclitaxel-eluting Infimum stent: 9-month clinical and angiographic follow-up results from the SIMPLE II prospective multi-centre registry study. *EuroIntervention* 2006;2(3):310–317.
677. Ormiston J, Webster M, Stewart J, Vrolix M, Whitbourn R, Donohoe D, Knappe C, Lansky A, Attizzani GF, Fitzgerald P, Kandzari DE, Wijns W. First-in-Human Evaluation of a Bioabsorbable Polymer-Coated Sirolimus-Eluting Stent: Imaging and Clinical Results of the DESSOLVE I Trial (DES With Sirolimus and a Bioabsorbable Polymer for the Treatment of Patients With De Novo Lesion in the Native Coronary Arteries). *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6(10):1026–1034.
678. Dani S, Kukreja N, Parikh P, Joshi H, Prajapati J, Jain S, Thavni S, Shah B, Dutta JP. Biodegradable-polymer-based, sirolimus-eluting Supralimus stent: 6-month angiographic, 30-month clinical follow-up results from the series I prospective study. *EuroIntervention* 2008;4(1):59–63.
679. Seth A, Chandra P, Chouhan NS, Thakkar AS. A first-in-man study of sirolimus-eluting, biodegradable polymer coated cobalt chromium stent in real life patients. *Indian Heart J* 2012;64(6):547–552.
680. Meredith IT, Verheye S, Dubois CL, Dens J, Fajadet J, Carrie D, Walsh S, Oldroyd KG, Varenne O, El-Jack S, Moreno R, Joshi AA, Allocco DJ, Dawkins KD. Primary endpoint results of the EVOLVE trial: a randomized evaluation of a novel bioabsorbable polymer-coated, everolimus-eluting coronary stent. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(15):1362–1370.
681. Carrie D, Berland J, Verheye S, Hauptmann KE, Vrolix M, Violini R, Dibie A, Berti S, Maupas E, Antoniucci D, Schofer J. A multicenter randomized trial comparing amphimus- with paclitaxel-eluting stents in de novo native coronary artery lesions. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(15):1371–1376.
682. Mehilli J, Kastrati A, Wessely R, Dibra A, Hausleiter J, Jaszchke B, Dirschinger J, Schomig A. Randomized trial of a nonpolymer-based rapamycin-eluting stent vs. a polymer-based paclitaxel-eluting stent for the reduction of late lumen loss. *Circulation* 2006;113(2):273–279.
683. Byrne RA, Iijima R, Mehilli J, Pinieck S, Bruskina O, Schomig A, Kastrati A. Durability of antirestenotic efficacy in drug-eluting stents with and without permanent polymer. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2(4):291–299.
684. Garg S, Bourantas C, Serruys PW. New concepts in the design of drug-eluting coronary stents. *Nat Rev Cardiol* 2013;10(5):248–260.
685. Ormiston JA, Serruys PW, Regar E, Dudek D, Thuesen L, Webster MW, Onuma Y, Garcia-Garcia HM, McGreevy R, Veldhof S. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system for patients with single de novo coronary artery lesions (ABSORB): a prospective open-label trial. *Lancet* 2008;371(9616):899–907.
686. Serruys PW, Ormiston JA, Onuma Y, Regar E, Gonzalo N, Garcia-Garcia HM, Nieman K, Bruining N, Dorange C, Miquel-Hebert K, Veldhof S, Webster M, Thuesen L, Dudek D. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system (ABSORB): 2-year outcomes and results from multiple imaging methods. *Lancet* 2009;373(9667):897–910.
687. Haude M, Erbel R, Erne P, Verheye S, Degen H, Bose D, Vermeersch

- P, Wijnbergen I, Weissman N, Prati F, Waksman R, Koolen J. Safety and performance of the drug-eluting absorbable metal scaffold (DREAMS) in patients with de-novo coronary lesions: 12 month results of the prospective, multicentre, first-in-man BIOSOLVE-I trial. *Lancet* 2013;381(9869):836–844.
688. Verheye S, Ormiston JA, Stewart J, Webster M, Sanidas E, Costa R, Costa JR Jr, Chamie D, Abizaid AS, Pinto I, Morrison L, Toyloy S, Bhat V, Yan J, Abizaid A. A Next-Generation Bioresorbable Coronary Scaffold System-From Bench to First Clinical Evaluation: Six- and 12-Month Clinical and Multimodality Imaging Results. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;7(1):89–99.
689. Maier LS, Maack C, Ritter O, Bohm M. Hotline update of clinical trials and registries presented at the German Cardiac Society meeting 2008. (PEPCAD, LokalTax, INH, German ablation registry, German device registry, DES.DE registry, DHR, Reality, SWEETHEART registry, ADMA, GERSHWIN). *Clin Res Cardiol* 2008;97(6): 356–363.
690. Fischer D, Scheller B, Schafer A, Klein G, Bohm M, Clever Y, Cremers B. Paclitaxel-coated balloon plus bare metal stent vs. sirolimus-eluting stent in de novo lesions: an IVUS study. *EuroIntervention* 2012;8(4):450–455.
691. Belkacemi A, Agostoni P, Nathoe HM, Voskuil M, Shao C, Van Belle E, Wildbergh T, Politi L, Doevendans PA, Sangiorgi GM, Stella PR. First results of the DEB-AMI (drug eluting balloon in acute ST-segment elevation myocardial infarction) trial: a multicenter randomized comparison of drug-eluting balloon plus bare-metal stent vs. bare-metal stent vs. drug-eluting stent in primary percutaneous coronary intervention with 6-month angiographic, intravascular, functional, and clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(25):2327–2337.
692. Latib A, Colombo A, Castriota F, Micari A, Cremonesi A, De Felice F, Marchese A, Tespili M, Presbitero P, Sgueglia GA, Buffoli F, Tamburino C, Varbella F, Menozzi A. A randomized multicenter study comparing a paclitaxel drug-eluting balloon with a paclitaxel-eluting stent in small coronary vessels: the BELLO (Balloon Elution and Late Loss Optimization) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(24):2473–2480.
693. Bondesson P, Lagerqvist B, James SK, Olivecrona GK, Venetsanos D, Harnek J. Comparison of two drug-eluting balloons: a report from the SCAAR registry. *Euro-Intervention* 2012;8(4):444–449.
694. Stella PR, Belkacemi A, Waksman R, Stahnke S, Torguson R, von Strandmann RP, Agostoni P, Sangiorgi G, Silber S. The Valentines Trial: results of the first one week worldwide multicentre enrolment trial, evaluating the real world usage of the second generation DIORpaclitaxel drug-eluting balloon for in-stent restenosis treatment. *EuroIntervention* 2011;7(6):705–710.
695. Waksman R, Serra A, Loh JP, Malik FT, Torguson R, Stahnke S, von Strandmann RP, Rodriguez AE. Drug-coated balloons for de novo coronary lesions: results from the Valentines II trial. *EuroIntervention* 2013;9(5):613–619.
696. Gutierrez-Chico JL, van Geuns RJ, Koch KT, Koolen JJ, Duckers H, Regar E, Serruys PW. Paclitaxel-coated balloon in combination with bare metal stent for treatment of de novo coronary lesions: an optical coherence tomography first-in-human randomised trial, balloon first vs. stent first. *EuroIntervention* 2011;7(6):711–722.
697. Hehrlein C, Dietz U, Kubica J, Jorgensen E, Hoffmann E, Naber C, Lesiak M, Schneider H, Wiemer M, Tolg R, Richardt G. Twelve-month results of a paclitaxel releasing balloon in patients presenting with in-stent restenosis First-in-Man (PEPPER) trial. *Cardiovasc Revasc Med* 2012;13(5):260–264.
698. Abdel-Wahab M, Richardt G, Joachim Buttner H, Toelg R, Geist V, Meinertz T, Schofer J, King L, Neumann FJ, Khatbab AA. High-speed rotational atherectomy before paclitaxel-eluting stent implantation in complex calcified coronary lesions: the randomized ROTAXUS (Rotational Atherectomy Prior to Taxus Stent Treatment for Complex Native Coronary Artery Disease) trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6(1):10–19.
699. Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, Bailey SR, Erbel R, Fitzgerald PJ, Pinto FJ, Rosenfield K, Siegel RJ, Tuzcu EM, Yock PG. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement, Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(5):1478–1492.
700. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai J, Orazem J, Magorien RD, O'Shaughnessy C, Ganz P. Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering I. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352(1):29–38.
701. Mintz GS, Garcia-Garcia HM, Nicholls SJ, Weissman NJ, Bruining N, Crowe T, Tardif JC, Serruys PW. Clinical expert consensus document on standards for acquisition, measurement and reporting of intravascular ultrasound regression/progression studies. *EuroIntervention* 2011;6(9):1123–1130, 9.
702. Casella G, Klaus V, Ottani F, Siebert U, Sangiorgio P, Bracchetti D. Impact of intravascular ultrasound-guided stenting on long-term clinical outcome: a meta-analysis of available studies comparing intravascular ultrasound-guided and angiographically guided stenting. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003;59(3):314–321.
703. Parise H, Maehara A, Stone GW, Leon MB, Mintz GS. Meta-analysis of randomized studies comparing intravascular ultrasound vs. angiographic guidance of percutaneous coronary intervention in pre-drug-eluting stent era. *Am J Cardiol* 2011;107(3): 374–382.
704. Zhang Y, Farooq V, Garcia-Garcia HM, Bourantas CV, Tian N, Dong S, Li M, Yang S, Serruys PW, Chen SL. Comparison of intravascular ultrasound vs. angiography-guided drug-eluting stent implantation: a meta-analysis of one randomised trial and ten observational studies involving 19,619 patients. *EuroIntervention* 2012;8(7):855–865.
705. Park SJ, Kim YH, Park DW, Lee SW, Kim WJ, Suh J, Yun SC, Lee CW, Hong MK, Lee JH, Park SW. Impact of intravascular ultrasound guidance on long-term mortality in stenting for unprotected left main coronary artery stenosis. *Circ Cardiovasc Interv* 2009;2(3):167–177.
706. Witzencbichler B, Maehara A, Weisz G, Neumann FJ, Rinaldi MJ, Metzger DC, Henry TD, Cox DA, Duffy PL, Brodie BR, Stuckey TD, Mazzaferri EL Jr, Xu K, Parise H, Mehran R, Mintz GS, Stone GW. Relationship Between Intravascular Ultrasound Guidance and Clinical Outcomes After Drug-Eluting Stents: The Assessment of Dual Antiplatelet Therapy With Drug-Eluting Stents (ADAPT-DES) Study. *Circulation* 2014;129(4):463–470.
707. Tearney GJ, Regar E, Akasaka T, Adriaenssens T, Barlis P, Bezerra HG, Bouma B, Bruining N, Cho JM, Chowdhary S, Costa MA, de Silva R, Dijkstra J, Di Mario C, Dudek D, Falk E, Feldman MD, Fitzgerald P, Garcia-Garcia HM, Gonzalo N, Granada JF, Guagliumi G, Holm NR, Honda Y, Ikeno F, Kawasaki M, Kochman J, Koltowski L, Kubo T, Kume T, Kyono H, Lam CC, Lamouche G, Lee DP, Leon MB, Maehara A, Manfrini O, Mintz GS, Mizuno K, Morel MA, Nadkarni S, Okura H, Otake H, Pietrasik A, Prati F, Raber L, Radu MD, Rieber J, Riga M, Rollins A, Rosenberg M, Sirbu V, Serruys PW, Shimada K, Shinkle T, Shite J, Siegel E, Sonoda S, Suter M, Takarada S, Tanaka A, Terashima M, Thim T, Uemura S, Ughi GJ, van Beusekom HM, van der Steen AF, van Es GA, van Soest G, Virmani R, Waxman S, Weissman NJ, Weisz G, International Working Group for Intravascular Optical Coherence Tomography. Consensus standards for acquisition, measurement, and reporting of intravascular optical coherence tomography studies: a report from the International Working Group for Intravascular Optical Coherence Tomography Standardization and Validation. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(12):1058–1072.
708. Cassar A, Matsuo Y, Herrmann J, Li J, Lennon RJ, Gulati R, Lerman LO, Kushwaha SS, Lerman A. Coronary atherosclerosis with vulnerable plaque and complicated lesions in transplant recipients: new insight into cardiac allograft vasculopathy by optical coherence tomography. *Eur Heart J* 2013;34(33):2610–2617.
709. Prati F, Guagliumi G, Mintz GS, Costa M, Regar E, Akasaka T, Barlis P, Tearney GJ, Jang IK, Arbustini E, Bezerra HG, Ozaki Y, Bruining N, Dudek D, Radu M, Erglis A, Motreff P, Alfonso F, Toutouzas K, Gonzalo N, Tamburino C, Adriaenssens T, Pinto F, Serruys PW, Di Mario C. Expert review document part 2: methodology, terminology and clinical applications of optical coherence tomography for the assessment of interventional procedures. *Eur Heart J* 2012;33(20):2513–2520.
710. Radu MD, Raber L, Heo J, Gogas BD, Jorgensen E, Kelbaek H, Muramatsu T, Farooq V, Helqvist S, Garcia-Garcia HM, Windecker S, Sau-

- namaki K, Serruys PW. Natural history of optical coherence tomography-detected non-flow-limiting edge dissections following drug-eluting stent implantation. *Euro-Intervention* 2014;9(9):1085–1094.
711. Prati F, DiVito L, Biondi-Zoccai G, Occhipinti M, La Manna A, Tamburino C, Burzotta F, Trani C, Porto I, Ramazzotti V, Imola F, Manzoli A, Matteria L, Cremonesi A, Albertucci M. Angiography alone vs. angiography plus optical coherence tomography to guide decision-making during percutaneous coronary intervention: the Centro per la Lotta contro l'Infarto-Optimisation of Percutaneous Coronary Intervention (CLIO-OPCI) study. *EuroIntervention* 2012;8(7):823–829.
712. Kang SJ, Mintz GS, Akasaka T, Park DW, Lee JY, Kim WJ, Lee SW, Kim YH, Whan Lee C, Park SW, Park SJ. Optical coherence tomographic analysis of in-stent neoatherosclerosis after drug-eluting stent implantation. *Circulation* 2011; 123(25):2954–2963.
713. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, Van Der Voort PH, Bonnier HJ, Bartunek JKJ, Koolen JJ. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med* 1996;334(26):1703–1708.
714. Sen S, Escaned J, Malik IS, Mikhail GW, Foale RA, Mila R, Tarkin J, Petraco R, Broyd C, Jabbour R, Sethi A, Baker CS, Bellamy M, Al-Bustami M, Hackett D, Khan M, Lefroy D, Parker KH, Hughes AD, Francis DP, Di Mario C, Mayet J, Davies JE. Development and validation of a new adenosine-independent index of stenosis severity from coronary wave-intensity analysis: results of the ADVISE (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59(15):1392–1402.
715. Nakazato R, Park HB, Berman DS, Gransar H, Koo BK, Erglis A, Lin FY, Dunning AM, Budoff MJ, Malpeso J, Leipsic J, Min JK. Non-invasive Fractional Flow Reserve Derived from CT Angiography (FFRCT) for Coronary Lesions of Intermediate Stenosis Severity: Results from the DeFACTO study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6(6):881–889.
716. Koo BK, Erglis A, Doh JH, Daniels DV, Jegere S, Kim HS, Dunning A, DeFrance T, Lansky A, Leipsic J, Min JK. Diagnosis of ischemia-causing coronary stenoses by noninvasive fractional flow reserve computed from coronary computed tomographic angiograms. Results from the prospective multicenter DISCOVER-FLOW (Diagnosis of Ischemia-Causing Stenoses Obtained Via Noninvasive Fractional Flow Reserve) study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(19):1989–1997.
717. Patel Y, Depta JP, Novak E, Yeung M, Lavine K, Banerjee S, Lin CH, Zajarias A, Kurz HI, Lasala JM, Bach RG, Singh J. Long-term outcomes with use of intravascular ultrasound for the treatment of coronary bifurcation lesions. *Am J Cardiol* 2012; 109(7):960–965.
718. Myler RK, Shaw RE, Stertzler SH, Hecht HS, Ryan C, Rosenblum J, Cumberland DC, Murphy MC, Hansell HN, Hidalgo B. Lesion morphology and coronary angioplasty: current experience and analysis. *J Am Coll Cardiol* 1992;19(7):1641–1652.
719. Steigen TK, Maeng M, Wiseth R, Erglis A, Kumsars I, Narbute I, Gunnes P, Mannsverk J, Meyerdierks O, Rotevatn S, Niemela M, Kervinen K, Jensen JS, Galloe A, Nikus K, Vikman S, Ravkilde J, James S, Aaroe J, Ylitalo A, Helqvist S, Sjogren I, Thyssen P, Virtanen K, Puhakka M, Airaksinen J, Lassen JF, Thuesen L. Randomized study on simple vs. complex stenting of coronary artery bifurcation lesions: the Nordic bifurcation study. *Circulation* 2006; 114(18):1955–1961.
720. Latib A, Colombo A. Bifurcation disease: what do we know, what should we do? *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1(3):218–226.
721. Al Suwaidi J, Yeh W, Cohen HA, Detre KM, Williams DO, Holmes DR Jr. Immediate and one-year outcome in patients with coronary bifurcation lesions in the modern era (NHLBI dynamic registry). *Am J Cardiol* 2001;87(10):1139–1144.
722. Stinis CT, Hu SP, Price MJ, Teirstein PS. Three-year outcome of drug-eluting stent implantation for coronary artery bifurcation lesions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010; 75(3):309–314.
723. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, Airoldi F, Chieffo A, Montorfano M, Carlino M, Michev I, Corvaja N, Briguori C, Gerckens U, Grube E, Colombo A. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005;293(17):2126–2130.
724. Colombo A, Moses JW, Morice MC, Ludwig J, Holmes DR Jr., Spanos V, Louvard Y, Desmedt B, Di Mario C, Leon MB. Randomized study to evaluate sirolimus-eluting stents implanted at coronary bifurcation lesions. *Circulation* 2004;109(10):1244–1249.
725. Iakovou I, Ge L, Colombo A. Contemporary stent treatment of coronary bifurcations. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(8):1446–1455.
726. Maeng M, Holm NR, Erglis A, Kumsars I, Niemela M, Kervinen K, Jensen JS, Galloe A, Steigen TK, Wiseth R, Narbute I, Gunnes P, Mannsverk J, Meyerdierks O, Rotevatn S, Nikus K, Vikman S, Ravkilde J, James S, Aaroe J, Ylitalo A, Helqvist S, Sjogren I, Thyssen P, Virtanen K, Puhakka M, Airaksinen J, Christiansen EH, Lassen JF, Thuesen L. Long-term results after simple vs. complex stenting of coronary artery bifurcation lesions: Nordic Bifurcation Study 5-year follow-up results. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(1):30–34.
727. Ferenc M, Gick M, Kienzle RP, Bestehorn HP, Werner KD, Comberg T, Zhao M, Buettner HJ, Neumann FJ. Long-term outcome of percutaneous catheter intervention for de novo coronary bifurcation lesions with drug-eluting stents or bare-metal stents. *Am Heart J* 2010;159(3):454–461.
728. Hildick-Smith D, de Belder AJ, Cooter N, Curzen NP, Clayton TC, Oldroyd KG, Bennett L, Holmberg S, Cotton JM, Glennon PE, Thomas MR, Maccarthy PA, Baumbach A, Mulvihill NT, Henderson RA, Redwood SR, Starkey IR, Stables RH. Randomized trial of simple vs. complex drug-eluting stenting for bifurcation lesions: the British Bifurcation Coronary Study: old, new, and evolving strategies. *Circulation* 2010;121(10):1235–1243.
729. Behan MW, Holm NR, Curzen NP, Erglis A, Stables RH, de Belder AJ, Niemela M, Cooter N, Chew DP, Steigen TK, Oldroyd KG, Jensen JS, Lassen JF, Thuesen L, Hildick-Smith D. Simple or complex stenting for bifurcation coronary lesions: a patient-level pooled-analysis of the Nordic Bifurcation Study and the British Bifurcation Coronary Study. *Circ Cardiovasc Interv* 2011;4(1):57–64.
730. Chen SL, Santoso T, Zhang JJ, Yef, Xu YW, Fu Q, Kan J, Paiboon C, Zhou Y, Ding SQ, Kwan TW. A randomized clinical study comparing double kissing crush with provisional stenting for treatment of coronary bifurcation lesions: results from the DKCRUSH-II (Double Kissing Crush vs. Provisional Stenting Technique for Treatment of Coronary Bifurcation Lesions) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(8):914–920.
731. Assali AR, Vaknin-Assa H, Lev E, Teplitzky I, Dvir D, Brosh D, Bentl T, Battler A, Kornowski R. Drug eluting stenting in bifurcation coronary lesions long-term results applying a systematic treatment strategy. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012; 79(4):615–622.
732. Song YB, Hahn JY, Song PS, Yang JH, Choi JH, Choi SH, Lee SH, Gwon HC. Randomized comparison of conservative vs. aggressive strategy for provisional side branch intervention in coronary bifurcation lesions: results from the SMARTSTRATEGY (Smart Angioplasty Research Team-Optimal Strategy for Side Branch Intervention in Coronary Bifurcation Lesions) randomized trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5(11):1133–1140.
733. Niemela M, Kervinen K, Erglis A, Holm NR, Maeng M, Christiansen EH, Kumsars I, Jegere S, Dombrovskis A, Gunnes P, Stavnes S, Steigen TK, Trovik T, Eskola M, Vikman S, Romppanen H, Makikallio T, Hansen KN, Thyssen P, Aberg L, Jensen LO, Hervold A, Airaksinen J, Pietila M, Frobert O, Kellerth T, Ravkilde J, Aaroe J, Jensen JS, Helqvist S, Sjogren I, James S, Miettinen H, Lassen JF, Thuesen L. Randomized comparison of final kissing balloon dilatation vs. no final kissing balloon dilatation in patients with coronary bifurcation lesions treated with main vessel stenting: the Nordic-Baltic Bifurcation Study III. *Circulation* 2011; 123(1):79–86.
734. Gwon HC, Hahn JY, Koo BK, Song YB, Choi SH, Choi JH, Lee SH, Jeong MH, Kim HS, Seong IW, Yang JY, Rha SW, Jang Y, Yoon JH, Tahk SJ, Seung KB, Park SJ. Final kissing ballooning and long-term clinical outcomes in coronary bifurcation lesions treated with I-stent technique: results from the COBIS registry. *Heart* 2012;98(3):225–231.
735. Mylotte D, Meftout B, Moynagh A, Vaquerizo B, Darremont O, Silvestri M, Louvard Y, Leymarie JL, Morice MC, Lefevre T, Garot P. Unprotected left main stenting in the real world: five-year outcomes of the French Left Main Taxus registry. *EuroIntervention* 2012;8(8):970–981.
736. Teirstein PS, Price MJ. Left main percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(17):1605–1613.

737. Chen SL, Zhang Y, Xu B, Ye F, Zhang J, Tian N, Liu Z, Qian X, Ding S, Li F, Zhang A, Liu Y, Lin S. Five-year clinical follow-up of unprotected left main bifurcation lesion stenting: one-stent vs. two-stent techniques vs. double-kissing crush technique. *EuroIntervention* 2012;8(7):803–14.
738. Di Mario C, Werner GS, Sianos G, Galassi AR, Buttner J, Dudek D, Chevalier B, Lefevre T, Schofer J, Koolen J, Sievert H, Reimers B, Fajadet J, Colombo A, Gershlick A, Serruys PW, Reifart N. European perspective in the recanalisation of Chronic Total Occlusions (CTO): consensus document from the EuroCTO Club. *EuroIntervention* 2007;3(1):30–43.
739. Christofferson RD, Lehmann KG, Martin GV, Every N, Caldwell JH, Kapadia SR. Effect of chronic total coronary occlusion on treatment strategy. *Am J Cardiol* 2005;95(9):1088–1091.
740. Claessen BE, Dangas GD, Godino C, Lee SW, Obunai K, Carlino M, Suh JW, Leon MB, Di Mario C, Park SJ, Stone GW, Moses JW, Colombo A, Mehran R. Longterm clinical outcomes of percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions in patients with vs. without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2011;108(7):924–931.
741. Mehran R, Claessen BE, Godino C, Dangas GD, Obunai K, Kanwal S, Carlino M, Henriques JP, Di Mario C, Kim YH, Park SJ, Stone GW, Leon MB, Moses JW, Colombo A. Long-term outcome of percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4(9):952–961.
742. Jones DA, Weerackody R, Rathod K, Behar J, Gallagher S, Knight CJ, Kapur A, Jain AK, Rothman MT, Thompson CA, Mathur A, Wragg A, Smith EJ. Successful recanalization of chronic total occlusions is associated with improved long-term survival. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5(4):380–388.
743. Joyal D, Afilalo J, Rinfret S. Effectiveness of recanalization of chronic total occlusions: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2010;160(1):179–187.
744. Hannan EL, Racz M, Holmes DR, King SB 3rd, Walford G, Ambrose JA, Sharma S, Katz S, Clark LT, Jones RH. Impact of completeness of percutaneous coronary intervention revascularization on long-term outcomes in the stent era. *Circulation* 2006;113(20):2406–2412.
745. Grantham JA, Jones PG, Cannon L, Spertus JA. Quantifying the early health status benefits of successful chronic total occlusion recanalization: Results from the Flow-Cardia's Approach to Chronic Total Occlusion Recanalization (FACTOR) Trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3(3):284–290.
746. Werner GS, Hochadel M, Zeymer U, Kerber S, Schumacher B, Grube E, Hauptmann KE, Brueck M, Zahn R, Senges J. Contemporary success and complication rates of percutaneous coronary intervention for chronic total coronary occlusions: results from the ALKK quality control registry of 2006. *EuroIntervention* 2010;6(3):361–366.
747. Fefer P, Knudtson ML, Cheema AN, Galbraith PD, Osheroov AB, Yalonsky S, Gannot S, Samuel M, Weisbrod M, Bierstone D, Sparkes JD, Wright GA, Strauss BH. Current perspectives on coronary chronic total occlusions: The Canadian Multicenter Chronic Total Occlusions Registry. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(11):991–997.
748. Morino Y, Kimura T, Hayashi Y, Muramatsu T, Ochiai M, Noguchi Y, Kato K, Shibata Y, Hiasa Y, Doi O, Yamashita T, Morimoto T, Abe M, Hinohara T, Mitsudo K. In-hospital outcomes of contemporary percutaneous coronary intervention in patients with chronic total occlusion insights from the J-CTO Registry (Multicenter CTO Registry in Japan). *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3(2):143–151.
749. Surmely JF, Tsuchikane E, Katoh O, Nishida Y, Nakayama M, Nakamura S, Oida A, Hattori E, Suzuki T. New concept for CTO recanalization using controlled antegrade and retrograde subintimal tracking: the CART technique. *J Invasive Cardiol* 2006;18(7):334–338.
750. Sianos G, Barlis P, Di Mario C, Papafaklis MI, Buttner J, Galassi AR, Schofer J, Werner G, Lefevre T, Louvard Y, Serruys PW, Reifart N. European experience with the retrograde approach for the recanalisation of coronary artery chronic total occlusions. A report on behalf of the euroCTO club. *EuroIntervention* 2008;4(1):84–92.
751. Colmenarez HJ, Escaned J, Fernandez C, Lobo L, Cano S, del Angel JG, Alfonso F, Jimenez P, Banuelos C, Gonzalo N, Garcia E, Hernandez R, Macaya C. Efficacy and safety of drug-eluting stents in chronic total coronary occlusion recanalization: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(17):1854–1866.
752. Saeed B, Kandzari DE, Agostoni P, Lombardi WL, Rangan BV, Banerjee S, Brilakis ES. Use of drug-eluting stents for chronic total occlusions: a systematic review and meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011;77(3):315–332.
753. Van den Branden BJ, Rahel BM, Laarman GJ, Slagboom T, Kelder JC, Ten Berg JM, Suttorp MJ. Five-year clinical outcome after primary stenting of totally occluded native coronary arteries: a randomised comparison of bare metal stent implantation with sirolimus-eluting stent implantation for the treatment of total coronary occlusions (PRISON II study). *EuroIntervention* 2012;7(10):1189–1196.
754. Patel MR, Marso SP, Dai D, Anstrom KJ, Shunk KA, Curtus JP, Brennan JM, Sedrakyan A, Messenger JC, Douglas PS. Comparative effectiveness of drug-eluting vs. bare-metal stents in elderly patients undergoing revascularization of chronic total coronary occlusions: results from the National Cardiovascular Data Registry, 2005–2008. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5(10):1054–1061.
755. Jokhi P, Curzen N. Percutaneous coronary intervention of ostial lesions. *EuroIntervention* 2009;5(4):511–514.
756. Pritchard CL, Mudd JG, Barner HB. Coronary ostial stenosis. *Circulation* 1975;52(1):46–48.
757. Thompson R. Isolated coronary ostial stenosis in women. *J Am Coll Cardiol* 1986;7(5):997–1003.
758. Miller GA, Honey M, el-Sayed H. Isolated coronary ostial stenosis. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1986;12(1):30–34.
759. Rissanen V. Occurrence of coronary ostial stenosis in a necropsy series of myocardial infarction, sudden death, and violent death. *Br Heart J* 1975;37(2):182–191.
760. Popma JJ, Dick RJ, Haudenschild CC, Topol EJ, Ellis SG. Atherectomy of right coronary stenoses: initial and long-term results, technical features and histologic findings. *Am J Cardiol* 1991;67(5):431–433.
761. Koh JS, Koo BK, Kim JH, Yang HM, Park KW, Kang HJ, Kim HS, Oh BH, Park YB. Relationship between fractional flow reserve and angiographic and intravascular ultrasound parameters in ostial lesions: major epicardial vessel vs. side branch ostial lesions. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5(4):409–415.
762. Muramatsu T, Tsukahara R, Ho M, Ito S, Inoue T, Akimoto T, Hirano K. Efficacy of cutting balloon angioplasty for lesions at the ostium of the coronary arteries. *J Invasive Cardiol* 1999;11(4):201–206.
763. Kurbaan AS, Kelly PA, Sigwart U. Cutting balloon angioplasty and stenting for aorto-ostial lesions. *Heart* 1997;77(4):350–352.
764. Chung CM, Nakamura S, Tanaka K, Tanigawa J, Kitano K, Akiyama T, Matoba Y, Katoh O. Comparison of cutting balloon vs. stenting alone in small branch ostial lesions of native coronary arteries. *Circ J* 2003;67(1):21–25.
765. Popma JJ, Brogan WC 3rd, Pichard AD, Satler LF, Kent KM, Mintz GS, Leon MB. Rotational coronary atherectomy of ostial stenoses. *Am J Cardiol* 1993;71(5):436–438.
766. Schwartz L, Morsi A. The draw-back stent deployment technique: a strategy for the treatment of coronary branch ostial lesions. *J Invasive Cardiol* 2002;14(2):66–71.
767. Szabo S, Abramowitz B, Vaitkus P. New technique of aorto-ostial stent placement. *Am J Cardiol* 2005;96:p212H.
768. Gutierrez-Chico JL, Villanueva-Benito I, Villanueva-Montoto L, Vazquez-Fernandez S, Kleinecke C, Gielen S, Iniguez-Romo A. Szabo technique vs. conventional angiographic placement in bifurcations 010–001 of Medina and in aorto-ostial stenting: angiographic and procedural results. *EuroIntervention* 2010;5(7):801–808.
769. Park DW, Hong MK, Suh IW, Hwang ES, Lee SW, Jeong YH, Kim YH, Lee CW, Kim JJ, Park SW, Park SJ. Results and predictors of angiographic restenosis and longterm adverse cardiac events after drug-eluting stent implantation for aorto-ostial coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2007;99(6):760–765.
770. Al-Lamee R, Ielasi A, Latib A, Godino C, Mussardo M, Arioli F, Figini F, Piraino D, Carlino M, Montorfano M, Chieffo A, Colombo A. Comparison of long-term clinical and angiographic outcomes following implantation of bare metal stents and drug-eluting stents in aorto-ostial lesions. *Am J Cardiol* 2011;108(8):1055–1060.



771. Iakovou I, Ge L, Michev I, Sangiorgi GM, Montorfano M, Airolidi F, Chieffo A, Stankovic G, Vitrella G, Carlino M, Corvaja N, Briguori C, Colombo A. Clinical and angiographic outcome after sirolimus-eluting stent implantation in aorto-ostial lesions. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(5):967–971.
772. Lee SW, Kim SH, Kim SO, Han S, Kim YH, Park DW, Kang SJ, Lee CV, Park SW, Park SJ. Comparative long-term efficacy and safety of drug-eluting stent vs. coronary artery bypass grafting in ostial left main coronary artery disease: analysis of the MAIN-COMPARE registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012;80(2):206–212.
773. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, Jorgensen E, Marco J, Nordrehaug JE, Ruzyllo W, Urban P, Stone GW, Wijns W. 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.
774. Patrono C, Andreotti F, Arnesen H, Badimon L, Baigent C, Collet JP, De Caterina R, Gulba D, Huber K, Husted S, Kristensen SD, Morais J, Neumann FJ, Rasmussen LH, Siegbahn A, Steg PG, Storey RF, Van de Werf F, V. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *Eur Heart J* 2011;32(23):2922–2932.
775. Patrono C, Rodriguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-Dose Aspirin for the Prevention of Atherothrombosis. *N Engl J Med*. 2005;353:2373–2383.
776. Antiplatelet tc. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71–86.
777. Bellemain-Appaix A, O'Connor SA, Silvain J, Cucherat M, Beygui F, Barthelemy O, Collet JP, Jacq L, Bernasconi F, Montalescot G. Association of Clopidogrel Pretreatment With Mortality, Cardiovascular Events, and Major Bleeding Among Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2012;308(23):2507–2516.
778. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, Tanguay JF, Angiolillo DJ, Spriggs D, Puri S, Robbins M, Garratt KN, Bertrand OF, Stillablower ME, Aragon JR, Kandzari DE, Stinis CT, Lee MS, Manoukian SV, Cannon CP, Schork NJ, Topol EJ, for G. Standard vs. high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 2011;305(11): 1097–1105.
779. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr., Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, O'Gara P, Whitlow P, American Heart A, American College of C, Society for Cardiovascular A, Interventions, American College of S, American Dental A, American College of P. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation* 2007;115:813–818.
780. Valgimigli M, Percoco G, Barbieri D, Ferrari F, Guadigligi G, Parrinello G, Soukhomovskaia O, Ferrari R. The additive value of tirofiban administered with the high-dose bolus in the prevention of ischemic complications during high-risk coronary angioplasty: the ADVANCE Trial. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(1):14–19.
781. Biondi-Zoccai G, Valgimigli M, Margheri M, Marzocchi A, Lettieri C, Stabile A, Petronio AS, Binetti G, Bolognese L, Bellone P, Sardella G, Contarini M, Sheiban I, Marra S, Piscione F, Romeo F, Colombo A, Sangiorgi G. Assessing the role of eptifibatid in patients with diffuse coronary disease undergoing drug-eluting stenting: the INtegrilin plus STenting to Avoid myocardial Necrosis Trial. *Am Heart J* 2012;163(5):835.e1–e7.
782. Kastrati A, Mehilli J, Schuhlen H, Dirschinger J, Dotzer F, ten Berg JM, Neumann FJ, Bollwein H, Volmer C, Gawaz M, Berger PB, Schomig A, Intracoronary S, Antithrombotic Regimen-Rapid Early Action for Coronary Treatment Study I. A clinical trial of abciximab in elective percutaneous coronary intervention after pretreatment with clopidogrel. *N Engl J Med* 2004;350(3):232–238.
783. Lincoff AM, Kleiman NS, Kereiakes DJ, Feit F, Bittl JA, Jackman JD, Sarembock IJ, Cohen DJ, Spriggs D, Ebrahimi R, Keren G, Carr J, Cohen EA, Betriu A, Desmet W, Rutsch W, Wilcox RG, de Feyter PJ, Vahanian A, Topol EJ. Long-term efficacy of bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade vs. heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary revascularization: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA* 2004;292(6):696–703.
784. Kastrati A, Neumann FJ, Mehilli J, Byrne RA, Iijima R, Buttner HJ, Khat-tab AA, Schulz S, Blankenship JC, Pache J, Minners J, Seyfarth M, Graf I, Skelding KA, Dirschinger J, Richardt G, Berger PB, Schomig A, Investigators I-RT. Bivalirudin vs. unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2008;359(7):688–696.
785. Ndrepepa G, Schulz S, Keta D, Mehilli J, Birkmeier A, Massberg S, Laugwitz K, Neumann F, Seyfarth M, Berger P, Schomig A, Kastrati A. Bleeding after percutaneous coronary intervention with Bivalirudin or unfractionated Heparin and one-year mortality. *Am J Cardiol* 2010;105(2):163–167.
786. Montalescot G, White HD, Gallo R, Cohen M, Steg PG, Aylward PE, Bode C, Chiariello M, King SB 3rd, Harrington RA, Desmet WJ, Macaya C, Steinhubl SR. Enoxaparin vs. unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2006;355(10):1006–1017.
787. Montalescot G, Gallo R, White HD, Cohen M, Steg PG, Aylward PE, Bode C, Chiariello M, King SB 3rd, Harrington RA, Desmet WJ, Macaya C, Steinhubl SR. Enoxaparin vs. unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention 1-year results from the STEEPLE (SafeTy and efficacy of enoxaparin in percutaneous coronary intervention patients, an international randomized evaluation) trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2(11):1083–1091.
788. Silvain J, Beygui F, Barthelemy O, Pollack C Jr., Cohen M, Zeymer U, Huber K, Goldstein P, Cayla G, Collet J-P, Vicaut E, Montalescot G. Efficacy and safety of enoxaparin vs. unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;344.
789. Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V, Gatto L, Colonna G, Montinaro A. Effectiveness of in-laboratory high-dose clopidogrel loading vs. routine pre-load in patients undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-5 PRELOAD (Antiplatelet therapy for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(7):550–557.
790. Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, Bal-dit-Sollier C, Lellouche N, Steg PG, Slama M, Milleron O, Collet JP, Henry P, Beygui F, Drouet L. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(5):931–938.
791. Steinhubl SR, Berger S, Mann JT, Fry ETA, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ, for the Credo I. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2002;288:2411–2418.
792. Widimsky P, Motovska Z, Simek S, Kala P, Pudil R, Holm F, Petr R, Bilkova D, Skalicka H, Kuchynka P, Poloczek M, Miklik R, Maly M, Aschermann M. Clopidogrel pre-treatment in stable angina: for all patients. 6 h before elective coronary angiography or only for angiographically selected patients a few minutes before PCI? A randomized multicentre trial PRAGUE-8. *Eur Heart J* 2008;29(12):1495–1503.
793. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* (Clinical research ed.) 1994;308(6921):81–106.
794. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncagliani MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373(9678):1849–1860.
795. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH. 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(6):624–629.
796. Taniuchi M, Kurz HI, Lasala JM. Randomized comparison of ticlopidine and clopidogrel after intracoronary stent implantation in a broad patient population. *Circulation* 2001;104(5):539–543.
797. Muller C, Buttner HJ, Petersen J, Roskamm H. A randomized comparison of clopidogrel and aspirin vs. ticlopidine and aspirin after the placement of coronary-artery stents. *Circulation* 2000;101(6):590–593.
798. von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G, Schomig E, Kastrati A, Schomig A. Absorption, metabolism, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900 mg loading doses of clopidogrel: results of the ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) Trial. *Circulation* 2005;112(19):2946–2950.
799. Valgimigli M, Campo G, Monti M, Vranckx P, Percoco G, Tumscitz C, Castriota F, Colombo F, Tebaldi M, Fuca G, Kubba M, Cangiano E, Minarelli M, Scalone A, Cavazza C, Frangione A, Borghesi M, Marchesini J, Parrinello G, Ferrari R. Short- vs. long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation* 2012;125(16):2015–2026.
800. Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schulz S, Hahm H, Blasini R, Hadamitzky M, Walter H, Zitzmann-Roth EM, Richardt G, Alt E, Schmitt C, Ulm K. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996;334(17):1084–1089.
801. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, Giambartolomei A, Diver DJ, Lasorda DM, Williams DO, Pocock SJ, Kuntz RE. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;339(23):1665–1671.
802. Casse S, Byrne RA, Tada T, King LA, Kastrati A. Clinical impact of extended dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary interventions in the drug-eluting stent era: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2012;33(24):3078–3087.
803. Gwon HC, Hahn JY, Park KW, Song YB, Chae IH, Lim DS, Han KR, Choi JH, Choi SH, Kang HJ, Koo BK, Ahn T, Yoon JH, Jeong MH, Hong TJ, Chung WY, Choi YJ, Hur SH, Kwon HM, Jeon DW, Kim BO, Park SH, Lee NH, Jeon HK, Jang Y, Kim HS. Six-month vs. 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the Efficacy of Xience/Promus Vs. Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. *Circulation* 2012;125(3):505–513.
804. Feres F, Costa RA, Abizaid A, Leon MB, Marin-Neto JA, Botelho RV, King SB, Negoita M, Liu M, de Paula JE, Mangione JA, Meireles GX, Castello HJ, Nicoleta E, Perin MA, Devito FS, Labrunie A, Salvadori D, Gusmano M, Staico R, Costa JR, de Castro JP, Abizaid AS, Bhatt DL. Three vs. Twelve Months of Dual Antiplatelet Therapy After Zotarolimus-Eluting Stents: The OPTIMIZE Randomized Trial. *JAMA* 2013;310(23):2510–2522.
805. Kim BK, Hong MK, Shin DH, Nam CM, Kim JS, Ko YG, Choi D, Kang TS, Park BE, Kang WC, Lee SH, Yoon JH, Hong BK, Kwon HM, Jang Y. A new strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy: the RESET Trial (REal Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). *J Am Coll Cardiol* 2012;60(15):1340–1348.
806. Schulz S, Mehilli J, Neumann FJ, Schuster T, Massberg S, Valina C, Seyfarth M, Pache J, Laugwitz KL, Buttner HJ, Ndrepepa G, Schomig A, Kastrati A. ISAR-REACT 3A: a study of reduced dose of unfractionated heparin in biomarker negative patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2010;31(20):2482–2491.
807. Dumaine R, Borentain M, Bertel O, Bode C, Gallo R, White HD, Collet JP, Steinhilber SR, Montalescot G. Intravenous low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin in percutaneous coronary intervention: quantitative review of randomized trials. *Arch Intern Med* 2007;167(22):2423–2430.
808. Mehran R, Pocock SJ, Stone GW, Clayton TC, Dangas GD, Feit F et al. Associations of major bleeding and myocardial infarction with the incidence and timing of mortality in patients presenting with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a risk model from the ACUITY trial. *Eur Heart J* 2009;30:1457–1466.
809. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, Wang TY, Gibler WB, Ohman EM, Roe MT, Pollack CV Jr., Peterson ED, Alexander KP. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation* 2009;119(14):1873–1882.
810. Pena A, Collet JP, Hulot JS, Silvain J, Barthelemy O, Beygui F, Funck-Brentano C, Gilles M. Can we override clopidogrel resistance? *Circulation* 2009;119(21):2854–2858.
811. Roe MT, Armstrong PV, Fox KA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG, Cornel JH, Bhatt DL, Clemmensen P, Martinez F, Ardissino D, Nicolau JC, Boden WE, Gurbel PA, Ruzillo W, Dalby AJ, McGuire DK, Leiva-Pons JL, Parkhomenko A, Gottlieb S, Topacio GO, Hamm C, Pavlides G, Goudev AR, Oto A, Tseng CD, Merkely B, Gasparovic V, Corbalan R, Cinteza M, McLendon RC, Winters KJ, Brown EB, Lokhygina Y, Aylward PE, Huber K, Hochman JS, Ohman EM. Prasugrel vs. clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med* 2012;367(14):1297–1309.
812. Mehta S, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, Faxon DP, Rupprecht HJ, Budaj A, Avezum A, Widimsky P, Steg PG, Bassand JP, Montalescot G, Macaya C, Di Pasquale G, Niemela K, Ajani AE, White HD, Chrolavicius S, Gao P, Fox KAA, Yusuf S, on behalf of the CI. Double-dose vs. standard-dose clopidogrel and high-dose vs. low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010;376:1233–1243.
813. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Theroux P, Van de Werf F, de Torbal A, Armstrong PV, Wallentin LC, Wilcox RG, Simes J, Califf RM, Topol EJ, Simoons-Sel A. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 2002;359(9302):189–198.
814. Kastrati A, Mehilli J, Neumann F-J, Dotzer F, Ten Berg J, Bollwein H, Graf I, Ibrahim M, Pache J, Seyfarth M, Schulz S, Dirschinger J, Berger PB, Schomig A. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA* 2006;295(13):1531–1538.
815. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, White HD, Pocock SJ, Ware JH, Feit F, Colombo A, Aylward PE, Cequier AR, Darius H, Desmet W, Ebrahimi R, Hamon M, Rasmussen LH, Rupprecht HJ, Hoekstra J, Mehran R, Ohman EM. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;355(21):2203–2216.
816. Stone GW, Ware JH, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, Ohman EM, White HD, Feit F, Colombo A, McLaurin BT, Cox DA, Manoukian SV, Fahy M, Clayton TC, Mehran R, Pocock SJ. Antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndromes undergoing early invasive management: one-year results from the ACUITY trial. *JAMA* 2007;298(21):2497–2506.
817. Kastrati A, Neumann F-J, Schulz S, Massberg S, Byrne RA, Ferenc M, Laugwitz K-L, Pache J, Ott I, Hausleiter J, Seyfarth M, Gick M, Antoniucci D, Schomig A, Berger PB, Mehilli J. Abciximab and heparin vs. bivalirudin for non-ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2011;365(21):1980–1989.
818. O'Donoghue M, Antman EM, Braunwald E, Murphy SA, Steg PG, Finkelstein A, Penny WF, Fridrich V, McCabe CH, Sabatine MS, Wiviott SD. The efficacy safety of prasugrel with without a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous intervention: a TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38) analysis. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(8):678–685.
819. Cohen M, Mahaffey KW, Pieper K, Pollack CV Jr., Antman EM, Hoekstra J, Goodman SG, Langer A, Col JJ, White HD, Califf RM, Ferguson JJ. A subgroup analysis of the impact of prerandomization anti-thrombin therapy on outcomes in the SYNERGY trial: enoxaparin vs. unfractionated heparin in non-ST-segment elevation acute coronary

- syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(7):1346–1354.
820. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S, Kereiakes DJ, Langer A, Mahaffey KW, Nessel CC, Armstrong PW, Avezum A, Aylward P, Becker RC, Biasucci L, Borzak S, Col J, Frey MJ, Fry E, Gulba DC, Guneri S, Gurfinkel E, Harrington R, Hochman JS, Kleiman NS, Leon MB, Lopez-Sendon JL, Pepine CJ, Ruzyllo W, Steinhilb SR, Teirstein PS, Toro-Figueroa L, White H. Enoxaparin vs. unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA* 2004;292(1):45–54.
821. Kastrati A, Neumann F-J, Mehilli J, Byrne RA, Iijima R, Büttner HJ, Khattab AA, Schulz S, Blankenship JC, Pache J, Minners J, Seyfarth M, Graf I, Skelding KA, Dirschinger J, Richardt G, Berger PB, Schömig A. Bivalirudin vs. unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2008;359(7):688–696.
822. Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators, Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJG, Bassand J-P, Wallentin L, Joyner C, Fox KAA. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;354(14):1464–1476.
823. Steg PG, James S, Harrington RA, Ardissino D, Becker RC, Cannon CP, Emanuelsson H, Finkelstein A HS, Katus H, Kilhamn J, Olofsson S, Storey RF, Weaver WD, Wallentin L, for the PSG. Ticagrelor Vs. Clopidogrel in Patients With ST-Elevation Acute Coronary Syndromes Intended for Reperfusion With Primary Percutaneous Coronary Intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial Subgroup Analysis. *Circulation* 2010;122(21):2131–2141.
824. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, Turpie AG, Bernink PJ, Salein D, Bayes De Luna A, Fox K, Lablanche JM, Radley D, Premmereur J, Braunwald E. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) IIB trial. *Circulation* 1999;100(15):1593–1601.
825. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, Malmberg K, Rupprecht H, Zhao F, Chrolavicius S, Copland I, Fox KA. 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(9281):527–533.
826. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, Hamm C, Tanguay J-F, Ten Berg JM, Miller DL, Costigan TM, Goedicke J, Silvain J, Angiolini P, Legutko J, Niethammer M, Motovska Z, Jakubowski JA, Cayla G, Visconti LO, Vicaut E, Widimsky P, the AI. Pretreatment with Prasugrel in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2013;369(11):999–1010.
827. Steg PG, Jolly SS, Mehta SR, Afzal R, Xavier D, Rupprecht HJ, Lopez-Sendon JL, Budaj A, Diaz R, Avezum A, Widimsky P, Rao SV, Chrolavicius S, Meeks B, Joyner C, Pogue J, Yusuf S. Low-dose vs. standard-dose unfractionated heparin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes treated with fondaparinux: the FUTURA/OASIS-8 randomized trial. *JAMA* 2010;304(12):1339–1349.
828. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, Antman EM, investigators T-T. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373(9665):723–731.
829. Erlinge D, Ten Berg J, Foley D, Angiolillo DJ, Wagner H, Brown PB, Zhou C, Luo J, Jakubowski JA, Moser B, Small DS, Bergmeijer T, James S, Winters KJ. Reduction in platelet reactivity with prasugrel 5 mg in low-body-weight patients is noninferior to prasugrel 10 mg in higher-body-weight patients: results from the FEATHER trial. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(20):2032–2040.
830. Bellemain-Appaix A, Brieger D, Beygui F, Silvain J, Pena A, Cayla G, Barthelemy O, Collet JP, Montalescot G. New P2Y12 inhibitors vs. clopidogrel in percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(19):1542–1551.
831. De Luca G, Navarese E, Marino P. Risk profile and benefits from Gp IIb/IIIa inhibitors among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: a meta-regression analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2009;30:2705–2713.
832. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, Ecollan P, Elhadad S, Villain P, Boulenc JM, Morice MC, Maillard L, Pansieri M, Choussat R, Pinton P. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;344(25):1895–1903.
833. Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, Mehilli J, Bollwein H, Bestehorn HP, Schmitt C, Seyfarth M, Dirschinger J, Schomig A. Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment („cooling-off” strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290(12):1593–1599.
834. Herrmann HC, Lu J, Brodie BR, Armstrong PW, Montalescot G, Berti A, Neuman F-J, Efron MB, Barnathan ES, Topol EJ, Ellis SG, Investigators F. Benefit of facilitated percutaneous coronary intervention in high-risk ST-segment elevation myocardial infarction patients presenting to nonpercutaneous coronary intervention hospitals. *JACC Cardiovascular Interventions* 2009;2(10):917–924.
835. Van't Hof AW, Ten Berg J, Heestermans T, Dill T, Funck RC, van Werkum W, Dambrink JH, Suryapranata H, van Houwelingen G, Ottervanger JP, Stella P, Giannitsis E, Hamm C, Ongoing Tirofiban In Myocardial Infarction Evaluation 2 study g. Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME 2): a multicentre, doubleblind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372(9638):537–546.
836. Ten Berg JM, van 't Hof AW, Dill T, Heestermans T, van Werkum JW, Mosterd A, van Houwelingen G, Koopmans PC, Stella PR, Boersma E, Hamm C. Effect of early, pre-hospital initiation of high bolus dose tirofiban in patients with ST-segment elevation myocardial infarction on short- and long-term clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(22):2446–2455.
837. Montalescot G. Mechanical reperfusion: treat well, treat on time too. *Lancet* 2008;372(9638):509–510.
838. Stone GW, Maehara A, Witzenbichler B, Godlewski J, Parise H, Dambrink JH, Ochala A, Carlton TW, Cristea E, Wolff SD, Brener SJ, Chowdhary S, El-Omar M, Neunteufl T, Metzger DC, Karwoski T, Dizon JM, Mehran R, Gibson CM. Intracoronary abciximab and aspiration thrombectomy in patients with large anterior myocardial infarction: the INFUSE-AMI randomized trial. *JAMA* 2012;307(17):1817–1826.
839. Thiele H, Woehrlle J, Hambrecht R, Rittger H, Birkemeyer R, Lauer B, Neuhaus P, Brosteanu O, Sick P, Wiemer M, Kerber S, Kleinertz K, Eitel I, Desch S, Schuler G. Intracoronary vs. intravenous bolus abciximab during primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-elevation myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet* 2012;379(9819):923–931.
840. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, Kornowski R, Hartmann F, Gersh BJ, Pocock SJ, Dangas G, Wong SC, Kirtane AJ, Parise H, Mehran R. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358(21):2218–2230.
841. Steg PG, van 't Hof AW, Hamm CW, Clemmensen P, Lapostolle F, Coste P, Berg JT, Van Grunsven P, Eggink GJ, Nibbe L, Zeymer U, Orto MC, Nef H, Steinmetz J, Soulat L, Huber K, Deliangryis EN, Bernstein D, Schuette D, Prats J, Clayton TC, Pocock SJ, Hamon M, Goldstein P. Bivalirudin Started during Emergency Transport for Primary PCI. *N Engl J Med* 2013;369(23):2207–2217.
842. Shahzad A, Kemp I, Mars C, Wilson K, Roome C, Cooper R, Andron M, Appleby C, Fisher M, Khand A, Kunadian B, Mills JD, Morris JL, Morrison WL, Munir S, Palmer ND, Perry RA, Ramsdale DR, Velavan P, Stables RH; for the HEAT-PPCI trial investigators. Unfractionated heparin versus bivalirudin in primary percutaneous coronary intervention (HEAT-PPCI): an open-label, single centre, randomised controlled trial. *Lancet* 2014. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60924-7.
843. Richardt G. Bavarian Reperfusion Alternatives Evaluation (BRAVE) 4 Trial. *Eur Heart J*. Published online 9 May 2014; doi: 10.1093/eurheartj/ehu182.
844. Collet J-P, Huber K, Cohen M, Zeymer U, Goldstein P, Pollack C Jr., Silvain J, Henry P, Varenne O, Carrie D, Coste P, Angioi M, Le Breton H, Cayla G, Elhadad S, Teiger E, Filippi E, Aout M, Vicaut E, Montalescot G, Investigators A. A Direct Comparison of Intravenous Enoxaparin With Unfractionated Heparin in Primary Percutaneous Coronary In-

- tervention (from the ATOLL Trial). *Am J Cardiol* 2013;112(9):1367–1372.
845. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 2006;295(13):1519–1530.
846. Zeymer U, Arntz HR, Mark B, Fichtlscherer S, Werner G, Scholler R, Zahn R, Diller F, Darius H, Dill T, Huber K. Efficacy and safety of a high loading dose of clopidogrel administered prehospitally to improve primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: the randomized CIPAMI trial. *Clin Res Cardiol* 2012;101(4):305–312.
847. Koul S, Smith JG, Schersten F, James S, Lagerqvist B, Erlinge D. Effect of upstream clopidogrel treatment in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2011;32(23):2989–2997.
848. Dorler J, Edlinger M, Alber HF, Altenberger J, Benzer W, Grimm G, Huber K, Pachinger O, Schuchlenz H, Siostrzonek P, Zenker G, Weidinger F. Clopidogrel pre-treatment is associated with reduced in-hospital mortality in primary percutaneous coronary intervention for acute ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2011;32(23):2954–2961.
849. De Luca G, Bellandi F, Huber K, Noc M, Petronio AS, Arntz HR, Maioli M, Gabriel HM, Zorman S, De Carlo M, Rakowski T, Gyongyosi M, Dudek D. Early glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in primary angioplasty-abciximab long-term results (EGYPT-ALT) cooperation: individual patient's data meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH* 2011;9(12):2361–2370.
850. Montalescot G, Zeymer U, Silvain J, Boulanger B, Cohen M, Goldstein P, Colan P, Margenet A, Huber K, Pollack C, Be'nezet JF, Stibbe O, Filippi E, Teiger E, Cayla G, Elhadad S, Adnet F, Chouhied T, Gallula S, Greffet A, Aout M, Collet JP, Vicaut E, for the AI. Intravenous Enoxaparin or Unfractionated Heparin in Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Elevation Myocardial Infarction. *Lancet* 2011;378(9792):693–703.
851. Chan AV, Moliterno DJ, Berger PB, Stone GW, DiBattiste PM, Yakubov SL, Sapp SK, Wolksi K, Bhatt DL, Topol EJ. Triple antiplatelet therapy during percutaneous coronary intervention is associated with improved outcomes including one-year survival: results from the Do Tirofiban and ReoPro Give Similar Efficacy Outcome Trial (TARGET). *J Am Coll Cardiol* 2003;42(7):1188–1195.
852. Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW, Gibson CM, Steg PG, Hamm CW, Price MJ, Leonardi S, Gallup D, Bramucci E, Radke PV, Widimsky P, Tousek F, Tauth J, Spriggs D, McLaurin BT, Angiolillo DJ, Ge'ne'reux P, Liu T, Prats J, Todd M, Skerjanec S, White HD, Harrington RA. Effect of Platelet Inhibition with Cangrelor during PCI on Ischemic Events. *N Engl J Med* 2013;368(14):1303–1313.
853. Steg PG, Bhatt DL, Hamm CW, Stone GW, Gibson CM, Mahaffey KW, Leonardi S, Liu T, Skerjanec S, Day JR, Iwaoka RS, Stuckey TD, Gogia HS, Gruberg L, French WJ, White HD, Harrington RA. Effect of cangrelor on periprocedural outcomes in percutaneous coronary interventions: a pooled analysis of patient-level data. *Lancet* 2013;382(9919):1981–1992.
854. Angiolillo DJ, Firstenberg MS, Price MJ, Tummala PE, Hutyra M, Welsby JJ, Voeltz MD, Chandna H, Ramaiah C, Brtko M, Cannon L, Dyke C, Liu T, Montalescot G, Manoukian SV, Prats J, Topol EJ. Bridging antiplatelet therapy with cangrelor in patients undergoing cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307(3):265–274.
855. Mega JL, Braunwald E, Wiwiot SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, Burton P, Cohen M, Cook-Bruns N, Fox KA, Goto S, Murphy SA, Plotnikov AN, Schneider D, Sun X, Verheugt FV, Gibson CM, the AACSTI. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366:9–19.
856. Gibson CM, Chakrabarti AK, Mega J, Bode C, Bassand J-P, Verheugt FWA, Bhatt DL, Goto S, Cohen M, Mohanavelu S, Burton P, Stone G, Braunwald E, Investigators A-AT. Reduction of Stent Thrombosis in Patients With Acute Coronary Syndromes Treated With Rivaroxaban in ATLAS-ACS 2 TIMI 51. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(4):286–290.
857. Mega JL, Braunwald E, Murphy SA, Plotnikov AN, Burton P, Kiss RG, Parkhomenko A, Tendera M, Widimsky P, Gibson CM. Rivaroxaban in patients stabilized after a ST-segment elevation myocardial infarction: results from the ATLAS ACS-2-TIMI-51 trial (Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome-Thrombolysis In Myocardial Infarction-51). *J Am Coll Cardiol* 2013;61(18):1853–1859.
858. Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P, Bhatt DL, Goodman S, Verheugt FV, Flather M, Huber K, Liaw D, Husted SE, Lopez-Sendon J, De Caterina R, Jansky P, Darius H, Vinereanu D, Cornel JH, Cools F, Atar D, Leiva-Pons JL, Keltai M, Ogawa H, Pais P, Parkhomenko A, Ruzyllo W, Diaz R, White H, Ruda M, Geraldes M, Lawrence J, Harrington RA, Wallentin L, Investigators A-. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2011;365(8):699–708.
859. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, Khder Y, Roberts J, Siegbahn A, Tijssen JGP, Van de Werf F, Wallentin L. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J* 2011;32(22):2781–2789.
860. Steg PG, Mehta SR, Jukema JW, Lip GYH, Gibson CM, Kovar F, Kala P, Garcia-Hernandez A, Renfurm RW, Granger CB. RUBY-I: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the safety and tolerability of the novel oral factor Xa inhibitor dorexaban (YM150) following acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2011;32(20):2541–2554.
861. Alexander JH, Becker RC, Bhatt DL, Cools F, Crea F, Dellborg M, Fox KA, Goodman SG, Harrington RA, Huber K, Husted S, Lewis BS, Lopez-Sendon J, Mohan P, Montalescot G, Ruda M, Ruzyllo W, Verheugt F, Wallentin L. Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APRAISE) trial. *Circulation* 2009;119(22):2877–2885.
862. Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, Burton P, Poulter R, Misselwitz F, Hricak V, Barnathan ES, Bordes P, Witkowski A, Markov V, Oppenheimer L, Gibson CM. Rivaroxaban vs. placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLASACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet* 2009;374(9683):29–38.
863. Ruiz-Nodar JM, Mari'n F, Hurtado JA, Valencia J, Pinar E, Pineda J, Gimeno JR, Sogorb F, Valde's M, Lip GYH. Anticoagulant and antiplatelet therapy use in 426 patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and stent implantation implications for bleeding risk and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(8):818–825.
864. Hansen ML, Sørensen R, Clausen MT, Fog-Petersen ML, Raunso J, Gadsbøll N, Gislason GH, Folke F, Andersen SS, Schramm TK, Abildstrøm SZ, Poulsen HE, Køber L, Torp-Pedersen C. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Archives of Internal Medicine* 2010;170(16):1433–1441.
865. Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH, Hansen CM, Karasoy D, Kristensen SL, Køber L, Torp-Pedersen C, Gislason GH, Hansen ML. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. *Circulation* 2012;126(10):1185–1193.
866. Faxon DP, Eikelboom JW, Berger PB, Holmes DR Jr., Bhatt DL, Moliterno DJ, Becker RC, Angiolillo DJ. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting: a North American perspective: executive summary. *Circulation. Cardiovascular Interventions* 2011;4(5):522–534.
867. Lip GYH, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Airaksinen JK, Cuisset T, Kirchhof P, Mari'n F. Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting: executive summary: a Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2010;31(11):1311–1318.
868. Sarafoff N, Martischniq A, Wealer J, Mayer K, Mehilli J, Sibbing D, Kasrati A. Triple therapy with aspirin, prasugrel, and vitamin K antagonists

- in patients with drug-eluting stent implantation and an indication for oral anticoagulation. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(20):2060–2066.
869. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Attubato MJ, Feit F, Bhatt DL, Slater J. Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117 762 patient-years of follow-up from randomized trials. *Circulation* 2012;125(23):2873–2891.
870. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, Adriaenssens T, Vrolix M, Heestermaans AA, Vis MM, Tijssen JG, van 't Hof AW, ten Berg JM. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an openlabel, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013;381(9872):1107–1115.
871. Park S-J, Park D-W, Kim Y-H, Kang S-J, Lee S-W, Lee CW, Han K-H, Park S-W, Yun S-C, Lee S-G, Rha S-W, Seong I-W, Jeong M-H, Hur S-H, Lee N-H, Yoon J, Yang J-Y, Lee B-K, Choi Y-J, Chung W-S, Lim D-S, Cheong S-S, Kim K-S, Chae JK, Nah D-Y, Jeon D-S, Seung KB, Jang J-S, Park HS, Lee K. Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2010;362(15):1374–1382.
872. Kedhi E, Stone GW, Kereiakes DJ, Serruys PW, Parise H, Fahy M, Simonon CA, Sudhir K, Sood P, Smits PC. Stent thrombosis: insights on outcomes, predictors and impact of dual antiplatelet therapy interruption from the SPIRIT II, SPIRIT III, SPIRIT IV and COMPARE trials. *EuroIntervention* 2012;8(5):599–606.
873. Silber S, Kirtane AJ, Belardi JA, Liu M, Brar S, Rothman M, Windecker S. Lack of association between dual antiplatelet therapy use and stent thrombosis between 1 and 12 months following resolute zotarolimus-eluting stent implantation. *Eur Heart J* 2014, published online February 7.
874. Agewall S, Cattaneo M, Collet JP, Andreotti F, Lip GY, Verheugt FW, Huber K, Grove EL, Morais J, Husted S, Wassmann S, Rosano G, Atar D, Pathak A, Kjeldsen K, Storey RF, Pharmacology ESCWGoC, Drug T, Thrombosis ESCWGo. Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy. *Eur Heart J* 2013;34(23):1708–1713, 1713a–1713b.
875. Alexander KP, Chen AY, Roe MT, Newby LK, Gibson CM, Allen-LaPointe NM, Pollack C, Gibril WB, Ohman EM, Peterson ED. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA* 2005;294(24):3108–3116.
876. Steg PG, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Atar D, Badimon L, Bassand JP, De Caterina R, Eikelboom JA, Gulba D, Hamon M, Helft G, Fox KA, Kristensen SD, Rao SV, Verheugt FW, Widimsky P, Zeymer U, Collet JP. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2011;32(15):1854–1864.
877. James S, Budaj A, Aylward P, Buck KK, Cannon CP, Cornel JH, Harrington RA, Horowitz J, Katus H, Keltai M, Lewis BS, Parikh K, Storey RF, Szummer K, Wojdyla D, Wallentin L. Ticagrelor vs. clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 2010;122(11):1056–1067.
878. Sousa-Uva M, Storey R, Huber K, Falk V, Leite-Moreira A, Amour J, Atar NA, Ascione R, Taggart D, Collet JP. Expert position paper on the management of antiplatelet therapy in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Eur Heart J* 2014;35:1510–1514.
879. Ferraris VA, Saha SP, Oestreich JH, Song HK, Rosengart T, Reece TB, Mazer CD, Bridges CR, Despotis GJ, Jointer K, Clough ER. 2012 update to the Society of Thoracic Surgeons guideline on use of antiplatelet drugs in patients having cardiac and noncardiac operations. *The Annals of Thoracic Surgery* 2012;94(5):1761–1781.
880. Smith PK, Goodnough LT, Levy JH, Poston RS, Short MA, Weerakkody GJ, Lenarz LA. Mortality benefit with prasugrel in the TRITON-TIMI 38 coronary artery bypass grafting cohort: risk-adjusted retrospective data analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(5):388–396.
881. Varenhorst C, Alstrom U, Scirica BM, Hogue CW, Aasenblad N, Storey RF, Steg PG, Horowitz J, Mahaffey KW, Becker RC, James S, Cannon CP, Brandrup-Wognsen G, Wallentin L, Held C. Factors contributing to the lower mortality with ticagrelor compared with clopidogrel in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(17):1623–1630.
882. Kwak Y-L, Kim J-C, Choi Y-S, Yoo K-J, Song Y, Shim J-K. Clopidogrel responsiveness regardless of the discontinuation date predicts increased blood loss and transfusion requirement after off-pump coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(24):1994–2002.
883. Mahla E, Suarez TA, Bliden KP, Rehak P, Metzler H, Sequeira AJ, Cho P, Sell J, Fan J, Antonino MJ, Tantry US, Gurbel PA. Platelet function measurement-based strategy to reduce bleeding and waiting time in clopidogrel-treated patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: the timing based on platelet function strategy to reduce clopidogrel-associated bleeding related to CABG (TARGET-CABG) study. *Circulation. Cardiovascular interventions* 2012;5(2):261–269.
884. Savonitto S, D'Urbano M, Caracciolo M, Barlocco F, Mariani G, Nichelatti M, Klugmann S, De Servi S. Urgent surgery in patients with a recently implanted coronary drug-eluting stent: a phase II study of 'bridging' antiplatelet therapy with tirofiban during temporary withdrawal of clopidogrel. *British Journal of Anaesthesia* 2010;104(3):285–291.
885. Collet JP, Himbet F, Steg PG. Myocardial infarction after aspirin cessation in stable coronary artery disease patients. *Int J Cardiol* 2000;76(2–3):257–258.
886. Deo SV, Dunlay SM, Shah IK, Altarabsheh SE, Erwin PJ, Boilson BA, Park SJ, Joyce LD. Dual anti-platelet therapy after coronary artery bypass grafting: is there any benefit? A systematic review and meta-analysis. *Journal of Cardiac Surgery* 2013;28(2):109–116.
887. Stone GW, Witzensichler B, Weisz G, Rinaldi MJ, Neumann FJ, Metzger DC, Henry TD, Cox DA, Duffy PL, Mazzaferri E, Gurbel PA, Xu K, Parise H, Kirtane AJ, Brodie BR, Mehran R, Stuckey TD. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study. *Lancet* 2013;382(9892):614–623.
888. Parodi G, Marcucci R, Valenti R, Gori AM, Migliorini A, Giusti B, Buonamici P, Gensini GF, Abbate R, Antoniucci D. High residual platelet reactivity after clopidogrel loading and long-term cardiovascular events among patients with acute coronary syndromes undergoing PCI. *JAMA* 2011;306(11):1215–1223.
889. Breet NJ, van Werkum JW, Bouman HJ, Kelder JC, Ruven HJ, Bal ET, Deneer VH, Harmsze AM, van der Heyden JA, Rensing BJ, Suttorp MJ, Hackeng CM, ten Berg JM. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation (POPular Study). *JAMA* 2010;303(8):754–762.
890. Aradi D, Storey RF, Komocsi A, Trenk D, Gulba D, Kiss RG, Husted S, Bonello L, Sibbing D, Collet JP, Huber K, on behalf of the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2014;35(4):209–215.
891. Trenk D, Stone GW, Gawaz M, Kastrati A, Angiolillo DJ, Müller U, Richardt G, Jakubowski JA, Neumann F-J. A Randomized Trial of Prasugrel Vs. Clopidogrel in Patients With High Platelet Reactivity on Clopidogrel After Elective Percutaneous Coronary Intervention With Implantation of Drug-Eluting Stents: Results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) Study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(24):2159–2164.
892. Collet J-P, Cuisset T, Range G, Cayla G, Elhadad S, Pouillot C, Henry P, Motreff P, Carrie D, Boueri Z, Belle L, Van Belle E, Rousseau H, Aubry P, Monsegu J, Sabouret P, O'Connor SA, Abtan J, Kerneis M, Saint-Etienne C, Barthelemy O, Beygui F, Silvain J, MDEV, Montalescot G. Bedside Monitoring to Adjust Antiplatelet Therapy for Coronary Stenting. *N Engl J Med* 2012;367(22):2100–2109.
893. Collet J-P, Hulot J-S, Pena A, Villard E, Esteve J-B, Silvain J, Payot L, Brugier D, Cayla G, Beygui F, Bensimon G, Funck-Brentano C, Montalescot G. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet* 2009;373(9660):309–317.
894. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Walker JR, Simon T, Antman

- EM, Braunwald E, Sabatine MS. Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON/TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis. *Lancet* 2010;376(9749):1312–1319.
895. Mega JL, Simon T, Anderson JL, Bliden K, Collet JP, Danchin N, Giusti B, Gurbel P, Horne BD, Kastrati A, Montalescot G, Neumann FJ, Shen L, Sibbing D, Steg PG, Trenk D, Wiviott SD, Sabatine MS. CYP2C19 Genetic Variants and Clinical Outcomes With Clopidogrel: A Collaborative Meta-Analysis. *Circulation* 2009;120: S598-b-9.
896. Trenk D, Hochholzer W, Fromm MF, Chialda LE, Pahl A, Valina CM, Stratz C, Schmiebusch P, Bestehorn HP, Bu'ttner HJ, Neumann FJ. Cytochrome P450 2C19 681G.A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51: 1925–1934.
897. Roberts JD, Wells GA, Le May MR, Labinaz M, Glover C, Froeschl M, Dick A, Marquis JF, O'Brien E, Goncalves S, Druce I, Stewart A, Gollob MH, So DYF. Point-of-care genetic testing for personalisation of antiplatelet treatment (RAPID GENE): a prospective, randomised, proof-of-concept trial: the RAPID GENE trial. *Lancet* 2012; 379: 1705–1711.
898. Silberman S, Neukirch-Stoop C, Steg PG. Rapid desensitization procedure for patients with aspirin hypersensitivity undergoing coronary stenting. *Am J Cardiol* 2005;95(4):509–510.
899. A randomised, blinded, trial of clopidogrel vs. aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348(9038): 1329–1339.
900. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanan A, Schnitzer TJ, Shook TL, Lapuerta P, Goldsmith MA, Laine L, Scirica BM, Murphy SA, Cannon CP, Investigators C. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010;363(20):1909–1917.
901. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y, Michelson AD, Hautvast RV, Ver Lee PN, Close SL, Shen L, Mega JL, Sabatine MS, Wiviott SD. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet* 2009;374(9694):989–997.
902. Birkmeyer JD, Finlayson EV, Birkmeyer CM. Volume standards for high-risk surgical procedures: potential benefits of the Leapfrog initiative. *Surgery* 2001;130(3): 415–422.
903. Post PN, Kuijpers M, Ebels T, Zijlstra F. The relation between volume and outcome of coronary interventions: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2010; 31(16):1985–1992.
904. Jones DA, Gallagher S, Rathod K, Jain AK, Mathur A, Uppal R, Westwood M, Wong K, Rothman MT, Shipolini A, Smith EJ, Mills PG, Timmis AD, Knight CJ, Archbold RA, Wragg A. Clinical outcomes after myocardial revascularization according to operator training status: cohort study of 22 697 patients undergoing percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass graft surgery. *Eur Heart J* 2013;34(37):2887–2895.
905. Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE, Goodney PP, Wennberg DE, Lucas FL. Surgeon volume and operative mortality in the United States. *N Engl J Med* 2003; 349(22):2117–2127.
906. Puskas JD, Mack MJ, Smith CR. On-pump vs. off-pump CABG. *N Engl J Med* 2010; 362(9):851; author reply 853–854.
907. Wijns W, Kolh PH. Experience with revascularization procedures does matter: low volume means worse outcome. *Eur Heart J* 2010;31(16):1954–7.
908. Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ, Shah A, Papadimos TJ, Engoren M, Habib RH. Is hospital procedure volume a reliable marker of quality for coronary artery bypass surgery? A comparison of risk and propensity adjusted operative and midterm outcomes. *Ann Thorac Surg* 2005;79(6):1961–1969.
909. Kurlansky PA, Argenziano M, Dunton R, Lancey R, Nast E, Stewart A, Williams T, Zapolanski A, Chang H, Tingley J, Smith CR. Quality, not volume, determines outcome of coronary artery bypass surgery in a university-based community hospital network. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143(2):287–293.
910. Auerbach AD, Hilton JF, Maselli J, Pekow PS, Rothberg MB, Lindenauer PK. Shop for quality or volume? Volume, quality, and outcomes of coronary artery bypass surgery. *Ann Intern Med* 2009;150(10):696–704.
911. Hannan EL, Wu C, Walford G, King SB 3rd, Holmes DR Jr, Ambrose JA, Sharma S, Katz S, Clark LT, Jones RH. Volume-outcome relationships for percutaneous coronary interventions in the stent era. *Circulation* 2005;112(8):1171–1179.
912. McGrath PD, Wennberg DE, Dickens JD Jr, Siewers AE, Lucas FL, Malenka DJ, Kellett MA Jr, Ryan TJ Jr. Relation between operator and hospital volume and outcomes following percutaneous coronary interventions in the era of the coronary stent. *JAMA* 2000;284(24):3139–3144.
913. Nallamothu BK, Wang Y, Magid DJ, McNamara RL, Herrin J, Bradley EH, Bates ER, Pollack CV Jr, Krumholz HM. Relation between hospital specialization with primary percutaneous coronary intervention and clinical outcomes in ST-segment elevation myocardial infarction: National Registry of Myocardial Infarction-4 analysis. *Circulation* 2006;113(2):222–229.
914. Spaulding C, Morice MC, Lancelin B, El Haddad S, Lepage E, Bataille S, Tresca JP, Mouran X, Fosse S, Monchi M, de Vernejoul N. Is the volume-outcome relation still an issue in the era of PCI with systematic stenting? Results of the greater Paris area PCI registry. *Eur Heart J* 2006;27(9):1054–1060.
915. Vakili BA, Kaplan R, Brown DL. Volume-outcome relation for physicians and hospitals performing angioplasty for acute myocardial infarction in New York state. *Circulation* 2001;104(18):2171–2176.
916. Ho V. Evolution of the volume-outcome relation for hospitals performing coronary angioplasty. *Circulation* 2000;101(15):1806–1811.
917. Kastrati A, Neumann FJ, Schomig A. Operator volume and outcome of patients undergoing coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1998;32(4):970–976.
918. Canto JG, Every NR, Magid DJ, Rogers WJ, Malmgren JA, Frederick PD, French WJ, Tiefenbrunn AJ, Misra VK, Kiefe CI, Barron HV. The volume of primary angioplasty procedures survival after acute myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Investigators. *N Engl J Med* 2000;342(21):1573–1580.
919. Zahn R, Gottwik M, Hochadel M, Senges J, Zeymer U, Vogt A, Meinerz T, Dietz R, Hauptmann KE, Grube E, Kerber S, Sechtem U. Volume-outcome relation for contemporary percutaneous coronary interventions (PCI) in daily clinical practice: is it limited to high-risk patients? Results from the Registry of Percutaneous Coronary Interventions of the Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte (ALKK). *Heart* 2008;94(3):329–335.
920. Khattab AA, Hamm CW, Senges J, Toelg R, Geist V, Bonzel T, Kelm M, Levenson B, Nienaber CA, Pfannebecker T, Sabin G, Schneider S, Tebbe U, Neumann FJ, Richardt G. Sirolimus-eluting stent treatment at high-volume centers confers lower mortality at 6-month follow-up: results from the prospective multicenter German Cypher Registry. *Circulation* 2009;120(7):600–606.
921. Kumbhani DJ, Cannon CP, Fonarow GC, Liang L, Askari AT, Peacock WF, Peterson ED, Bhatt DL. Association of hospital primary angioplasty volume in ST-segment elevation myocardial infarction with quality and outcomes. *JAMA* 2009;302(20):2207–2213.
922. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, Chambers CE, Ellis SG, Guyton RA, Hollenberg SM, Khot UN, Lange RA, Mauri L, Mehran R, Moussa ID, Mukherjee D, Nallamothu BK, Ting HH. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(24):e44–e122.
923. Di Mario C, Di Sciascio G, Dubois-Rande JL, Michels R, Mills P. Curriculum and syllabus for interventional cardiology subspecialty training in Europe. *EuroIntervention* 2006;2(1):31–36.
924. Hlatky MA, Boothroyd DB, Reitz BA, Shilane DA, Baker LC, Go AS. Adoption and effectiveness of internal mammary artery grafting in coronary artery bypass surgery among medicare beneficiaries. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(1):33–39.
925. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher

- M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syvanne M, Scholte op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012;33(13): 1635–1701.
926. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376(9753):1670–1681.
927. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM. Intensive vs. moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350(15): 1495–1504.
928. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJ, Shepherd J, Wenger NK. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352(14): 1425–1435.
929. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr., Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, FlakerGC et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992;327(10):669–677.
930. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991; 325(5):293–302.
931. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349(20):1893–1906.
932. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362(9386): 772–776.
933. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358(15):1547–1559.
934. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342(3):145–153.
935. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362(9386): 782–788.
936. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA* 2003; 290(1):86–97.
937. Iestra JA, Kromhout D, van der Schouw YT, Grobbee DE, Boshuizen HC, van Staveren WA. Effect size estimates of lifestyle and dietary changes on all-cause mortality in coronary artery disease patients: a systematic review. *Circulation* 2005; 112(6):924–934.
938. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, Skidmore B, Stone JA, Thompson DR, Oldridge N. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004; 116(10):682–692.
939. Taylor RS, Unal B, Critchley JA, Capewell S. Mortality reductions in patients receiving exercise-based cardiac rehabilitation: how much can be attributed to cardiovascular risk factor improvements? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;13(3):369–374.
940. Hammill BG, Curtis LH, Schulman KA, Whellan DJ. Relationship between cardiac rehabilitation and long-term risks of death and myocardial infarction among elderly Medicare beneficiaries. *Circulation* 2010;121(1):63–70.
941. Clark AM, Hartling L, Vandermeer B, McAlister FA. Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med* 2005; 143(9):659–672.
942. Heran BS, Chen JM, Ebrahim S, Moxham T, Oldridge N, Rees K, Thompson DR, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(7):CD001800.
943. Janssen V, De Gucht V, Dusseldorp E, Maes S. Lifestyle modification programmes for patients with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol* 2013;20(4):620–640.
944. Zhang Y, Zhang X, Liu L, Zanchetti A. Is a systolic blood pressure target <140 mmHg indicated in all hypertensives? Subgroup analyses of findings from the randomized FEVER trial. *Eur Heart J* 2011;32(12):1500–1508.
945. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, Just H, Fox KA, Pocock SJ, Clayton TC, Motro M, Parker JD, Bourassa MG, Dart AM, Hildebrandt P, Hjalmarsen A, Kragten JA, Molhoek GP, Otterstad JE, Seabra-Gomes R, Soler-Soler J, Weber S. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364(9437): 849–857.
946. Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens* 2009;27(5):923–934.
947. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351(9118):1755–1762.
948. Froelicher VF, Lehmann KG, Thomas R, Goldman S, Morrison D, Edson R, Lavori P, Myers J, Dennis C, Shabetai R, Do D, Froning J. The electrocardiographic exercise test in a population with reduced workup bias: diagnostic performance, computerized interpretation, and multivariable prediction. Veterans Affairs Cooperative Study in Health Services #016 (QUEXTA) Study Group. *Quantitative Exercise Testing and Angiography. Ann Intern Med* 1998;128(12 Pt 1):965–974.
949. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;329(14): 977–986.
950. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352(9131):837–853.
951. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353(9146):9–13.
952. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacs P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344(22):1651–1658.
953. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353(9169):2001–2007.
954. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrescu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Bohm M, Anker SD, Thompson SG, Poole-Wilson PA. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26(3):215–225.
955. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J,

- Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341(10):709–717.
956. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364(1):11–21.
957. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348(14):1309–1321.
958. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376(9744):875–885.
959. Fox K, Komajda M, Ford I, Robertson M, Bohm M, Borer JS, Steg PG, Tavazzi L, Tendera M, Ferrari R, Swedberg K. Effect of ivabradine in patients with left ventricular systolic dysfunction: a pooled analysis of individual patient data from the BEAUTIFUL and SHIFT trials. *Eur Heart J* 2013; 34(29):2263–2270.
960. Saito S, Valdes-Chavarri M, Richardt G, Moreno R, Iniguez Romo A, Barbato E, Carrie D, Ando K, Merkely B, Kornowski R, Eltchaninoff H, James S, Wijns W, on behalf of CENTURY II Investigators. A randomized, prospective, intercontinental evaluation of a bioresorbable polymer sirolimus-eluting coronary stent system: the CENTURY II (Clinical Evaluation of New Terumo Drug-Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients with Coronary Artery Disease) trial. *Eur Heart J* 2014; 35:2021–2031.
961. Pilgrim T, Heg D, Roffi M, Tueller D, Muller O, Vuilliamenet A, Cook S, Weilenmann D, Kaiser C, Jamshidi P, Fahrni T, Moschovitis A, Noble S, Eberli FR, Wenaweser P, Juni P, Windecker S. Ultrathin strut biodegradable polymer sirolimus-eluting stent versus durable polymer everolimus-eluting stent for percutaneous coronary intervention (BIOSCIENCE): a randomised, single-blind, noninferiority trial. *Lancet* 2014. doi 10.1016/S0140-6736(14)61038-2.